



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 116**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

A61P 23/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03742822 .4**

96 Fecha de presentación : **18.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1482791**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54

Título: **Composiciones terapéuticas antimicrobianas y procedimientos de uso.**

30

Prioridad: **20.02.2002 US 359069 P**

73

Titular/es: **Dusan Ninkov**
11839 Caminito Corriente
San Diego, California 92128, US

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.01.2011

72

Inventor/es: **Ninkov, Dusan**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.01.2011

74

Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 351 116 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**REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/359.069 presentada el 20 de febrero de 2002.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la invención**

[0002] La presente invención se refiere a la preparación de fármacos de una disolución inyectable que contiene carvacrol y timol aislados de orígenes naturales para administración intramuscular o intravenosa en forma de un complejo orgánico
10 acompañado de agentes de base farmacológica para uso en medicina humana y veterinaria.

Descripción de la técnica relacionada

[0003] El tratamiento de enfermedades infecciosas se hace principalmente con antibióticos, sulfonamidas, hormonas esteroideas, compuestos antifúngicos y
15 antiprotozoicos. Las infecciones víricas son más difíciles de tratar y están disponibles pocos fármacos que las traten sin efectos secundarios significativos. En el caso de enfermedad bacteriana y fúngica, un problema creciente son las cantidades de organismos resistentes y multirresistentes a fármacos. Éstos necesitan el uso de fármacos antimicrobianos que tienen más efectos secundarios tóxicos que pueden
20 conducir frecuentemente a lesión hepática y renal. Por tanto, el desarrollo de compuestos antimicrobianos a partir de fuentes naturales tales como hierbas o plantas medicinales es una solución ventajosa que resuelve algunos de estas cuestiones. Las familias vegetales Lamiaceae y Labiatae son conocidas por tener propiedades medicinales útiles. La familia vegetal Verbenaceae relacionada también tiene
25 características medicinales similares.

[0004] El nombre común para los miembros de las *Labiatae*, una gran familia de herbáceas principalmente anuales o perennes es la "familia de la menta". La familia de la menta se clasifica en la división *Magnoliophyta*, clase *Magnoliopsida*, orden *Lamiales*. La familia de la menta incluye aproximadamente 200 géneros tales como
30 *Salvia* (salvia), *Rosmarinus* (romero), *Mentha* (menta), *Ocimum* (albahaca), *Thymus* (tomillo), *Marrubium* (marrubio), *Monarda* (menta de caballo), *Trichostema* (tirabuzones azules), *Teucrium*, *Hyptis*, *Physostegia*, *Lamium* (ortiga mansa), *Stachys*, *Scutellaria* (escutelaria), *Nepeta* (menta de gato). Los miembros de la familia *Verbenaceae* incluyen *Lippia* (orégano mejicano) y *Lycopus*. Las plantas de la familia

de la menta son normalmente arbustos o trepadoras, aunque algunas existen como pequeños árboles. Las plantas se encuentran en todo el mundo.

[0005] La familia de la menta es muy conocida por los aceites volátiles aromáticos o esenciales del follaje que se usan en perfumes, aromatizantes y medicinas. Entre los
5 aceites esenciales más importantes están los derivados de salvia, lavanda, romero, pachulí, y las mentas reales. Muchas de las hierbas comúnmente usadas son de la familia de la menta, por ejemplo, albahaca, tomillo, ajedrea, mejorana, orégano y similares.

[0006] Muchas de estas plantas tales como nébeda, poleo, hisopo, sanícula y el
10 marrubio de productos de confitería tienen antecedentes de uso medicinal en remedios domésticos. Otras se usan como té curativos, por ejemplo, bergamota y hierbabuena.

[0007] Las mentas verdaderas pertenecen al género *Mentha*. La nébeda o menta de gato se refiere a una hierba perenne fuertemente perfumada (*Nepeta cataria*) de la familia *Labiatae*. La nébeda es originaria de Europa y Asia y aclimatada en los Estados
15 Unidos. Aunque se conoce más por su efecto estimulante sobre los gatos, el té de las hojas y los ápices de la planta de nébeda se han usado desde hace tiempo como remedio doméstico para diversas dolencias. Por ejemplo, las hojas secas de la *Nepeta cataria* se han usado para la producción de té, para tratar inquietud, nerviosismo, demencia y como un tónico para el cólico y carminativo.

[0008] Los miembros de las familias vegetales *Lamiaceae*, *Labiatae* y *Verbenaceae* contienen dos compuestos químicos en sus aceites volátiles que tienen actividades antimicrobianas y se denominan comúnmente en lo sucesivo carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol o isopropil-o-cresol) y timol (5-metil-2[1-metiletil]fenol o isopropil-cresol). Ambos son compuestos fenólicos de monoterpeneo y son potentes
25 agentes antimicrobianos. Son eficaces contra bacterias, hongos y patógenos protozoicos. Además, se cree que destruyen estos organismos rompiendo sus membranas celulares y no seleccionan miembros resistentes de estos patógenos. Tampoco son tóxicos para animales, que incluyen seres humanos, y se han usado en forma de hierbas naturales o en preparaciones de aceite a partir de estas plantas durante
30 muchos siglos. El desarrollo de un compuesto antimicrobiano de amplio espectro es importante dado el aumento de problemas con organismos resistentes a antibióticos que incluyen bacterias, levaduras, hongos y especies protozoicas.

[0009] La actividad antimicrobiana de compuestos que contienen carvacrol y timol es reconocida por los expertos en la materia y se ha desarrollado para uso en aves
35 y animales. Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.990.178 desvela composiciones

farmacéuticas para tratar una enfermedad en aves de corral inducida por hemoflagelados. Las composiciones farmacéuticas desveladas en ese documento contienen los compuestos fenólicos de monoterpeno carvacrol y timol. Ambos compuestos pueden ser sintéticos u obtenerse a partir de extracto de aceite a partir de
5 plantas tales como *Origanum vulgare*, *Thymus vulgaris*, *Mentha piperita*, *Thymus sepilum*, *Saturia hortensis*, *Saturea montana*, *Saturea subricata*, *Carum corticum*, *Thymus zugus*, *Ocimum gratissimum*, *Moranda pungata*, *Mosla japonica* y *Salvia officinalis*. La patente 718 muestra que el carvacrol y el timol son eficaces en el tratamiento de una infección protozoica por histomoniasis en diversas aves. Hay un
10 problema ya que tales compuestos fenólicos de monoterpeno pueden producir irritación y dolor y, por tanto, no son muy aptos para uso en seres humanos.

[0010] También, la patente de EE.UU. n° 6.322.825 desvela composiciones farmacéuticas para tratar infecciones gastrointestinales en animales. Las composiciones farmacéuticas desveladas en ese documento contienen carvacrol y/o
15 timol. El timol y el carvacrol que pueden ser sintéticos u obtenerse a partir de extractos de aceites vegetales tales como *Origanum vulgare*, *Thymus vulgaris*, *Mentha piperita*, *Thymus sepilum*, *Saturia hortensis*, *Saturea montana*, *Saturea subricata*, *Carum corticum*, *Thymus zugus*, *Ocimum gratissimum*, *Moranda pungata*, *Mosla japonica* y *Salvia officinalis*. En la patente n° 6.322.825, el uso de los agentes antimicrobianos es
20 amplio mostrando que los compuestos que contienen carvacrol y timol son eficaces contra un gran número de especies bacterianas y fúngicas. Es probable que la aplicación de tales compuestos produzca molestia gastrointestinal significativa en seres humanos, excluyéndose su uso como agentes terapéuticos.

[0011] La patente de EE.UU. n° 6.414.036 desvela composiciones de carvacrol
25 (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) combinadas con sales o ácidos orgánicos del Grupo I que tienen actividad antimicrobiana. Los compuestos son eficaces contra una amplia variedad de especies bacterianas, de levadura, fúngicas y protozoicas. Además, se cree que los compuestos tienen actividad antimicrobiana potenciada debido a la reacción con sales o ácidos orgánicos del Grupo I. Los compuestos se
30 proponen para uso principalmente en ganado animal, pero también se proponen para uso en seres humanos. A pesar de la descripción de la actividad antimicrobiana potenciada, todavía es probable que estos compuestos produzcan irritación, dolor y molestia cuando se usan en seres humanos a niveles terapéuticos. El asunto significativo del dolor y la molestia que frecuentemente están asociados al uso de
35 compuestos fenólicos de monoterpeno basados en carvacrol y timol debe tratarse para

proporcionar compuestos terapéuticos humanos eficaces y útiles.

[0012] La aplicación de tales compuestos de carvacrol y/o timol en terapias para la medicina humana debe vencer ciertos problemas que son menos importantes en usos veterinarios. Un asunto importante es la irritación, la molestia y el dolor que pueden
5 resultar de la inyección de compuestos fenólicos de monoterpeneo tales como carvacrol y timol. Se desea tener una formulación inyectable de carvacrol y timol para el tratamiento de infecciones humanas internas que sea eficaz y que no produzca dolor o molestia. Un fármaco tal también es útil para medicina veterinaria. Un agente inyectable permite el tratamiento de infecciones internas de un modo rápido en el
10 tiempo que aumenta las posibilidades de recuperación. La dosis de compuesto antimicrobiano también es más constante y puede mantenerse mejor a niveles terapéuticos más fácilmente en una forma inyectable. Si se dejan sin vigilar o si el tratamiento es lento, las infecciones microbianas pueden producir la muerte aún cuando se empleen terapias convencionales eficaces. Por tanto, se desearía
15 proporcionar una forma inyectable de carvacrol y timol para conseguir una forma eficaz, agradable y fidedigna para administrar los agentes antimicrobianos en dosis que puedan sostenerse durante el tiempo requerido para tratar enfermedades infecciosas.

RESUMEN

[0013] La presente divulgación proporciona composiciones terapéuticas
20 antimicrobianas que se cree tienen actividad antimicrobiana base ampliamente potenciada y son eficaces y útiles para tratar infecciones, especialmente en seres humanos, aunque también se cree que las composiciones son eficaces para uso en otros animales. La combinación de un compuesto fenólico orgánico con cualquier compuesto anestésico local proporciona composiciones novedosas que tienen una
25 fuerte actividad antimicrobiana y que también reducen el dolor y/o la irritación asociados a la administración de compuestos fenólicos orgánicos. Los componentes fenólicos orgánicos son los agentes naturales carvacrol y timol que pueden aislarse a partir de los aceites esenciales volátiles de especies vegetales que son miembros de las familias *Lamiaceae*, *Labiatae* y *Verbenaceae*. El compuesto fenólico orgánico y el
30 agente de base farmacológica se combinan tanto en una reacción química como en mezclas.

[0014] Los aceites esenciales volátiles de algunas plantas también contienen taninos naturales, moléculas polifenólicas naturales e/o hipericina, poseyendo todas actividades antimicrobianas, similarmente al carvacrol y al timol. Además, las

composiciones antimicrobianas de la presente invención pueden complementarse con diversas vitaminas, minerales, aminoácidos, grasas y aceites para ayudar en la salud y la homeostasis. Los anestésicos locales procaína y lidocaína son muy adecuados para proporcionar su actividad anestésica farmacológica para reducir el dolor y/o la irritación asociados al componente fenólico orgánico. El componente antimicrobiano de las composiciones terapéuticas globales es normalmente hasta aproximadamente el diez por ciento del total, completando el resto un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0015] Las composiciones antimicrobianas de la presente invención son útiles para tratar numerosas infecciones bacterianas, de levaduras, fúngicas, protozoicas y parasitarias en seres humanos y otros animales. También son útiles en el tratamiento de infecciones oportunistas o secundarias que resultan de infecciones víricas primarias, edad, mala salud general y de un sistema inmunitario deprimido. También se cree que son útiles contra microbios que han desarrollado resistencia a antibióticos convencionales. Los fármacos antimicrobianos pretenden administrarse como disoluciones parenterales estériles mediante inyección. Pretenden usarse principalmente como fármacos antimicrobianos humanos. Pueden prepararse varias formulaciones diferentes dependiendo del tipo y la localización de la infección que va a tratarse.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0016] Otras características y ventajas de la presente invención pueden entenderse más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1A y 1B ilustran una reacción esquemática de carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) con procaína y lidocaína.

La Figura 2 es un diagrama que ilustra la instalación de purificación mejorada y el procedimiento para aislar carvacrol y timol en formas altamente purificadas para uso en formulaciones de la presente invención.

La Figura 3 es una gráfica que ilustra el porcentaje de animales que se recuperaron de la infección después del tratamiento con una formulación líquida al 10% de la presente invención (grupo experimental, izquierda) o con antibióticos convencionales (grupo de control, derecha). La porción negra o la barra representa los animales recuperados, el rayado derecho indica que se requirió un tratamiento más largo para la recuperación y la porción blanca de la

barra representa animales que murieron.

La Figura 4 ilustra el novedoso compuesto procarvol como una entidad distinta mediante cromatografía GMC. El procarvol se representa por el pico de gradiente 40.

- 5 La Figura 5 muestra el cromatograma de GMC para el material de partida aceite de orégano. El timol está indicado por el pico de gradiente 50 y el carvacrol está representado por el pico de gradiente 52.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

[0017] La siguiente descripción es el mejor modo actualmente contemplado para
10 poner en práctica la invención. El alcance de la invención deberá determinarse con referencia a las reivindicaciones concedidas. En toda la siguiente descripción de la invención se usarán números o designadores de referencia iguales para referirse a partes o elementos iguales.

