

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 144**

51 Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A01N 31/02 (2006.01)
A01N 37/02 (2006.01)
A01N 37/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2017** **PCT/IS2017/050010**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017** **WO17221276**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2017** **E 17734842 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021** **EP 3471541**

54 Título: **Efectos sinérgicos que incrementan los efectos antimicrobianos de los lípidos**

30 Prioridad:

20.06.2016 IS 50152

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2021

73 Titular/es:

CAPRETTO EHF. (100.0%)
Lundsbraut 2
610 Grenivik, IS

72 Inventor/es:

GIZURARSON, SVEINBJORN;
HELGADOTTIR, HELGA;
KRISTMUNDSDOTTIR, THORDIS;
THORMAR, HALLDOR y
GUDMUNDSSON, SIGURDUR

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 883 144 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

Efectos sinérgicos que incrementan los efectos antimicrobianos de los lípidos

Campo

Esta invención se refiere a nuevas formulaciones con lípidos microbicidas, que comprenden etanol, que aumenta la actividad del lípido microbicida.

Introducción

Hay varios informes publicados sobre actividades antivíricas y antibacterianas de lípidos lácteos (J. K. Welsh et al. Use of Semliki Forest virus to identify lipid-mediated antiviral activity and anti-alphavirus immunoglobulin A in human milk, Infect. Immun. 19; 395-401; 1978; J. K. Welsh et al. Effect of antiviral lipids, heat and freezing on the activity of viruses in human milk, J. Infect. Dis. 140, 322-328, 1979; J. J. Kabara, Fatty acids and derivatives as antimicrobial agents. En: The pharmacological effect of lipids, editado por J. J. Kabara. The American Oil Chemists Society, St. Louis, Mo.; 1978, pp. 1-13; C. E. Isaacs, H. Thormar et al., Membrane disruptive effect of human milk: Inactivation of enveloped viruses, J. Infect. Dis. 154; 966-971; 1986; C. E. Isaacs and H. Thormar, Human milk lipids inactivate enveloped viruses. En: Breastfeeding, Nutrition, Infection and Infant Growth in Developed and Emerging Countries, editado por S. A. Atkinson, L. A. Hanson, R. K. Chandra. ARTS Biomedical Publ. St. Johns, Newfoundland, Canadá. 1990, pp. 161-174; C. E. Isaacs et al., Antiviral and antibacterial lipids in human milk and infant formula feeds, Arch. Dis. Childhood 65; 861-864; 1990; C. E. Isaacs y H. Thormar, The role of milk-derived antimicrobial lipids as antiviral and antibacterial agents. En: Immunology of Milk and the Neonate, editado por J. Mestecky et al. Plenum Press; 1991, pp. 159-165; C. E. Isaacs et al., Addition of lipases to infant formulas produces antiviral and antibacterial activity, J. Nutr. Biochem. 3; 304-308; 1992; C. E. Isaacs et al. Antimicrobial activity of lipids added to human milk, infant formula, and bovine milk, Nutr. Biochem. 6; 362-366; 1995) donde los lípidos activos son ácidos grasos libres y monoglicéridos que son liberados de triglicéridos en la leche por lipasas lácteas o lipasas del tubo digestivo.

El efecto viricida de los lípidos purificados se ha estudiado en medios de cultivo celular (H. Thormar, C. E. Isaacs et al., Inactivation of enveloped viruses and killing of cells by fatty acids and monoglycerides. Antimicrob. Agents Chemother. 31; 27-31; 1987; H. Thormar, C. E. Isaacs et al., Inactivation of visna virus and other enveloped viruses by free fatty acids and monoglycerides. Ann. N.Y. Acad. Sci. 724; 465-471; 1994).