[0018] La invención proporciona composiciones terapéuticas farmacéuticas que
15 incluyen un extracto de aceite a partir de plantas de las familias *Lamiaceae*, *Labiatae* y *Verbenaceae*. En particular, las composiciones antimicrobianas farmacéuticas incluyen un compuesto fenólico orgánico, concretamente carvacrol (isopropil-o-cresol o 5-isopropil-2-metilfenol) y/o timol (isopropil-cresol o (5metil-2[1-metiletil]fenol). Los compuestos fenólicos orgánicos se obtienen idealmente a partir de extractos de aceites
20 vegetales, pero también pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos. En una realización, el compuesto fenólico orgánico se combina con un anestésico, procaina, para formar un compuesto antimicrobiano. En otra realización, el compuesto fenólico orgánico se combina con lidocaína. Tanto el compuesto fenólico orgánico sin reaccionar como los compuestos fenólicos orgánicos reaccionados con la procaina
25 anestésica y los compuestos orgánicos reaccionados con la lidocaína se denominan en este documento "compuestos antimicrobianos". La asociación de agentes farmacológicos bien equilibra el carácter ácido del carvacrol o el timol como produce una mejora en la tolerancia minimizando la irritación, la molestia y el dolor. También proporcionan actividades anestésicas que contribuyen a homeostasis global. Estos
30 compuestos de base farmacológica mejoran la eficacia de los compuestos antimicrobianos y proporcionan alivio de efectos desagradables de las moléculas fenólicas orgánicas de carvacrol o timol.

[0019] Las composiciones farmacéuticas terapéuticas representadas por las

realizaciones son adecuadas para tratar infecciones microbianas internas y procesos de inflamación interna administrándolos a primates animales tales como, por ejemplo, seres humanos, simios superiores y simios inferiores; y otros animales tales como, por ejemplo, ganado, caballos, vacas, cerdos, ovejas, cabras, conejos; roedores; mascotas
5 tales como, por ejemplo, perros, gatos y aves; y aves de corral tales como, por ejemplo, pollos, pavos y patos.

[0020] Como los compuestos antimicrobianos son degradados por enzimas, las composiciones farmacéuticas son particularmente muy aptas para tratar infecciones microbianas en seres humanos, además de otros animales. Los compuestos fenólicos
10 orgánicos carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) son degradados por enzimas en metabolitos inactivos. Los metabolitos pueden ser secretados en la orina (aproximadamente el 90%) o expirarse por los pulmones (10%) en forma de dióxido de carbono (CO₂). Los mecanismos de degradación del isopropil-o-cresol y el isopropil-cresol son muy conocidos en la técnica.

15 **[0021]** El destino metabólico de los anestésicos locales es importante ya que su toxicidad depende de su tasa de absorción y destrucción. Los anestésicos de tipo éster tales como la procaína son hidrolizados por las esterasas tanto plasmáticas como hepáticas (hígado). La actividad de las esterasas plasmáticas es alta en seres humanos y representa una mayoría de la degradación de los anestésicos de tipo éster. Los
20 anestésicos de tipo amida tales como la lidocaína son principalmente degradados por los microsomas hepáticos mediante N-desalquilación e hidrólisis (Remington, 20ª edición. H. Steve White, Ph.D. Local Anesthetics pág. 1400-1406).

[0022] Los compuestos antimicrobianos de las presentes formulaciones no parecen ser mutagénicos ni cancerígenos. Además, se cree que la eficacia de los
25 compuestos antimicrobianos no se pondrá en peligro debido a la resistencia a patógenos. Se cree que la actividad de los compuestos antimicrobianos es similar a la actividad de alcohol bencílico, fenol y polifenoles ya que los compuestos antimicrobianos destruyen las membranas celulares del microorganismo para producir la muerte celular. Como se cree que los agentes antimicrobianos de las presentes
30 realizaciones comparten este mecanismo de destrucción celular, no producirán el desarrollo de microorganismos resistentes. Como se usa en este documento, el término "actividad antimicrobiana" incluye actividad bactericida, fungicida, protozoanocida, antiparasitaria y otras desinfectantes.

I. Compuestos fenólicos orgánicos antimicrobianos

[0023] Los compuestos antimicrobianos de la invención son los compuestos fenólicos orgánicos carvacrol (isopropil-o-cresol; o 5-isopropil-2-metilfenol) y timol (isopropil-cresol, o 5-metil-2[1-metiletil]fenol). En una realización, el compuesto antimicrobiano es un compuesto fenólico orgánico combinado con una base analgésica orgánica, concretamente procaína. En otra realización, el compuesto fenólico orgánico está combinado con lidocaína.

[0024] Los compuestos fenólicos orgánicos pueden aislarse y purificarse idealmente a partir de extractos de aceites vegetales, o también prepararse sintéticamente mediante procedimientos conocidos. El carvacrol (isopropil-o-cresol) es un cristal con un punto de ebullición de aproximadamente 233°C a presión atmosférica. El timol (isopropil-cresol) es un líquido que tiene un punto de ebullición a presión atmosférica de 237-238°C. Ambos compuestos se volatilizan en vapor de agua. Preferentemente, el aceite se extrae de un miembro de la familia *Lamiaceae*, *Labiatae* o *Verbenaceae*. La familia *Labiatae* incluye aproximadamente 200 géneros tales como *Salvia*, *Rosmarinus*, *Mentha*, *Ocimum*, *Thymus*, *Marrubium*, *Monarda*, *Trichostema*, *Teucrium*, *Hyptis*, *Physostegia*, *Lamium*, *Stachys*, *Scutellaria* y *Lycopus*. Plantas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, *Ocimum* spp., *Saturea* spp., *Monarda* spp., *Origanum* spp., *Thymus* spp., *Mentha* spp., *Nepeta* spp., *Teucrium gnaphalodes*, *Teucrium polium*, *Teucrium divaricatum*, *Teucrium kotschyanum*, *Micromeria myrtifolia*, *Calamintha nepeta*, *Rosmarinus officinalis*, *Myrtus communis*, *Acinos suaveolens*, *Dictamnus albus*, *Micromeria fruticosa*, *Cunila origanoides*, *Mosla japonica*, *Maxymowitz*, *Pycnanthemum nudum*, *Micromeria juliana*, *Piper betle*, *Trachyspermum ammi*, *Lippia graveolens*, además de otras. En una realización preferida, los aceites que contienen carvacrol y timol se purifican a partir de las especies *Origanum vulgare* de una variedad de hirusta. Idealmente, ésta es una cepa híbrida que produce aceites de alta calidad, pero no se limita a esta especie y cepa. En otra composición preferida, el extracto de aceite es a partir de la planta de las especies *Nepeta* que incluyen, pero no se limitan a, *Nepeta racemosa* (menta de gato), *Nepeta citriodora*, *Nepeta elliptica*, *Nepeta hindostoma*, *Nepeta lanceolata*, *Nepeta leucophylla*, *Nepeta longibracteata*, *Nepeta mussinii*, *Nepeta nepetella*, *Nepeta sibthorpii*, *Nepeta subsessilis* y *Nepeta tuberosa*.

[0025] Los compuestos fenólicos orgánicos carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) son solubles en lípidos. Se cree que la actividad antimicrobiana de los compuestos fenólicos orgánicos es debida a la destrucción de lípidos en la membrana celular del microorganismo.

II. Extracción de carvacrol y timol de plantas

A. Cultivo de la planta

[0026] Las plantas de las familias *Lamiaceae*, *Labiatae* y *Verbenaceae* se encuentran por todo el mundo y son relativamente fáciles de cultivar. Para cultivar las
5 plantas, semillas, preferentemente aquellas con un alto porcentaje de compuestos fenólicos, se siembran en tierra suelta fina, preferentemente en un clima subtropical (que contienen aproximadamente del 70% en peso a aproximadamente el 80% en peso de compuesto fenólico orgánico). Las semillas híbridas que tienen un alto porcentaje de compuestos fenólicos orgánicos pueden producirse por técnicas conocidas.
10 Entonces, las semillas se cultivan usando técnicas agrícolas conocidas tales como riego y fertilización artificial.

[0027] Como las hojas contienen una alta cantidad de aceite tras la floración, se prefiere recoger las plantas poco después de que las plantas empiecen a florecer. Preferentemente, las plantas se recogen en el plazo de 24 horas después de la floración,
15 más preferentemente en el plazo de 12 horas después de la floración. Lo más preferentemente, la recogida se realiza pronto por la mañana o tarde en las horas del atardecer cuando las hojas no están expuestas al sol.

B. Extracción del aceite de la planta

[0028] Los compuestos fenólicos orgánicos que contienen aceite pueden extraerse
20 a partir de plantas tanto secas como frescas, o de ambas. Si la planta se seca, el procedimiento de secado se realiza preferentemente en casetas de secado que se construyen para permitir la circulación libre constante de aire. Preferentemente, las hojas y las flores recolectadas no deben exponerse a la luz directa del sol ya que la exposición a la luz del sol puede reducir la cantidad de material activo presente en las
25 hojas.

[0029] Para secar el producto, las hojas y las flores se disponen en capas de 20 - 25 cm de espesor. Para promover el secado uniforme, las capas deben girarse de arriba a abajo diariamente bien manualmente o bien mecánicamente, preferentemente más de una vez a día, más preferentemente varias veces al día, tal como cuatro veces al día,
30 preferentemente durante los primeros días de secado, normalmente dentro de los tres primeros días. Generalmente, las hojas se secan durante aproximadamente 7 a 8 días.

[0030] Después de secarse las hojas y las flores, el aceite puede extraerse mediante procedimientos conocidos que incluyen destilación, por ejemplo, destilación con vapor. Preferentemente, el aceite se extrae en un procedimiento de destilación de

dos etapas (destilación doble). El aceite se extrae primero por destilación con vapor (a una temperatura de aproximadamente 100°C) para eliminar la mayoría de las impurezas. Normalmente, después de la primera destilación con vapor, el aceite extraído contiene aproximadamente del 3% a aproximadamente el 4% en peso de timol 5 (isopropil-cresol); aproximadamente del 60% a aproximadamente el 70% de carvacrol (isopropil-o-cresol). Si se desea, el compuesto antimicrobiano reaccionado con la base sólida puede purificarse, por ejemplo, mediante recristalización.

[0031] El desarrollo de nuevos procedimientos de purificación mejorados permite el aislamiento de carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) a niveles de 10 pureza superiores al 98-99%. El contenido cuantitativo de carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) puede entonces determinarse usando, pero no se limita a, procedimientos de cromatografía de gases. Se cree que el nuevo procedimiento de purificación potencia las propiedades antimicrobianas del carvacrol (isopropil-o-cresol) y el timol (isopropil-cresol).

15 C. Instalación de purificación: destilación a vacío y fraccionamiento acoplados

[0032] La instalación de purificación se ilustra en la Figura 2. Es la única en la que los procedimientos de destilación a vacío y fraccionamiento están acoplados, asegurando que los aceites sean de la mayor calidad con aumento de la pureza y el rendimiento de los productos finales (Figura 2). Las mejoras también producen un 20 aumento de la eficiencia y ahorros de costes.

[0033] Para acelerar el procedimiento de destilación, el material de hierba/planta se fragmentará en unidades de acero inoxidable (no representadas) dotadas de cuchillas del mismo material. Los componentes de hierba/planta se fragmentan idealmente aproximadamente 15-20 minutos antes del inicio de la destilación. Esto aumenta la 25 preservación de los aceites altamente volátiles. El siguiente material de hierba/planta medicinal puede destilarse en la instalación de producción: hojas, tallos, flores, raíces y el fruto de plantas frescas o secas.

[0034] Posteriormente, el material de hierba/planta se procesa para purificar los aceites etéreos volátiles mediante la instalación representada en la Figura 2. El material 30 de hierba/planta se coloca en cubos/bandejas de acero inoxidable con fondos 22 perforados. La parte central del cubo/bandeja tiene aproximadamente 0,2 m de diámetro y aproximadamente 1 m de longitud. Esto permite el paso más fácil de vapor de agua y la conexión a la columna en la unidad 20 de destilación. Un puente-grúa 24 autopropulsado está montado encima de un banco de tres unidades 20 de destilación

para el transporte del material de hierba/planta fragmentado en los cubos/bandejas 22 a las unidades 20 de destilación individuales. Cada unidad 20 de destilación tiene la capacidad de manipular aproximadamente 400 a 900 kilogramos (kg) de material y puede soportar un tarado de vacío de aproximadamente 0,9 bar (90 kPa) o tarado de presión absoluta de aproximadamente 0,1 bar (10 kPa). Las unidades 20 de destilación están ajustadas con tapas hidráulicas y pernos de mariposa de fácil apertura para facilitar el uso. La conexión de las tuberías al destilador desde la parte superior incluye una junta y/o codo para permitir el movimiento a medida que la tubería se suelta de su tapa/cubierta. Ésta es una conexión de rápido desmontaje. La apertura de las tuercas de mariposa permite soltar la conexión de la tubería y la activación de la hidráulica (apertura o cierre) de la tapa. Hay dos cubos/bandejas 22 para cada unidad 20 de destilación para aumentar la eficiencia del procedimiento.

[0035] Un generador de vapor (no representado) proporciona idealmente al menos 1000 kg por hora (h) de vapor adecuado para la purificación de productos de carvacrol (isopropil-o-cresol), timol (isopropil-cresol) y mentol (hexahidrotimol). El vapor se transportará mediante grupos receptores a las unidades 20 de destilación a temperatura y presión controladas. Es importante mantener la regulación de temperatura ya que los aceites esenciales que van a aislarse no son estables a altas temperaturas. Puede tener lugar la oxidación si las temperaturas son superiores a 50°C. El procedimiento de destilación a vacío empleado evita la maceración de los aceites a altas temperaturas. Una característica única de la instalación es la forma en la que se proporciona el vacío en el procedimiento de destilación. Se usa un compresor (no representado) para proporcionar el vacío requerido. El compresor está simplemente adaptado a la parte de la tubería que conecta la unidad 20 de destilación. En las instalaciones de la técnica anterior, el vacío se proporciona mediante bombas de vacío que producen grandes pérdidas de los preciosos productos de aceite. Esto no se produce con el compresor. El presente procedimiento de creación del vacío produce la recuperación de hasta el 40% más de aceite en comparación con instalaciones que usan bombas de vacío. Las características del compresor pueden ser del siguiente modo: entrada de aproximadamente 0,1 bar (10 kPa) (vacío de aproximadamente 0,9 bar (90 kPa)); salida de aproximadamente 1,1 bar (110 kPa); capacidad de aproximadamente 4 m³. El compresor es de tipo tornillo que no usa aceite como lubricante.

[0036] El aceite etéreo volátil se extrae en el vapor que pasa por una columna en una unidad 20 de destilación, es decir, por el material de hierba/planta fragmentado en los cubos/bandejas 22, y se llevará a un condensador 26 con forma de tambor para la

condensación, que tiene lugar en dos etapas. En la primera etapa, tras abandonar la unidad 20 de destilación, el vapor entra en el condensador 26 con forma de tambor en el que condensa una gran cantidad del aceite. El condensador 26 es de un diseño único. El condensador 26 contiene un área de recepción en la que entra primero el vapor de la
5 unidad de destilación y que garantiza que el vapor se distribuya uniformemente en todas las tuberías. Debe observarse que el condensador 26 está diseñado de forma que no haya secciones transversales bruscas, curvas grandes o bolsas en las que se retendría el aceite. Esto es un defecto y problema importante en los condensadores de instalaciones de destilación existentes en los que hasta el 15% del aceite retenido en
10 los condensadores se recupera mediante limpieza y soplado presurizado. Esto tiene un efecto perjudicial significativo sobre la calidad del aceite producido. Por tanto, el condensador 26 tiene incorporado salidas o drenajes adicionales dentro del receptor para aumentar la recuperación de aceite. Éstos están dispuestos de manera que el aceite que abandona el receptor contiene un bajo porcentaje de agua, utilizándose las
15 diferencias en la densidad entre el aceite y el agua. Por tanto, el porcentaje de aceite que se pierde o se retiene en el receptor y el cuerpo del condensador es inferior al 0,1% del aceite total recuperado de un único ciclo de operación.

[0037] En la segunda etapa de condensación, la parte restante del vapor de agua sin condensar y el vapor de aceite esencial, junto con el aceite esencial y el agua, entra
20 en un segundo condensador "tubo a tubo"/refrigerador 28 en el que se completa la condensación. Entonces pasa a decantadores 30 de vidrio (recipientes para la separación de líquido). Los decantadores 30 están hechos de vidrio para permitir que se mida la cantidad del aceite etéreo. La ventaja de tener los condensadores 26 y 28 en tándem es su construcción y proximidad entre sí que proporciona el transporte
25 eficiente de mayor calidad y el aumento de cantidades de aceite a los decantadores. El aceite se transportará desde los decantadores a los tanques 34 de acero inoxidable para el fraccionamiento inmediato. El aceite en los tanques 34 se mueve a la columna de fraccionamiento mediante carretillas elevadoras.

[0038] Los aceites etéreos volátiles se fraccionan en columnas 32
30 excepcionalmente grandes. Cada columna 32 es más grande que las columnas previas y tiene fondos en forma de campana en los que se separará la fracción de aceite etéreo. El aumento en el tamaño de la columna aumenta la calidad y la pureza del aceite producido. Los fondos de la columna 32 están sobredimensionados para ralentizar el procedimiento de fraccionamiento y proporcionar un volumen de intercambio tan
35 grande como sea posible entre las fases/etapas líquidas y gaseosas. Una ventaja de las

presentes columnas 32 es que los fondos pueden quitarse de la propia columna para permitir que se purifiquen diferentes aceites tales como carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol), u otros aceites. Cada columna 32 tiene salidas por las que las fracciones se transportarán a tanques 34 de acero inoxidable. El aceite se transporta a los tanques 34 grandes por bombas. Estos tanques 34 grandes se usan para el almacenamiento de aceite y el transporte dentro de cortos periodos de tiempo. Los tanques 36 pequeños se usan exclusivamente para el almacenamiento e incluyen termómetros y están revestidos de aislamiento. También tienen una apertura adicional, además de la principal, para permitir la toma de muestras para el análisis químico.

10 **[0039]** El contenido cuantitativo de carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) puede entonces determinarse usando, pero no se limitan a, procedimientos cromatográficos. Éstos pueden incluir ciertos procedimientos cromatográficos que incluyen, pero no se limitan a, cromatografía de tipo sólido-líquido, líquido-líquido y gas-líquido. Ejemplos de procedimientos cromatográficos de tipo sólido-líquido que podrían utilizarse incluyen cromatografía en columna, cromatografía en gel, cromatografía en columna seca o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

[0040] Se cree que el presente procedimiento de purificación potencia las propiedades antimicrobianas del carvacrol (isopropil-o-cresol), timol (isopropil-cresol) debido al aumento de la pureza y la calidad. El procedimiento de destilación y de fraccionamiento acoplados único aumenta la velocidad y garantiza la pureza y calidad de los productos finales. El coste de producción también se reduce.

III. Producción sintética de compuestos fenólicos orgánicos

[0041] En la técnica se conocen procedimientos para producir sintéticamente los compuestos fenólicos orgánicos carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol). Por tanto, muchos de estos compuestos están disponibles de fabricantes químicos y están enumerados en el índice de Merck. Tanto el carvacrol sintético como el timol sintético son adecuados para combinar con la procaina y la lidocaína enumeradas en la Tabla 1 para formar compuestos antimicrobianos de la presente invención. Adicionalmente, los compuestos orgánicos sintéticos carvacrol sintético y timol sintético pueden combinarse con anestésicos locales similares. Sin embargo, generalmente se prefiere que el compuesto fenólico orgánico se extraiga de plantas en lugar de sintetizarlo químicamente. Debido a que el fenol se usa frecuentemente para sintetizar carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol), el producto sintético

resultante tiende a contener fenol residual (inferior al 1 %). Puede ser no deseable administrar una composición que contiene fenol a un animal que incluye seres humanos debido a que el fenol puede ser mutagénico y cancerígeno. Además, el fenol puede producir irritación, dolor, molestia y lesión en animales o seres humanos.

5 IV. Agentes farmacológicos orgánicos

[0042] El carvacrol (isopropil-o-cresol) y el timol (isopropil-cresol) pertenecen a un grupo de compuestos fenólicos de monoterpene. Es bien sabido que el fenol, como todos los alcoholes, contiene un grupo OH. En el caso de los alcoholes, el grupo OH está en la mayoría de los casos unido a un grupo alcalino, mientras que en el fenol, el
10 grupo OH está directamente unido al grupo aromático. Éste es el caso de carvacrol y timol, que tiene cada uno un núcleo de benceno que es similar en propiedades químicas al fenol. Debido a la posibilidad de estabilizar la unión de fenol, el grupo OH se ioniza fácilmente, es decir, libera fácilmente el H⁺ (protón) lo que convierte las moléculas que contienen el grupo fenol en ácidos débiles. Esta característica de ácido del resto
15 fenol puede equilibrarse añadiendo una base orgánica, o compuesto relacionado.

[0043] En la Tabla 1 se enumeran bases orgánicas farmacológicas representativas que pueden combinarse con los ácidos fenólicos antimicrobianos carvacrol y timol. En una realización, la base orgánica es el anestésico local procaína. En otras realizaciones, el agente farmacológico de base orgánica es lidocaína.

20 **[0044]** Sólo los dos primeros compuestos en la Tabla 1, la procaína y la lidocaína, son parte de la invención como se reivindica. Otros compuestos de la Tabla 1 deben considerarse como que forman parte de la materia comparativa. Lo mismo aplica a la Tabla 2.

Tabla 1

NOMBRE TRIVIAL	NOMBRE QUÍMICO	MASA MOLAR	EFECTO FARMACOLÓGICO
Procaína	Éster (dietilamino)etílico	2- 236,30	Anestésico local
Lidocaína	2-(Dietilamino)-N-(2,6-dimetil-fenil)acetamida	234,33	Anestésico local
Efedrina	2-Metilamino-1-fenilpropan-1-ol	165,23	Simpatomimético
Hexilcaína	Benzoato de (ciclohexilamino)-2-propanol	1- 261,40	Anestésico local
Propipocaína	3-(1-Piperidinil)-1-(4-propoxifenol)-1-propanona	275,38	Anestésico local
Hidroxianfetamina	4-(2-Aminopropil)-fenol	151,21	Simpatomimético
Valamina	Carbonato de etilciclohexilo	1- 167,20	Hipnótico
Gastrotest	2,6-Diamino-3-fenilazopiridina	213,20	Analgésico urogenital
Analexina	1-Fenil-2(pirid-1-ilamino)etanol	214,30	Analgésico

[0045] La combinación de carvacrol (isopropil-o-cresol) y timol (isopropil-cresol) con los agentes farmacológicos orgánicos aumenta su capacidad de disolución en agua. Este procedimiento es ayudado por la unión de dos moléculas en un complejo de un tipo de base ácida, mientras que al mismo tiempo el efecto antimicrobiano del compuesto aumenta debido a la actividad farmacológica del agente de base. Por tanto, cualquier irritación, molestia o dolor de haber inyectado las formulaciones de los compuestos fenólicos de la realización preferida u otras realizaciones se reduce o se elimina por la actividad farmacológica del agente de base. Por tanto, los compuestos antimicrobianos resultantes son más eficaces para uso en el tratamiento de infecciones en seres humanos.

V. Reacción para formar el compuesto antimicrobiano

[0046] Como se usa en este documento, el término "compuesto antimicrobiano" se

refiere tanto a compuestos fenólicos orgánicos sin reaccionar como a compuestos formados haciendo reaccionar un compuesto fenólico orgánico extraído de una planta de la familia *Lamiaceae*, *Labiatae* y/o *Verbenaceae* con una base orgánica que contiene actividades farmacológicas. En algunos casos, el compuesto antimicrobiano
5 formado haciendo reaccionar un compuesto fenólico orgánico con una base puede denominarse en lo sucesivo un compuesto "reaccionado con base". El compuesto antimicrobiano también puede denominarse en lo sucesivo el "principio o agente activo". Un "compuesto antimicrobiano" se refiere a un compuesto formado haciendo reaccionar químicamente carvacrol (isopropil-o-cresol) o timol (isopropil-cresol) con
10 procaína o lidocaína.

[0047] Como se usa en este documento, el término "hacer reaccionar" se refiere a un procedimiento en que el compuesto fenólico orgánico se modifica químicamente (en comparación con la formación de una disolución). En la formación del nuevo compuesto antimicrobiano mediante reacción con una base farmacológica se prepara
15 un nuevo compuesto químico que es distinto y tiene un aumento de la actividad y eficacia antimicrobianas (véase la Tabla 1, Figura 1).

A. Formulaciones antimicrobianas

[0048] Teniendo en mente el peso molecular de los agentes farmacológicos descritos en la Tabla 1, una reacción de formulación preferida de carvacrol (isopropil-
20 o-cresol) o timol (isopropil-cresol) con los agentes de la Tabla 1 se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Carvacrol(C)/ timol (T)	Cantidad (g)	Agente de farmacológica base	Cantidad (g)
C/T	150,21	Procaína	236,31
C/T	150,21	Lidocaína	234,34
C/T	150,21	Efedrina	165,23
C/T	150,21	Hexilcaína	261,40
C/T	150,21	Propipocaína	275,38
C/T	150,21	Hidroxianfetamina	151,21
C/T	150,21	Valamina	167,20
C/T	150,21	Gastrotest	213,20
C/T	150,21	Analexina	214,30

[0049] Se cree que la relación óptima exacta de los componentes es equimolar,

aunque se probarán empíricamente otras relaciones para encontrar la actividad antimicrobiana más eficaz, a la vez que se reduce cualquier efecto secundario posible tal como, irritación, molestia o dolor. No se cree que estos compuestos antimicrobianos tengan toxicidad significativa. En una realización, el compuesto
5 antimicrobiano generado mediante la reacción del agente farmacológico de la Tabla 1 con carvacrol (isopropil-o-cresol) se combina con un compuesto antimicrobiano formado haciendo reaccionar el mismo agente con timol (isopropil-cresol). Esto se hace mezclando perfectamente los dos durante 10 minutos mediante agitación. En una formulación preferida, el compuesto de base reaccionado con carvacrol (isopropil-o-
10 cresol) se combina con la base reaccionada con timol (isopropil-cresol) en una relación de 90:10. En otras realizaciones, el compuesto reaccionado con procarvol se combina con el segundo compuesto reaccionado con timol en otras relaciones de: 95:5, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45 y 50:50 en la mezcla. En otras realizaciones, el compuesto de base reaccionado con carvacrol se combina aún con el compuesto de
15 base reaccionado con timol en otras relaciones. Todavía otras realizaciones pueden contener sólo compuesto de base reaccionado con carvacrol (isopropil-o-cresol) o compuesto de base reaccionado con timol (isopropil-cresol).