Se encontró que los virus con envoltura tales como el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), el virus de la estomatitis vesicular (VSV) y *Visna virus* eran inactivados por ácidos grasos insaturados de cadena larga y saturados de cadena media, mientras los ácidos grasos saturados de cadena larga y los de cadena corta no tenían efecto viricida o solo tenían un pequeño efecto viricida en las mayores concentraciones ensayadas. Los 1-monoglicéridos de ácidos grasos insaturados de cadena media mostraron más actividad viricida que los correspondientes ácidos grasos libres. Así, el 1-monoglicérido de ácido cáprico (10 : 0) 1-monoglicérido de ácido cáprico también denominado monocaprina o MC en lo que sigue y 1-monoglicérido de ácido láurico (12 : 0) fueron 10 veces más activos que los ácidos cáprico y láurico (la designación (X : Y) significa que un resto graso consiste en X átomos de carbono y comprende Y dobles enlaces). El 1-monoglicérido de ácido cáprico a una concentración 2 mM y 1-monoglicérido de ácido láurico a una concentración 1 mM produjo una reducción de 3000 veces a 10 000 veces en la titulación de HSV-1, VSV y *Visna virus* cuando se incubaron en medio de cultivo celular a 37 °C durante 30 min. Los diglicéridos de ácidos grasos no mostraron actividad viricida. Un estudio al microscopio electrónico, usando la técnica de tinción negativa demostró que los ácidos grasos viricidas provocaban fugas de la envoltura vírica de VSV y a una concentración mayor para completar la disgregación de la envoltura y las partículas víricas. También produjeron la disgregación de las membranas plasmáticas de las células de cultivo de tejido dando como resultado la lisis y la muerte celular (H. Thormar et al. Antimicrob. Agents Chemother. 31; 27-31; 1987). El mecanismo de ruptura de las membranas celulares y víricas por los lípidos no se conoce.

Las actividades microbicida y citocida de los lípidos y sus posibles aplicaciones para destruir microorganismos en fluidos corporales se han descrito en las Patentes n.ºs U.S. 4,997,851 y 5,434,182. Su aplicación para desinfectar lentes de contacto se describe en la Patente n.º U.S. 5,624,958 y su aplicación para contrarrestar la infección de mucosa o piel en una Solicitud de Patente n.º 10/408235.

En el documento US 2005/043402 se hace referencia a un método para prevenir la infección de la mucosa genital de un mamífero por virus, bacterias patógenas u hongos, que comprende administrar por vía tópica a la mucosa genital una cantidad profiláctica eficaz de una formulación que comprende un hidrogel que comprende un lípido microbicida como ingrediente activo, un agente gelificante acuoso y un agente solubilizante. El lípido microbicida es preferiblemente un ácido graso C6-18 o su sal, monoglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de alcoholes monohídricos, alcoholes grasos o éter de monoglicéridos de alcohol graso.

Sumario de la invención

Esta invención se basa en el descubrimiento de los autores de un efecto sinérgico sorprendente y sustancial, donde los efectos antimicrobianos de los lípidos microbicidas definidos en las reivindicaciones pueden incrementarse con cantidades minoritarias de etanol. La invención se refiere en particular a incrementar los efectos microbicidas para

prevenir la infección en la cavidad nasal, ocular, otal, de la faringe, de la laringe, de los senos, la cavidad oral, la superficie vaginal o dérmica de un mamífero por virus, bacterias patógenas u hongos.

Según la presente invención, se han encontrado que pequeñas cantidades de etanol, en el intervalo 0,2 %-4 % y más preferiblemente en el intervalo 0,5 %-3 % tienen efectos sorprendentes de los efectos antimicrobianos inducidos por lípidos microbicidas como se define en la reivindicaciones. La formulación que contiene etanol (alcohol etílico) y lípidos juntos tenía efectos microbicidas sorprendentemente poderosos cuando se combinaba con lípidos microbicidas definidos en las reivindicaciones usados para tratar o prevenir infecciones, infección en la cavidad nasal, ocular, otal, de la faringe, la laringe, los senos, la cavidad oral, la superficie vaginal o dérmica de un mamífero, producida por virus, bacterias patógenas u hongos.

La formulación o composición particular (en el presente contexto, estos términos son sinónimos) contiene el lípido microbicida disuelto en una concentración en el intervalo del 0,01 % al 5 % en una formulación junto con 0,2 %-4 %, preferiblemente 0,5 %-3 % de etanol a una concentración en el intervalo 0,2 %-5 %, preferiblemente en el intervalo 0,5 %-3 %, que permite al lípido ejercer su efecto destructor en el entorno acuoso que prevalece en las superficies de los mamíferos tales como la cavidad nasal, ocular, otal, la faringe, la laringe, los senos, la cavidad oral, la superficie vaginal o dérmica.

Un aspecto más de la invención se refiere a un lípido como se define en las reivindicaciones para uso como medicamento para tratar infecciones producidas por virus, bacterias u hongos en las membranas de la piel o de mucosas, en particular la infección en la cavidad nasal, ocular, otal, la faringe, la laringe, los senos, la cavidad oral, la superficie vaginal o dérmica, que comprende administrar una cantidad eficaz de la formulación que contiene al menos un lípido microbicida como se define en las reivindicaciones como ingrediente activo.