[0050] Además, los compuestos fenólicos orgánicos carvacrol y timol pueden combinarse en mezclas con los agentes de base farmacológica en la Tabla 1 para
20 formar fármacos antimicrobianos. En estas realizaciones, los compuestos individuales serían entidades distintas, pero funcionarían juntos para proporcionar actividades antimicrobianas, además de las actividades específicas de los agentes farmacológicos. Las relaciones ideales podrían determinarse mediante experimentación y pueden variar con diferentes infecciones o la localización de la infección.

25 B. Procarvol (procaína-carvacrol)

[0051] Se realizó una síntesis preliminar de una realización preferida de la presente invención para probar la viabilidad y la eficiencia de producción de los compuestos antimicrobianos. Se usó equipo de laboratorio de química habitual. El compuesto de procaína-carvacrol, denominado en este documento procarvol, se
30 preparó usando el siguiente protocolo.

[0052] El material de partida clorhidrato de procaína (procaína-HCL) se convirtió en procaína pura mediante la adición de hidróxido sódico. Para 40 g de procaína-HCL se añadieron lentamente 325 g de NaOH 1 M en un recipiente de reacción con mezclado en una placa de agitación convencional. El pH se midió en todo el tiempo y
35 alcanzó un valor de hasta 12,2 a 25°C. La procaína se extrajo con 250 ml de

cloroformo mediante agitación vigorosa. Las fases separadas se aislaron con un embudo de decantación. La fase de cloroformo volátil se dejó evaporar a vacío en un aparato de vacío de laboratorio habitual. El material seco resultante representó la procaína purificada. Se obtuvo un rendimiento de 32,21 g de procaína pura. La procaína se hizo reaccionar con una cantidad equimolar de carvacrol de 26,46 g. El carvacrol estaba en la forma de aceite esencial de orégano del 96,44% de pureza y 27,43 g de este aceite se usaron para proporcionar la cantidad equimolar de carvacrol en la reacción.

[0053] El carvacrol se añadió a la procaína y el contenido del recipiente de reacción se calentó en un baño de agua hasta 40°C. El contenido se agitó vigorosamente durante tiempos apropiados, normalmente más de 1 h, y la reacción se dejó enfriar lentamente. El compuesto producto era organolépticamente igual al carvacrol. Contuvo una coloración amarillenta característica similar y olor de aceite de carvacrol. Los productos de la reacción se analizaron usando un espectrofotómetro de gases-masas. Se formó el compuesto de procarvol (procaína-carvacrol) y se representa por la fracción de pico 40 en la Figura 4. El pico de procarvol a 40 se corresponde con aproximadamente el 98,82 de porcentaje de área de toda la muestra. En la Figura 5, el análisis gráfico del material de partida (aceite de orégano) se muestra con timol y carvacrol representados como picos a 50 y 52, respectivamente. El pico de timol a 50 representó aproximadamente el 2,40 y el pico de carvacrol a 52 representó aproximadamente el 96,44 en los porcentajes de área de toda la muestra, respectivamente. La estructura química propuesta del novedoso compuesto antimicrobiano se muestra en la Figura 1 (1A: abajo a la izquierda, procarvol). Una estructura química propuesta similar de un segundo compuesto antimicrobiano novedoso protimol también se muestra en la Figura 1 (1A: abajo a la derecha).

VI. Composiciones farmacéuticas terapéuticas

[0054] El compuesto antimicrobiano puede usarse solo o formando parte de una composición farmacéutica terapéutica. Como se usa en este documento, el término "composición farmacéutica terapéutica" se refiere a una composición que incluye al menos un compuesto antimicrobiano y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición farmacéutica terapéutica" puede referirse a una combinación de compuestos fenólicos orgánicos sin modificar y/o compuesto fenólico orgánico reaccionado con base y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta definición de "composición farmacéutica terapéutica" incluye aceites esenciales obtenidos de plantas, además de compuestos fenólicos orgánicos sintéticamente producidos

combinados con vehículos aceptables.

[0055] Las realizaciones de la presente invención incluyen administrar formulaciones mediante preparaciones parenterales a un sujeto. Las preparaciones parenterales se introducen o se administran directamente a los sistemas de fluidos corporales que componen los compartimentos de fluido intra o extracelular, el sistema linfático o el sistema circulatorio de la sangre. Como las características protectoras de la piel y las membranas mucosas son salvadas por la administración parenteral, la introducción de agentes tóxicos y microorganismos es de gran importancia.

[0056] Las preparaciones parenterales pueden clasificarse en cinco categorías generales: (1) disoluciones listas para ser inyectadas; (2) productos secos que van a solubilizarse justo antes de la inyección; (3) suspensiones listas para inyección; (4) productos insolubles secos listos para combinarse con un vehículo justo antes de uso y (5) emulsiones. Las preparaciones parenterales pueden administrarse por una o más vías tales como intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraespinal, intracisternal e intratecal. La naturaleza y el fin de la preparación determinarán la vía final de administración. La vía de administración específica que se elige impondrá otras restricciones a la formulación. Una ventaja de la administración parenteral es que evita la inactivación mediante procesos digestivos e irregularidades debidas a la absorción intestinal.

[0057] Normalmente, la preparación de una formulación parenteral de un fármaco empieza con la selección de los vehículos que van a usarse. El vehículo no tiene normalmente actividad terapéutica. La absorción del fármaco del vehículo puede afectarse por la viscosidad del vehículo, su capacidad para humedecer las partículas sólidas, el equilibrio de solubilidad producido por el vehículo y el coeficiente de distribución entre el vehículo y el sistema acuoso del cuerpo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son muy conocidos en la técnica.

[0058] Los vehículos farmacéuticamente aceptables para preparaciones parenterales incluyen agua destilada; vehículos acuosos tales como inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol; y vehículos no acuosos tales como aceites no volátiles. Idealmente, el aceite no volátil es de origen vegetal debido a que tales aceites no volátiles tienden a metabolizarse, son un líquido a temperatura ambiente y no se ponen rancios rápidamente. Los aceites más comúnmente usados son aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete y aceite de sésamo;

sin embargo, puede usarse cualquier aceite vegetal que se ajuste a los parámetros anteriores.

[0059] El vehículo utilizado en una preparación parenteral que se inyectará subcutáneamente, intradérmicamente o intramuscularmente es un vehículo no acuoso.

5 Más preferentemente, el vehículo para tales preparaciones parenterales es un aceite de oliva altamente purificado o compuesto similar. Otros agentes de vehículo tales son muy conocidos en la técnica.

[0060] En el mejor caso, el vehículo utilizado en una preparación parenteral que se inyectará intravenosamente es o bien agua o bien un vehículo acuoso, conteniendo
10 tales preparaciones parenterales niveles fisiológicos de cloruro sódico. La composición farmacéutica estará en forma farmacéutica unitaria. En tales casos, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto antimicrobiano. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, por ejemplo, cantidades de
15 inyección envasadas.

[0061] La cantidad de compuesto antimicrobiano en una dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 1 mg a 1000 mg según la aplicación particular. Los compuestos antimicrobianos se administran normalmente a una dosificación inicial de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo al día. Sin
20 embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos del animal que está tratándose, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto empleado. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad en la materia. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

25 VII. Composiciones farmacéuticas ilustrativas que contienen compuesto antimicrobiano para administración a seres humanos

[0062] Son posibles varias formulaciones diferentes de los compuestos antimicrobianos de la invención, a continuación se presentan algunos ejemplos ilustrativos de formulaciones.

30 A. Formulación para inyección subcutánea, intradérmica o intramuscular

[0063] Los compuestos antimicrobianos pueden formularse en una preparación parenteral que puede inyectarse subcutáneamente, intradérmicamente o intramuscularmente. Para tales preparaciones, el compuesto antimicrobiano puede estar presente a concentraciones variables, por ejemplo, puede combinarse entre el
35 0,5% en peso y el 15% en peso; el 3% en peso y el 10% en peso; o el 5% en peso y el

7,5% en peso de compuesto antimicrobiano, completando el resto un vehículo. Preferentemente, el vehículo es no acuoso, y más preferentemente es un aceite de oliva purificado o material similar.

[0064] El compuesto antimicrobiano y el vehículo se combinan normalmente en una mezcladora y se mezclan a 500 revoluciones/minuto durante 5 minutos. Después de mezclarse la formulación, se esteriliza, la mayoría de las veces idealmente con radiación ultravioleta. Una vez se ha esterilizado la formulación, está lista para inyectarse o envasarse para el almacenamiento.

B. Formulación para inyección intravenosa

[0065] Los compuestos antimicrobianos también pueden formularse en una preparación parenteral que puede inyectarse intravenosamente. Para tales preparaciones, el compuesto o compuestos antimicrobianos pueden estar presentes a concentraciones variables, por ejemplo, entre aproximadamente el 0,1% en peso y aproximadamente el 1,0% en peso, más normalmente entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 0,8% de compuestos antimicrobianos, completando un vehículo aceptable para preparaciones parenterales el resto. Preferentemente, el vehículo es agua esterilizada o un vehículo acuoso, y más preferentemente el vehículo contiene del 0,5% en peso al 1,0% en peso de cloruro sódico.

[0066] La preparación parenteral inyectable intravenosa se prepara combinando el compuesto o compuestos antimicrobianos con el vehículo. Después de mezclarse la formulación, se esteriliza preferentemente usando procedimientos conocidos. Una vez se ha esterilizado la formulación, está lista para inyectarse o envasarse para almacenamiento.

VIII. Infecciones

[0067] Las composiciones farmacéuticas terapéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar una variedad de infecciones internas y externas en sujetos que incluyen seres humanos y otros animales, por ejemplo, infecciones producidas por *Escherichia spp.* que incluyen *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.* que incluyen *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Sphenophorus spp.*, *Candida spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Vibrio spp.*, *Cryptosporidia spp.*, *Microsporidia spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Lawsonia intracellularis*, *Treponema dysenteriae*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Campylobacter spp.*, *Chlamydia spp.*, *Brucella spp.* y otras especies bacterianas patógenas.

[0068] Las composiciones farmacéuticas terapéuticas de la presente invención también pueden usarse contra hongos patogénicos que incluyen, pero no se limitan a, *Absidia spp.*, *Ajellomyces spp.*, *Arthroderma spp.*, *Aspergillus spp.*, *Blastomyces spp.*, *Candida spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Coccidioides spp.*, *Cryptococcus spp.*,
 5 *Cunninghamella spp.*, *Epidermophyton spp.*, *Exophiala spp.*, *Filobasidiella spp.*, *Fonsecaea spp.*, *Fusarium spp.*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, *Hortaea spp.*, *Issatschenkia spp.*, *Madurella spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporum spp.*, *Mucor spp.*, *Nectria spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Paracoccidioides spp.*, *Penicillium spp.*, *Pichia spp.*, *Pneumocystis spp.*, *Pseudallescheria spp.*, *Rhizopus spp.*, *Rhodotorula spp.*,
 10 *Scedosporium spp.*, *Schizophyllum spp.*, *Sporothrix spp.*, *Trichophyton spp.* y *Trichosporon spp.*

[0069] La composición farmacéutica terapéutica de la invención también puede usarse contra protozoos patogénicos que incluyen, pero no se limitan a, *Cyclospora spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Microsporidium spp.*, *Endamoeba histolytica*, *Endamoeba*
 15 *hartmanii*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli* y *Blastocystis hominis*. También puede usarse contra algunas infecciones parasitarias que incluyen, pero no se limitan a, helmintos (nematodos).

[0070] Ejemplos de los tipos de enfermedades producidas por infecciones microbianas que pueden tratarse en sujetos usando la composición farmacéutica de la
 20 invención incluyen infecciones internas tales como infecciones de los pulmones (por ejemplo, neumonía), riñones, articulaciones, garganta, músculos y otros órganos internos tales como el corazón, hígado, páncreas, amígdalas, entre otros. Las infecciones incluyen, pero no se limitan a, sepsis, otitis, sinusitis, conjuntivitis, mastitis, metritis, gastroenteritis, abscesos hepáticos, urocistitis, uretritis producida por
 25 bacterias, levadura, hongos o protozoos, además de pleuritis, peritonitis, tendinitis y heridas infectadas por bacterias. También pueden tratarse otras infecciones, tales como dermatitis y diviesos, también conocidos como abscesos y furúnculos, flemones y dermatitis. Además, con las realizaciones de la presente invención también pueden tratarse infecciones oportunistas secundarias vistas normalmente en casos de mala
 30 salud general, estrés, edad o en individuos inmunológicamente deprimidos que normalmente se producen por microorganismos no patogénicos. Un ejemplo de esto es cuando una infección viral primaria conduce a una infección microbiana secundaria debida a agotamiento del sistema inmunitario. En algunos casos, infecciones parasitarias tales como helmintiasis (nematodos) pueden tratarse por las composiciones
 35 terapéuticas de la presente invención.

IX. Ejemplos de trabajo

A. Formulación

[0071] Se preparó una formulación líquida al 10% de procarvol haciendo reaccionar cantidades equimolares de carvacrol orgánico (isopropil-o-cresol) y procaína y se administró a animales de ganado para establecer que la formulación funcionó para curar infecciones microbianas en animales.

[0072] Para los Ejemplos 1 a 14 de más adelante, los siguientes términos o frases, cuando se usaron, tienen los siguientes significados (véase la Figura 3):

[0073] Recuperación satisfactoria significa que el animal ha mejorado los síntomas clínicos. Por ejemplo, una normalización de la temperatura corporal, el animal ha empezado a comer si no estaba comiendo antes del tratamiento, han cesado los síntomas específicos (por ejemplo, diarrea, tos, etc.). En el caso de mastitis, una recuperación satisfactoria se encuentra si la ubre empezó a producir leche de buena calidad y desaparecieron los edemas presentes en la ubre.

[0074] Un animal se consideró sano si, por ejemplo, la temperatura corporal estaba dentro de un intervalo normal, la respiración era fisiológicamente correcta, los síntomas de enfermedad no estaban presentes y el animal tenía un apetito normal. Los tratamientos de procarvol mediante inyección fueron mediante procedimientos y técnicas normalmente usados por aquellos en el sector agrícola.

[0075] Se ofrecen ejemplos de varios de los sujetos animales tratados con una formulación preferida del compuesto antimicrobiano novedoso procarvol que está constituido por carvacrol y procaína reaccionadas. También podrían usarse otras formulaciones y se ensayarán empíricamente para determinar el modo más eficaz. En el grupo experimental, los ejemplos muestran que todos los animales se recuperaron de sus infecciones y estaban sanos con ausencia de síntomas clínicos. Esto va seguido de ejemplos de varios animales de control tratados por procedimientos veterinarios convencionales y agentes antibióticos. Los animales de control sirven para mostrar que los tratamientos antibióticos convencionales no son completamente eficaces y que pueden producir la muerte, posiblemente debido a que las bacterias patológicas son resistentes al antibiótico administrado. En la Figura 3, el porcentaje de animales que respondieron al tratamiento se muestra para el grupo experimental tratado con una formulación preferida preliminar de la invención y el grupo de control tratado mediante terapias convencionales. En el grupo experimental, todos los animales se recuperaron de sus infecciones, mientras que el grupo de control tuvo varios animales que no respondieron al tratamiento con antibióticos convencionales.

B. Tratamientos experimentales con procarvol

1. Grupo experimental: Ejemplos 1-7

Ejemplo 1: Tratamiento *in vivo* de neumonía en ternero

[0076] La neumonía es un problema común y frustrante en el ganado. La
 5 neumonía es básicamente una inflamación de los tejidos de los pulmones que resulta de la respuesta del animal a un agente infeccioso. Los síntomas de la neumonía incluyen un aumento de la frecuencia respiratoria (jadeo), fiebre (una temperatura rectal de más de 102,5°F (39,2°C)), tos, pérdida del apetito y rinorrea (mocos). La gravedad de la neumonía puede oscilar de leve a rápidamente mortal.

10 **[0077]** La causa de la neumonía, aunque frecuentemente se atribuye a un único síndrome, puede tener varias causas diferentes que incluyen agentes tanto víricos como bacterianos. Los virus comunes que pueden iniciar la neumonía incluyen virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina (IBR), virus del herpes, virus sincitial respiratorio bovino (BRSV), virus paragripal 3 (PI3), ciertos rinovirus, además de otros virus.
 15 Frecuentemente, un virus producirá lesión de tejidos, seguido de la invasión del tejido comprometido por bacterias. Las bacterias más frecuentemente implicadas en este patrón de infección incluyen *Pasteurella hemolytic*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma spp.* y *Actinomyces spp.*

[0078] Generalmente, el tratamiento de neumonía se realiza usando antibióticos.
 20 Tales tratamientos son generalmente ineficaces debido a que los antibióticos no tienen efecto sobre los virus, que incluyen aquellos que producen neumonía, y sólo destruirán bacterias si la cepa de bacteria presente es susceptible al antibiótico particular que se usa. Otra desventaja de los antibióticos es que deben administrarse durante un periodo de tiempo y en una dosificación que es suficientemente alta para destruir las bacterias
 25 de manera que no se desarrolle la resistencia.

[0079] Un ternero Angus macho de un mes y medio (1 ½) con un peso inicial de 317 lb (144 kg) estaba aquejado de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían tos y fiebre. Al ternero se le había diagnosticado positivamente neumonía y tenía síntomas de fiebre y tos. El ternero no había sido tratado previamente. La terapia incluyó cuatro
 30 (4) inyecciones intramusculares de 10 ml de la formulación al 10% de procarvol cada 12 horas. La temperatura del ternero durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	107°F (42,0°C)
12 horas	105°F (41,0°C)
24 horas	103°F (39,5°C)
48 horas	102°F (39,0°C)
Final	102°F (39,0°C)

El ternero tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

Ejemplo 2: Tratamiento *in vivo* de neumonía en cerdo

- 5 **[0080]** Un cerdo Landras macho de tres (3) meses con un peso inicial de 92 lb (42 kg) estaba aquejado de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían tos y fiebre. Al cerdo se le había diagnosticado positivamente neumonía. El cerdo no había sido tratado previamente. La terapia incluyó seis (6) inyecciones intramusculares de 5 ml de la formulación al 10% de procarvol cada 12 horas. La temperatura del cerdo durante el
- 10 transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	107°F (41,7°C)
12 horas	104°F (40,3°C)
24 horas	104°F (40,0°C)
48 horas	102°F (39,2°C)
Final	102°F (38,9°C)

El cerdo tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

Ejemplo 3: Tratamiento *in vivo* de mastitis en oveja

- 15 **[0081]** Una oveja hembra de tres (3) años con un peso inicial de 138 lb (63 kg) estaba aquejada de mastitis. Los síntomas incluían fiebre y edema de la ubre. A la oveja se le había diagnosticado positivamente mastitis. La oveja no había sido tratada previamente. La terapia incluyó seis (6) inyecciones intramusculares de 7 ml de la formulación al 10% de procarvol cada 12 horas. La temperatura de la oveja durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	107°F (41,7°C)
---------	----------------

26

12 horas	104°F (40,3°C)
24 horas	104°F (40,0°C)
48 horas	102°F (39,2°C)
Final	102°F (38,9°C)

La oveja tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sana. No se midió el peso final.

Ejemplo 4: Tratamiento *in vivo* de neumonía en cerdo

[0082] Un cerdo Landras hembra de tres (3) meses y medio de edad con un peso inicial de 99 lb (45 kg) estaba aquejado de salmonelosis. Los síntomas incluían fiebre, diarrea y deshidratación. Al cerdo se le había diagnosticado positivamente la bacteria *Salmonella typhimurium*. El cerdo no había sido tratado previamente. La terapia incluyó seis (6) inyecciones intramusculares de 10 ml de la formulación al 10% de procarvol cada 12 horas. La temperatura del cerdo durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	107°F (41,8°C)
12 horas	105°F (41,0°C)
24 horas	103°F (39,6°C)
48 horas	102°F (39,3°C)
Final	102°F (39,3°C)

El cerdo tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

Ejemplo 5: Tratamiento *in vivo* de inflamación renal en vaca

[0083] Una vaca Holstein hembra de cinco (5) años con un peso inicial de 1078 lb (489 kg) estaba aquejada de inflamación renal. Los síntomas incluían fiebre, micción frecuente y pus en la orina. A la vaca se le había diagnosticado positivamente la bacteria *Streptococcus spp.* La vaca había sido tratada previamente con el antibiótico hidroclina. La terapia incluyó seis (6) inyecciones intramusculares de 40 ml de la formulación al 10% de procarvol cada 12 horas. La temperatura del ternero durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	103°F (39,8°C)
12 horas	103°F (39,6°C)

27

24 horas	103°F (39,5°C)
48 horas	102°F (39,2°C)
Final	102°F (39,0°C)

Se observó que después del tercer tratamiento la orina era normal. La vaca tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sana. No se midió el peso final.

Ejemplo 6: Tratamiento *in vivo* de neumonía en caballo

[0084] Un caballo hembra de siete (7) años con un peso inicial de 1166 lb (529 kg) estaba aquejado de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían tos, fiebre y disnea. Al caballo se le había diagnosticado positivamente neumonía y también tenía una infección fúngica de *Candida albicans* en los pulmones. El caballo no había sido tratado previamente. La terapia incluyó cuatro (4) inyecciones intramusculares de 30 ml de la formulación al 10% de procarvol cada 12 horas. La temperatura del caballo durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	103°F (39,8°C)
12 horas	102°F (39,0°C)
24 horas	101°F (38,6°C)
48 horas	100°F (38,1°C)
Final	100°F (37,8°C)

El caballo tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

Ejemplo 7: Tratamiento *in vivo* de neumonía en perro

5 **[0085]** Un (1) perro macho de siete (7) años con un peso inicial de 59 lb (27 kg) estaba aquejado de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían tos, fiebre y disnea. Al perro se le había diagnosticado positivamente neumonía. El perro no había sido tratado previamente. La terapia incluyó cuatro (4) inyecciones intramusculares de 5 ml de la formulación al 10% de procarvol cada 12 horas. La temperatura del perro durante
10 el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	102°F (39,4°C)
12 horas	101°F (38,7°C)
24 horas	101°F (38,5°C)
48 horas	100°F (38,3°C)
Final	100°F (38,1°C)

El perro tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

2. Grupo de control: Ejemplos 8-14

[0086] Los siguientes ejemplos son de un grupo de control. Éstos fueron animales
15 similares y recibieron tratamiento con antibióticos convencionales habituales con protocolos de tratamiento veterinario aceptados.

Ejemplo 8: Tratamiento *in vivo* de colibacilosis en cerdo

[0087] Un cerdo Landras hembra de tres (3) semanas con un peso inicial de 19 lb (9 kg) estaba aquejado de colibacilosis por *Escherichia coli*. Los síntomas incluían
20 diarrea. Al cerdo se le había diagnosticado positivamente la bacteria *Escherichia coli*. El cerdo había sido tratado previamente con ampicilina y colicisit. La terapia incluyó

dos (2) inyecciones intramusculares de 2 ml de ampicilina cada 12 horas. La temperatura del cerdo durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	108,14°F	(42,3°C)
12 horas	108,14°F	(42,3°C)
24 horas	107,24°F	(41,8°C)
48 horas	---	---
Final	---	---

El cerdo murió como resultado de la infección a pesar del tratamiento convencional. No se midió el peso final.

5 Ejemplo 9: Tratamiento *in vivo* de neumonía en oveja

[0088] Una oveja macho de 60 días con un peso inicial de 40 lb (18 kg) estaba aquejada de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían fiebre y disnea. A la oveja se le había diagnosticado positivamente mastitis. La oveja había sido tratada previamente con penicilina. La terapia incluyó 15 inyecciones intramusculares de 2 ml de penicilina G procaína cada 8 horas. La temperatura de la oveja durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	107,24°F (41,8°C)
12 horas	106,7°F (41,5°C)
24 horas	105,3°F (40,7°C)
48 horas	104,2°F (40,1°C)
Final	103,6°F (39,8°C)

La oveja tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sana. No se midió el peso final.

Ejemplo 10: Tratamiento *in vivo* de neumonía en caballo

5 **[0089]** Un caballo macho de 11 años con un peso inicial de 1000 lb (454 kg) estaba aquejado de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían tos, fiebre y pérdida del apetito. Al caballo se le había diagnosticado positivamente neumonía. El caballo había sido tratado previamente con oxitetraciclina. La terapia incluyó ocho (8) inyecciones intramusculares de 25 ml de oxitetraciclina cada 12 horas. La temperatura
10 del caballo durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	102,0°F (38,9°C)
12 horas	101,8°F (38,8°C)
24 horas	101,3°F (38,5°C)
48 horas	100,9°F (38,3°C)
Final	100,2°F (37,9°C)

El caballo tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

Ejemplo 11: Tratamiento *in vivo* de neumonía en perro

15 **[0090]** Un perro macho de tres (3) meses con un peso inicial de 25 lb (11 kg) estaba aquejado de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían tos, fiebre y disnea. Al perro se le había diagnosticado positivamente neumonía. El perro había sido tratado previamente con sulfametazina. La terapia incluyó seis (6) inyecciones intramusculares de 3 ml de sulfametazina cada 12 horas. La temperatura del perro durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	105,4°F (40,8°C)
12 horas	104,7°F (40,4°C)
24 horas	104,0°F (40,0°C)
48 horas	103,8°F (39,9°C)
Final	103,1°F (39,5°C)

El perro tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

Ejemplo 12: Tratamiento *in vivo* de colibacilosis en ternero

[0091] Un ternero Holstein macho de 15 días con un peso inicial de 90 lb (41 kg) estaba aquejado de colibacilosis por *Escherichia coli*. Los síntomas fiebre, diarrea, deshidratación y pérdida del apetito. Al ternero se le había diagnosticado positivamente *Escherichia coli*. El ternero no había sido tratado previamente. La terapia incluyó cinco (5) inyecciones intramusculares de 5 ml de ampicilina y también infusión de electrolitos cada 12 horas. La temperatura del ternero durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	107,4°F	(41,9°C)
12 horas	107,4°F	(41,9°C)
24 horas	105,4°F	(40,8°C)
48 horas	106,3°F	(41,3°C)
Final	---	---

El ternero murió como resultado de la infección a pesar del tratamiento convencional. No se midió el peso final.