Descripción detallada de la invención

El término "lípido microbicida" se usa en la presente memoria para designar un lípido, que puede destruir virus y/o bacterias y/u hongos. Como se explicó anteriormente, dichos lípidos se han conocido durante algún tiempo y se ha encontrado también que tienen un efecto citocida. La destrucción de un virus significa que el virus, en la exposición eficaz al lípido, no podrá infectar células, es decir, el virus no podrá introducir su material genético en una célula en donde el material genético pueda reproducirse. La destrucción de una bacteria o una célula significa que la bacteria o la célula, en la exposición eficaz al lípido, ya no puede realizar las funciones básicas de la vida; en particular, la bacteria o la célula ya no podrá obtener la nutrición necesaria para mantener la integridad física de la célula. Como se observa a partir de las reivindicaciones y las explicaciones dadas en la presente memoria, se contempla, y se considera justificado asumir, que los lípidos tienen también de manera análoga un potente efecto fungicida.

La formulación de la invención es generalmente una formulación líquida, semilíquida o sólida. La formulación preferida en el momento presente comprende una disolución, emulsiones, suspensiones, fluido viscoso, semisólido tal como, entre otros, un gel o una composición tipo gel, en particular un hidrogel, o supositorios u óvulos, que puedan aplicarse en la cavidad nasal, ocular, otal, la faringe, la laringe, los senos, la cavidad oral, la superficie vaginal o dérmica de un mamífero y permanecer en contacto con ellas. Para muchas superficies mucosales es útil una disolución acuosa.

La disolución acuosa en la formulación se proporciona preferiblemente teniendo agua como constituyente, normalmente un constituyente principal, de la formulación, pero se contempla que la disolución acuosa en determinados casos pueda también proporcionarse mediante diversos excipientes tales como, entre otros, solubilizantes, agentes bioadhesivos y tensioactivos.

El etanol (alcohol etílico) se añade a una formulación que contiene los lípidos antimicrobianos o glicéridos como componente(s) presente(s) en una cantidad de al menos el 0,01 % en peso o en que los lípidos antimicrobianos o glicéridos tienen que añadirse. El etanol está presente en la formulación final en una concentración en un intervalo del 0,2 %, tal como del 0,3 %, tal como del 0,4 %, tal como del 0,5 %, al 4 %, tal como al 3 %, tal como al 2,5 %, tal como, entre otros, el 0,2 %; el 0,3 %; el 0,4 %; el 0,5 %; el 0,8 %; el 1,0 %; el 1,2 %; el 1,5 %; el 1,7 %; el 2 %; el 2,25 % y el 2,5 %.

A menos que se especifique de otro modo, todos los porcentajes en peso son porcentajes peso/peso basados en el peso total de una composición "lista para usar" o "como se usa".

Preferiblemente, el componente lipídico antimicrobiano comprende un monoéster de ácido(s) graso(s) C₈-C₁₂, en la posición 1, que tiene isómero S o isómero R o su combinación. También se usa según la invención monoéster que tiene el ácido graso en la posición 2 y el lípido puede comprender adicionalmente una cantidad minoritaria de diglicéridos, triglicéridos, glicerol puro y ácido graso puro.

La composición farmacéutica que contiene etanol (alcohol etílico) de la invención comprende un lípido biológicamente activo seleccionado del grupo que, entre otros, consiste en monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol, monocaprato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, glicerol dicaprino, dicaprilato de glicerol, dilaurato de glicerol, glicerol tricaprino, tricaprilato de glicerol, trilaurato de glicerol, octilglicerol, monomiristina, monopalmitoleína, monooleína, monolaurato de propilenglicol, manteca de cacao y sus combinaciones.

El ingrediente lipídico activo, tal como cualquiera de los mencionados anteriormente, está típica y preferiblemente en una concentración en un intervalo del 0,01 %, tal como del 0,05 %, tal como del 0,1 %, tal como del 0,2 %, al 5 %, tal como al 2,5 % o al 2 %, tal como al 1,5 % tal como al 1 %. La concentración seleccionada puede depender de la forma de suministro deseada (disolución, espray, gel, etc.) y la localización deseada de la aplicación, como se describe además en la presente memoria. En algunas realizaciones, la sustancia lipídica está presente en una concentración del 0,1 %, o el 0,2 %, o el 0,25 %, o el 0,3 %, o el 0,4 %, o el 0,5 %, o el 0,6 % o el 0,7 % o el 0,8 %, o el 0,9 % o el 1,0 %.