Ejemplo 13: Tratamiento *in vivo* de neumonía en cerdo

[0092] Un cerdo Landras macho de tres meses y medio (3 1/2) con un peso inicial de 80 lb (36 kg) estaba aquejado de bronconeumonía aguda. Los síntomas incluían tos, fiebre y pérdida del apetito. Al cerdo se le había diagnosticado positivamente neumonía. El cerdo no había sido tratado previamente. La terapia incluyó ocho (8) inyecciones intramusculares de 8 ml de ampicilina cada 12 horas. La temperatura del cerdo durante el transcurso del tratamiento se muestra a continuación.

Inicial	105,6°F (40,9°C)
12 horas	105,3°F (40,7°C)
24 horas	103,8°F (39,9°C)
48 horas	103,3°F (39,6°C)
Final	102,4°F (39,1°C)

El cerdo tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sano. No se midió el peso final.

Ejemplo 14: Tratamiento *in vivo* de mastitis en vaca

[0093] Una vaca Holstein macho de cuatro (4) años con un peso inicial de 1000 lb (454 kg) estaba aquejada de mastitis. Los síntomas incluían edema en la ubre y leche

de escasa calidad. A la vaca se le había diagnosticado positivamente *Streptococcus uberis*. La vaca había sido tratada previamente con penicilina y estreptomicina. La terapia incluyó ocho (8) inyecciones intramusculares de 8 ml de ampicilina cada 12 horas. La temperatura de la vaca durante el transcurso del tratamiento se muestra a 5 continuación.

Inicial	105,62°F (40,90°C)
12 horas	104,90°F (40,50°C)
24 horas	104,18°F (40,10°C)
48 horas	103,46°F (39,70°C)
Final	102,92°F (39,40°C)

La vaca tuvo una recuperación satisfactoria y estaba sana. No se midió el peso final.

C. Tratamientos adicionales con procarvol: Inyección intramuscular

[0094] El siguiente estudio en animales se hizo para determinar la eficacia de la 10 administración intramuscular de la formulación líquida al 2,5% de procarvol. Las infecciones microbianas fueron en animales y consistieron en una variedad de infecciones internas que incluyeron: neumonía, bronquitis, diarrea de diferentes etiologías y artritis. La terapia se realizó en animales individuales localizados en granjas por todos los Estados Unidos de América. Se usó una disolución líquida al 15 2,5% que contenía procarvol como principio activo.

Ejemplo 15: Vaca (granja de Minnesota).

[0095] La vaca tenía 5 años y tenía síntomas de una ubre dolorosamente hinchada, fiebre, con pus contaminando la leche. La bacteria *Staphylococcus aureus* era la causa de la infección primaria. El diagnóstico fue mastitis cruposa crónica. La terapia se 20 realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 30 ml se administraron cada 12 h durante tres días. Después del transcurso de los seis tratamientos, la infección desapareció y no pudo detectarse *Staphylococcus aureus* en la leche. La vaca estaba activa y completamente recuperada.

Ejemplo 16: Cerda (granja de Iowa).

25 **[0096]** La cerda de dos años mostró síntomas de fiebre, tos, inapetencia y rinorrea. El diagnóstico fue neumonía de origen desconocido. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 10 ml se administraron cada 12 h durante dos días, seguido de inyecciones cada 24 h durante dos días adicionales. La cerda empezó a recuperarse después del segundo día

de tratamiento con una caída significativa en la fiebre, reducción en los episodios de tos y apetito mejorado. Después del transcurso de los seis tratamientos no fueron evidentes signos de congestión ni de neumonía.

Ejemplo 17: Caballo (granja de Wisconsin).

5 **[0097]** La yegua tenía ocho años y mostró síntomas de fiebre, tos, fatiga, rinorrea y pérdida significativa de peso. El diagnóstico fue neumonía de origen desconocido. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 20 ml se administraron cada 12 h durante seis días durante un número total de 12. La yegua mostró una recuperación gradual. La yegua se
10 volvió activa y empezó a aumentar sus movimientos y se observó que corría después del tercer día de tratamiento. La fiebre cayó hasta temperatura normal después del cuarto día de tratamiento con un enorme aumento en el apetito. La observación y la auscultación durante los 15 días siguientes mostraron que habían desaparecido todos los signos de neumonía bronquial y la yegua estaba sana y completamente recuperada.

15 Ejemplo 18: Cochinitos (granja de Iowa).

[0098] Un grupo de 46 cochinitos cada uno de aproximadamente 18 días mostró síntomas de fiebre, diarrea y deshidratación. Las pruebas microbiológicas diagnosticaron infecciones hemolíticas por *Escherichia coli* en los tractos gastrointestinales de los cochinitos. La terapia se realizó con inyecciones
20 intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Se administraron inyecciones de 2 ml por cochinito cada día durante tres días. Después de la terapia, todo el grupo de cochinitos mostró una reducción inmediata en la fiebre, apetito mejorado y restauración de la función intestinal normal. Las observaciones durante la siguiente semana confirmaron la completa recuperación y la salud de cada uno de los 46
25 cochinitos.

Ejemplo 19: Corderos (granja de Idaho).

[0099] Un grupo de ocho corderos cada uno de entre 60-80 días mostró síntomas de fiebre, diarrea, deshidratación y pérdida del apetito. Las pruebas microbiológicas diagnosticaron enterotoxemia infecciosa. El microorganismo patógeno se identificó
30 como *Clostridium perfringens*. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 3 ml se administraron cada 12 h a cada cordero durante cuatro días. Después de la terapia, cada uno de los corderos mostró una reducción en la fiebre, apetito mejorado, con eliminación de todos los signos de diarrea. La observación durante los siguientes siete días mostró que cada
35 cordero se había recuperado completamente y estaba sano.

Ejemplo 20: Vaca (granja de Iowa).

[0100] Una vaca de cinco años mostró síntomas de fiebre junto con pus en la orina del animal. El examen microbiológico identificó una infección mixta de especies de *Staphilococcus* y *Streptococcus*. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 30 ml se administraron cada 24 h durante cuatro 10 días. Después de completarse la terapia desaparecieron los síntomas de fiebre e infección. Las pruebas microbiológicas no revelaron ninguna de las especies bacterianas previamente identificadas durante el transcurso del 60 días con pruebas en muestras de orina realizadas en el día 15, 30, 45 y 60. Además, durante el 10 mismo periodo de tiempo no fue evidente inflamación renal. Debe observarse que el mismo animal se trató dos veces en los 10 meses precedentes con antibióticos convencionales para una infección similar que implicó inflamación renal antes de este presente tratamiento.

Ejemplo 21: Caballo (granja de Pensilvania).

15 **[0101]** Un caballo castrado de 15 años tenía dificultades para caminar y estar de pie. El examen veterinario mostró inflamación de la pezuña y del tendón de Aquiles con la acumulación de pus y edema de la articulación. No se determinó la identificación del agente causante. El diagnóstico fue pododermatitis y tendinitis. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de 20 procarvol. Las inyecciones de 35 ml se administraron cada 24 h durante cuatro siete días. La mejora en el caminar del caballo ya se notó el segundo día de tratamiento. Fue evidente una reducción en la cantidad de edema. El animal tuvo una recuperación completa después de dos semanas.

Ejemplo 22: Perro (Hospital veterinario de Los Angeles, California).

25 **[0102]** Un perro hembra de ocho años tenía infecciones de la piel en el lomo. El diagnóstico fue dermatitis con infección de los folículos pilosos. La infección fue causada por una especie de *Staphilococcus* que se aisló del pus derivado del tejido dérmico. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 3 ml se administraron cada 24 h durante cuatro 30 cinco días. Después de la terapia desaparecieron los signos de infección e inflamación. La observación durante 30 días confirmó una recuperación completa con regeneración del crecimiento de pelo en las áreas afectadas del animal.

Ejemplo 23: Terneros (granja de California).

[0103] Un grupo de 37 terneros cada uno de aproximadamente 10 días mostró 35 cada uno síntomas de fiebre, diarrea profusa, deshidratación y pérdida del apetito. El

diagnóstico fue criptosporidiosis. El análisis microbiológico reveló una infección intestinal protozoica con *Cryptosporidium parvum* como microbio causante. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 5 ml se administraron cada 24 h durante cuatro seis días. Después de la 5 terapia desaparecieron los signos de infección e inflamación. Se observó una mejora significativa de todos los síntomas en el segundo día de tratamiento. Después de la terapia completa, todos los terneros en el grupo tuvieron una recuperación completa.

Ejemplo 24: Novillo (granja de Indiana).

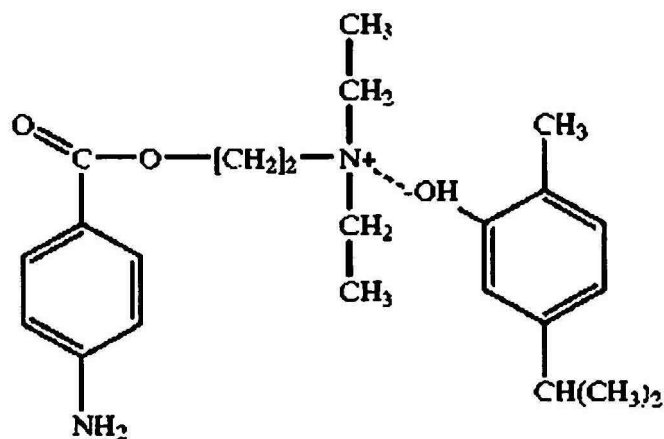
[0104] Un grupo de 14 novillos cada uno de aproximadamente ocho meses mostró 10 síntomas de fiebre, tos intensa, pérdida del apetito y pérdida de peso. La observación reveló crepitación pulmonar tras la auscultación. El diagnóstico fue de bronconeumonía viral de los pulmones en todos los animales con pruebas de infecciones bacterianas oportunistas secundarias. La terapia se realizó con inyecciones intramusculares de la formulación al 2,5% de procarvol. Las inyecciones de 20 ml se 15 administraron cada 24 h durante cuatro cinco días. Después de la terapia, la fiebre se eliminó y la tos disminuyó significativamente. También fue evidente un apetito mejorado. La observación de los animales durante los siguientes 45 días mostró que habían desaparecido todos los síntomas de las infecciones bacterianas víricas y secundarias.

20 **[0105]** La invención se ha descrito por medio de realizaciones específicas y aplicaciones de la misma. Debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones la invención puede ponerse en práctica de otro modo distinto al específicamente descrito.

REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica para uso en el tratamiento de una infección microbiana en un sujeto, comprendiendo la composición terapéutica:

- 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antimicrobiano, en la que el compuesto antimicrobiano es procarvol formado mediante una reacción química entre carvacrol y procaína, teniendo el procarvol la siguiente estructura química:



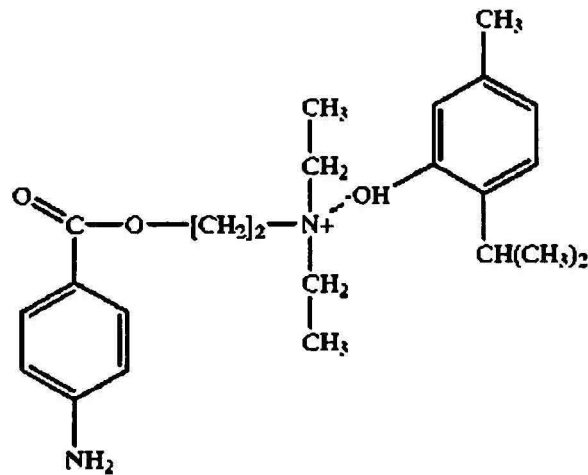
10 y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición terapéutica para uso en el tratamiento de una infección microbiana en un sujeto, comprendiendo la composición terapéutica:

- 15 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antimicrobiano, en la que el compuesto antimicrobiano es protimol formado mediante una reacción química entre procaína y timol, teniendo el protimol la siguiente estructura química:

37



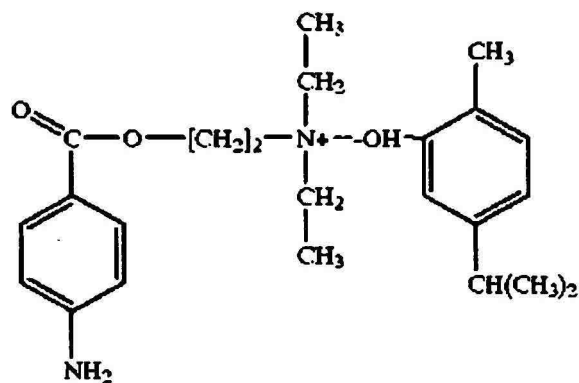
y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 3. Una composición terapéutica para uso en el tratamiento de una infección microbiana en un sujeto, comprendiendo la composición terapéutica:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antimicrobiano, en la que el compuesto antimicrobiano se forma mediante una reacción química entre lidocaína y carvacrol, teniendo el compuesto antimicrobiano la siguiente estructura química:

10

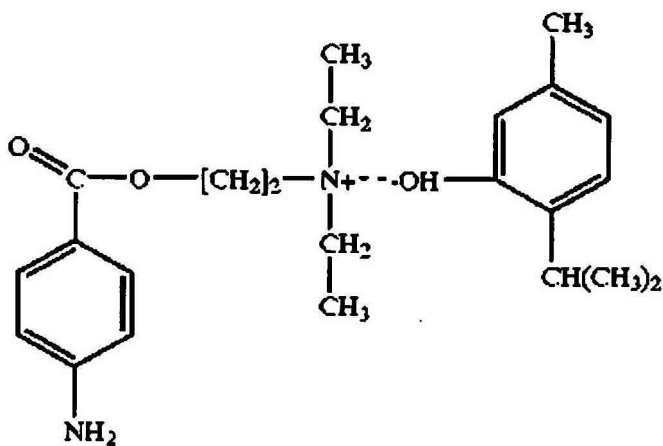


y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición terapéutica para uso en el tratamiento de una infección microbiana en un sujeto, comprendiendo la composición terapéutica:

- 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antimicrobiano, en la que el compuesto antimicrobiano se forma mediante una reacción química entre lidocaína y timol, teniendo el compuesto antimicrobiano la siguiente estructura química:



10 y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. La composición terapéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 que comprende además un aditivo seleccionado del grupo que está constituido por
15 vitaminas, minerales, aminoácidos, grasas, aceites y combinaciones de los mismos.

6. La composición terapéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en la que el compuesto antimicrobiano comprende hasta aproximadamente el 10% del porcentaje en peso total de la composición terapéutica.

20

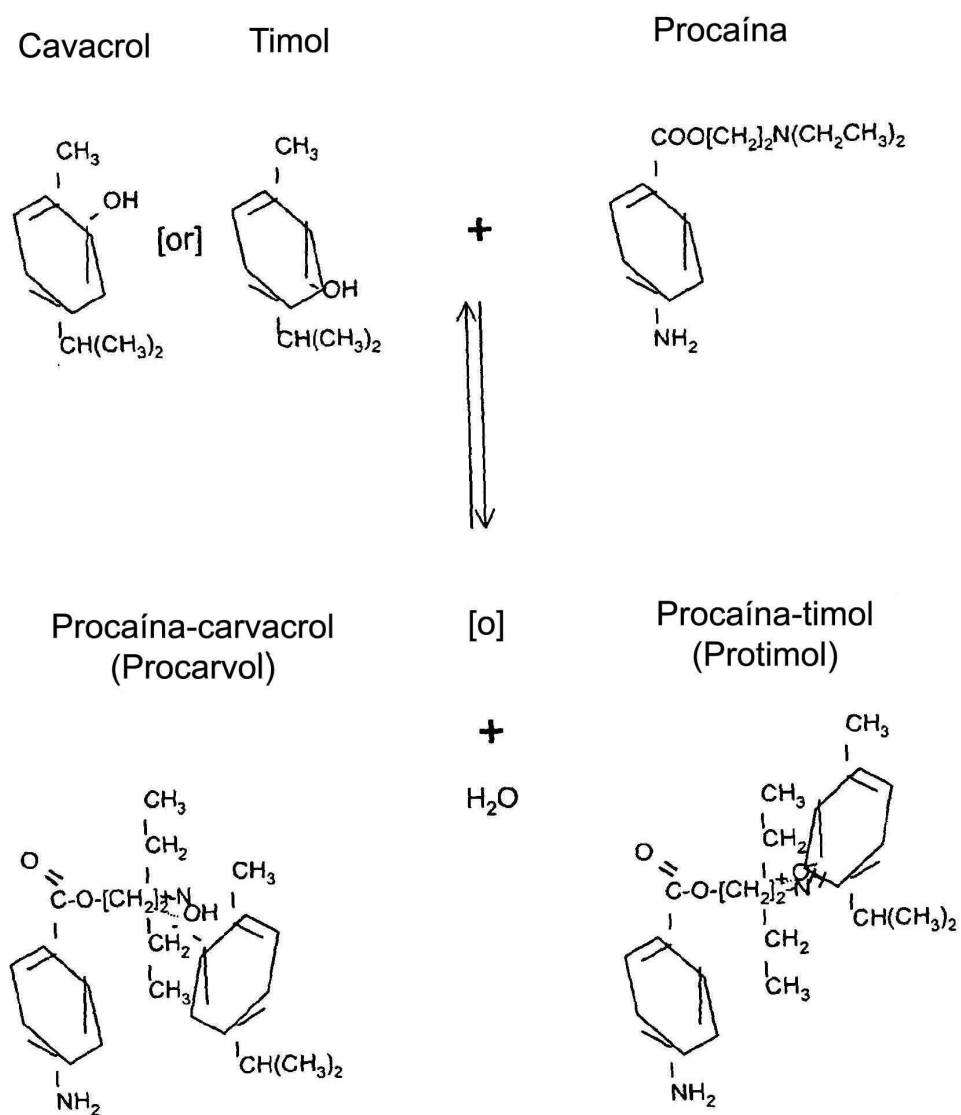
7. Las composiciones terapéuticas de la reivindicación 6, en las que la

infección microbiana que va a tratarse se selecciona del grupo que está constituido por una infección bacteriana, una infección por levadura, una infección fúngica, una infección protozoica, una infección parasitaria y combinaciones de las mismas.

- 5 8. Las composiciones terapéuticas de la reivindicación 6, en las que el sujeto se selecciona del grupo que está constituido por seres humanos, primates, caballos, vacas, cerdos, oveja, cabras, conejos, perros, gatos, roedores y aves.

40

Figura 1A



41

Figura 1B

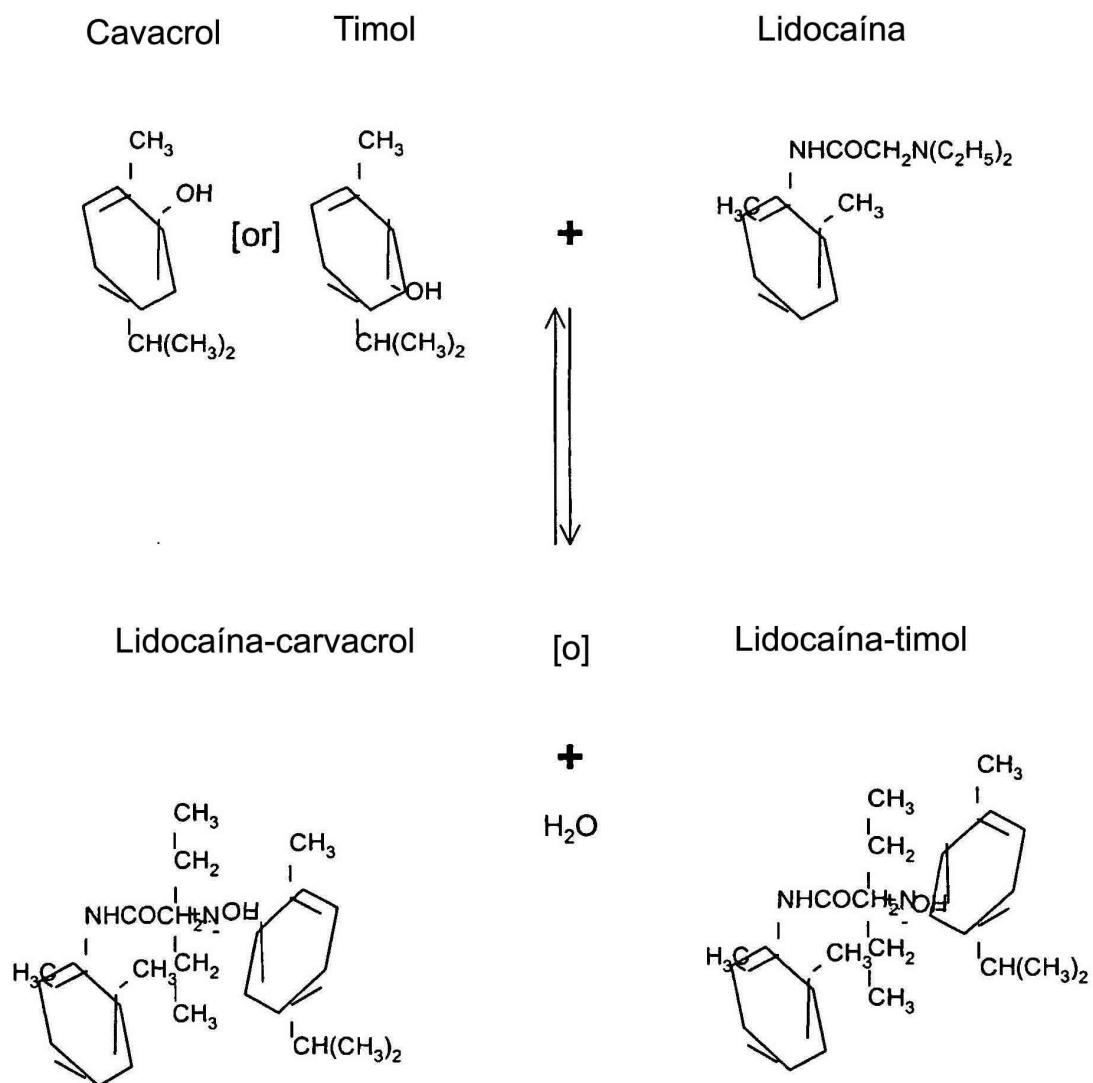
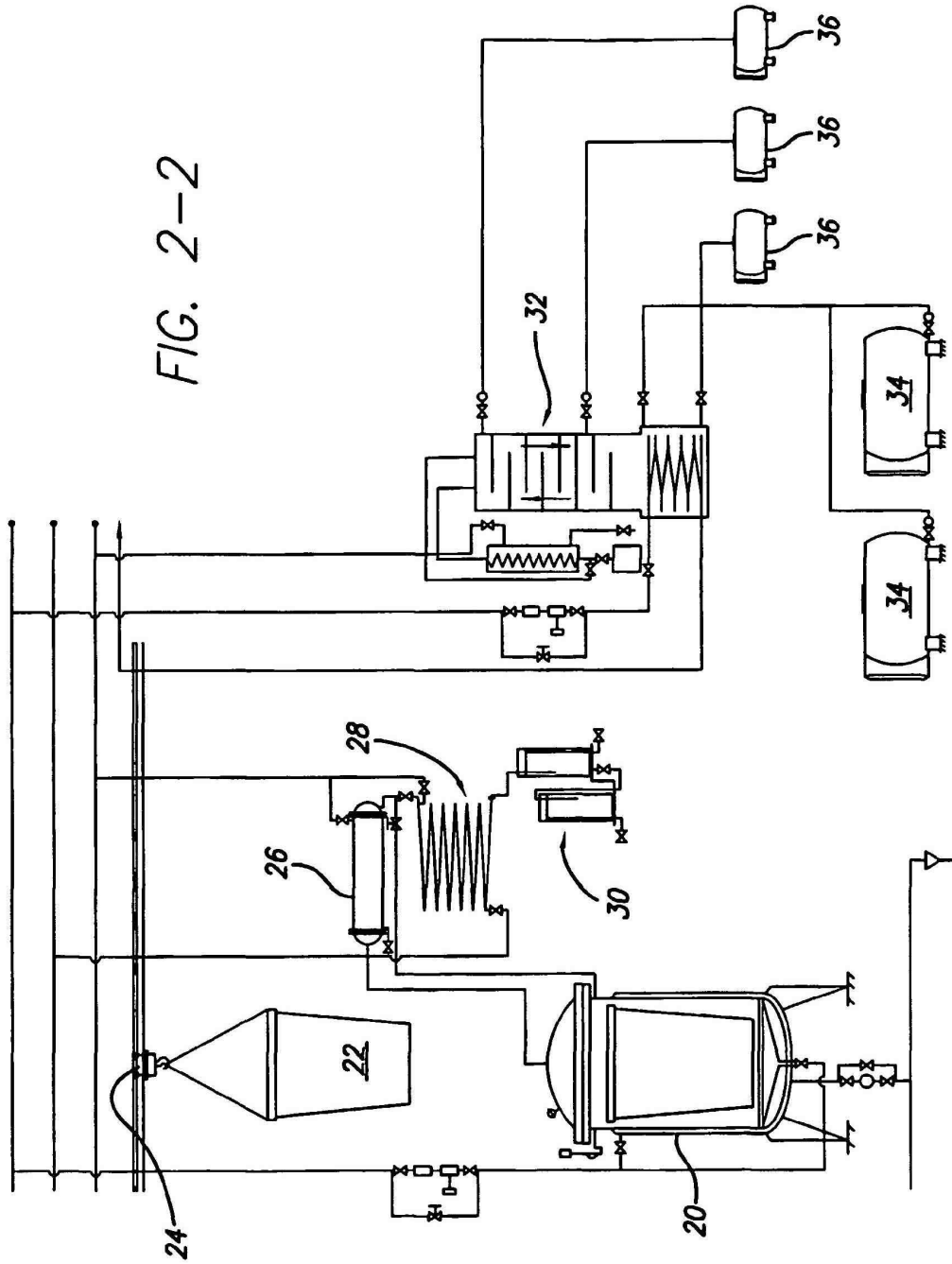


FIG. 2-2



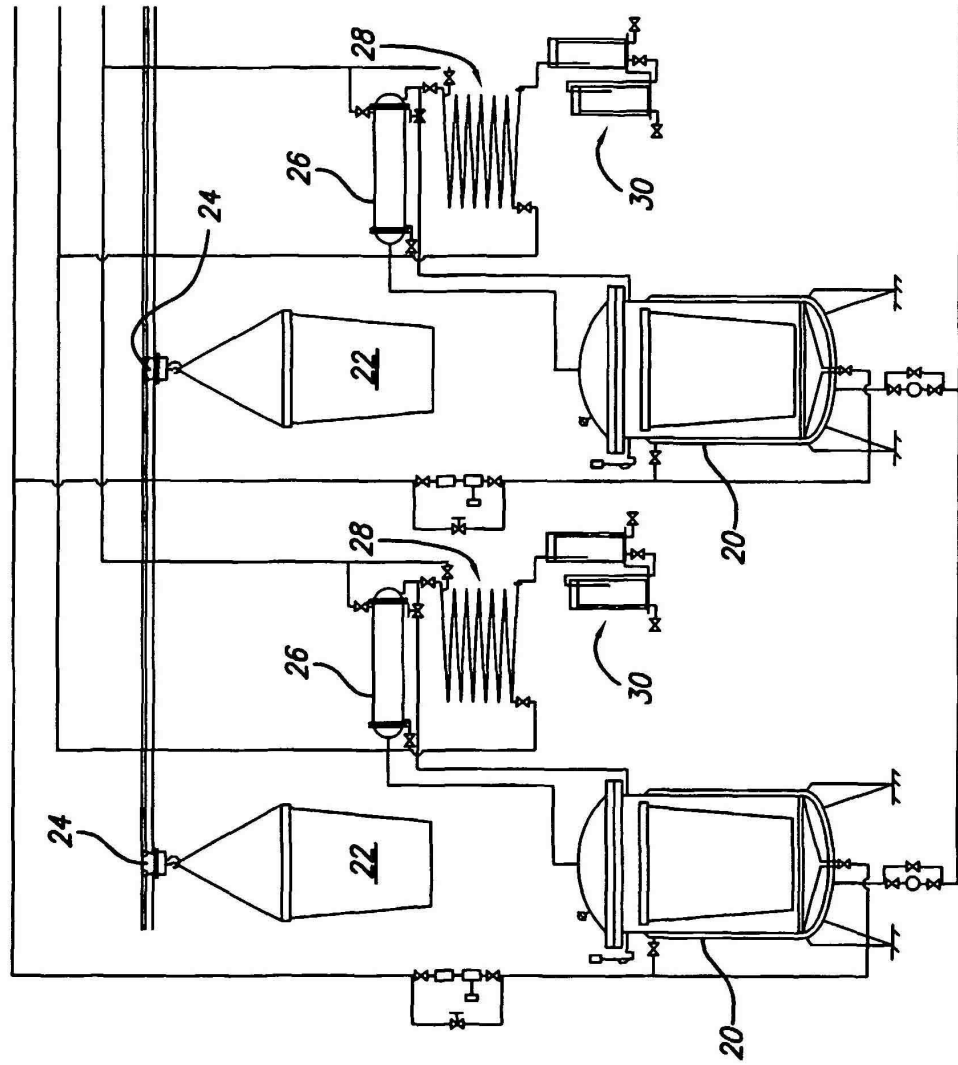
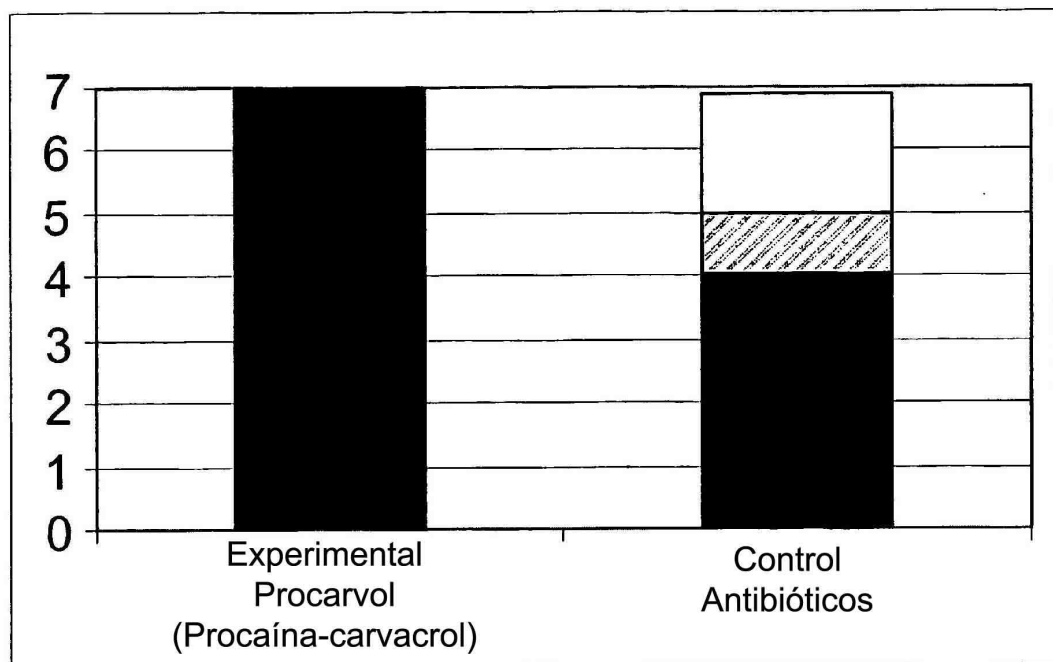


FIG. 2-1

Figura 3



45

Figura 4

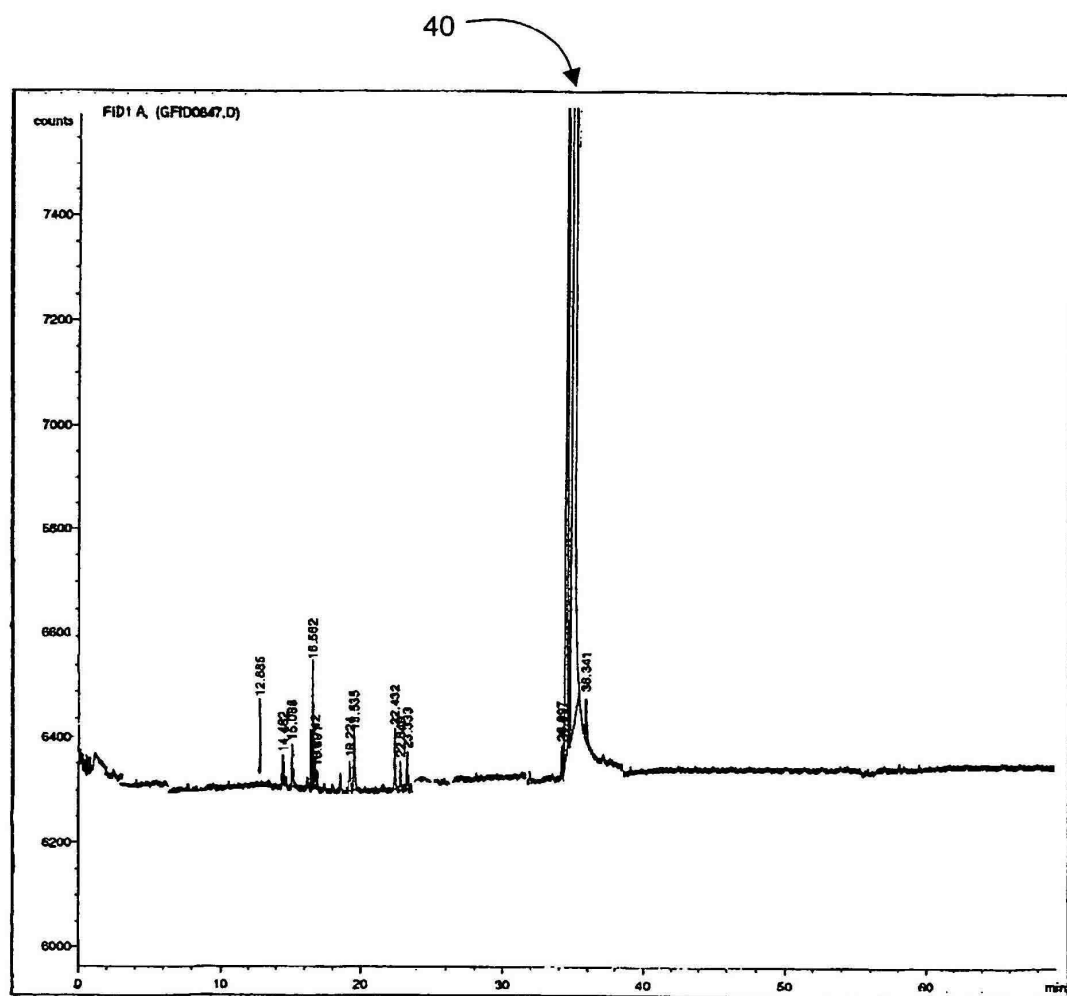
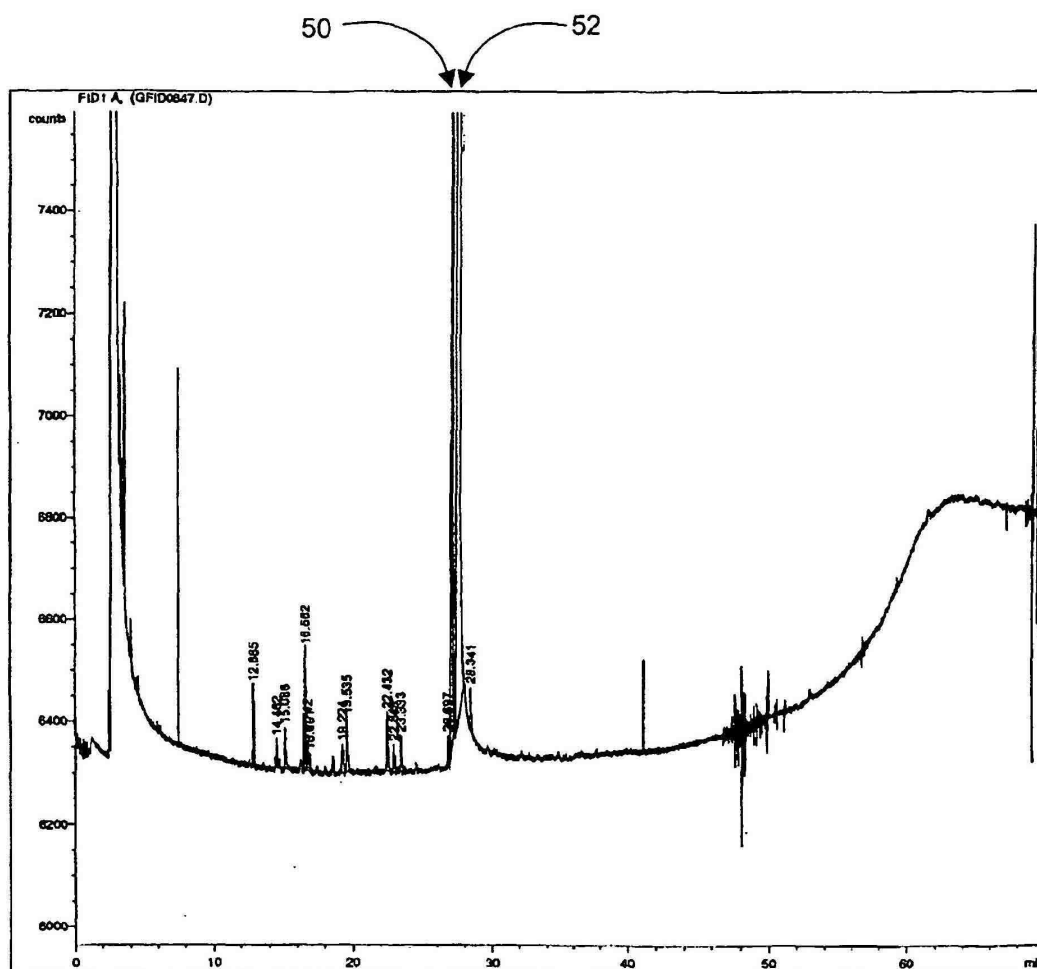


Figura 5



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el
5 máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- 10 • US 35906902 P [0001]
• US 5990178 A [0009]
• US 6322825 B [0010]
• US 6414036 B [0011]

15 Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

- H. Steve White. Ph.D. Local Anesthetics. 1400-1406 [0021]