Los lípidos antimicrobianos y las formulaciones de la presente invención se usan de manera adecuada para destruir uno o más de los siguientes virus (entre otros): virus del herpes tipo 1 y virus del herpes tipo 2 (HSV-2), VIH, virus sincicial respiratorio (VSR), virus de la influenza A y virus de la parainfluenza tipo 2, adenovirus, coronavirus, rinovirus, enterovirus, metapneumovirus humano, virus varicela-zóster, virus Zika; también una o más, entre otras, de las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Streptococci A*, *Streptococci pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus D*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacteria sp.*, *Nocardia asteroides*, *Micrococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus jensenii*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Moraxella catarrhalis*, *Veillonella parvula*, especies de *Klebsiella*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Corynebacterium diphtheria*, *Bacillus anthracis*; los siguientes hongos, entre otros, *Candida albicans*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. parakrusei*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *Trichophyton rubrum*, *Malassezia*; y/o uno o más, entre otros, de los siguientes priones: enfermedad de las "vacas locas".

Por supuesto, también se pueden usar cuando se desee sales, precursores metabólicos, derivados y mezclas de estos lípidos antibacterianos.

Como ya se ha señalado la sustancia activa en ciertas realizaciones, dependiendo del uso y el sitio de aplicación deseados, está presente en una cantidad eficaz en un volumen total menor que 10 ml, preferiblemente menor que 1000 µl, para ciertas superficies el volumen total menor que 500 µl es preferible, o más preferiblemente en el intervalo 50 µl-150 µl. De acuerdo con esto, la formulación de la invención se proporciona en algunas realizaciones en una unidad posológica que proporcione una dosis unitaria en los intervalos y las cantidades mencionados anteriormente.

La preparación farmacéutica de la invención puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, entre otros, metoxipolietilenglicol (por ejemplo, mPEG 350), apropiado para cada vía o sitio de suministro, preferiblemente en una concentración en un intervalo del 0,0001 %, tal como del 0,01 %, tal como del 0,1 %, al 99 %, tal como al 95 %, tal como al 90 %, tal como al 80 %, tal como al 75 %, tal como al 70 %, tal como al 60 %, tal como al 50 %, tal como al 40 %, tal como al 20 %, tal como al 15 %, tal como al 10 %, tal como al 5 %, tal como al 4 %, o al 3 %, o al 2 %, tal como, pero entre otros, el 1 %; el 1,5 %; el 2 %; el 2,5 %; el 3 %, o el 3,5 %.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica comprende adicionalmente proporciones minoritarias de una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en promotores de la absorción, polímeros absorbentes de agua, microesferas, aceites, emulsiones, liposomas, sustancias que inhiben la degradación enzimática, alcoholes, disolventes orgánicos, agua, tensioactivos, agentes hidrófobos, agentes para control del pH, conservantes y agentes para controlar la presión osmótica, ciclodextrinas y propelentes o sus mezclas.

El metoxipolietilenglicol como se usa en la presente memoria se refiere en general a polímeros de polietilenglicol, con un grupo metilo terminal. El término puede abreviarse como mPEG. Como se muestra en la fórmula (I), la sustancia metoxipolietilenglicol usada en la presente invención presenta una longitud de la cadena polimérica con n siendo un número entero en el intervalo de 1 a 25, tal como en un intervalo de 2, o de 3, o de 4, a 25, tal como a 22, o a 20, o a 15, o a 12, o a 10. El mPEG puede tener una longitud del polímero relativamente uniforme o una distribución de cadenas de diferente longitud del polímero, dentro del intervalo dado. En algunas realizaciones, la distribución tiene un peso molecular promedio preferido tal como 350; 450; 550 o 650, que corresponde a que n es el promedio de 7,2; 9,5; 11,7 y 14, respectivamente. En una realización, un producto de combinación usado en la formulación que contiene una o más sustancias representadas en la fórmula I es metoxipolietilenglicol 350 (mPEG 350, tal como Carbovax™ (DOW Chemical Company) y en otra realización una combinación usada es el metoxipolietilenglicol 550 (mPEG 550, por ejemplo, Carbovax™). Los números 350 y 550 se refieren respectivamente a peso molecular promedio de la sustancia respectiva.

Especialmente preferido para uso en composiciones de vehículo según la invención es Carbovax™ Sentry™ (mPEG 350 y mPEG 550) que se refiere a disolventes comercialmente disponibles de polímeros de la fórmula I anterior, en donde n es principalmente x e y, respectivamente, fabricados por The Dow Chemical Company, mPEG 350 y mPEG 550 son líquidos incoloros miscibles en agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, glicerol y diversos aceites en todas las proporciones y con un p. e. de aproximadamente 155 °C. Tanto mPEG 350 como mPEG 550 no son irritantes como se usan en las composiciones para administración parenteral en forma no diluida como indica Dow Chemicals.

Los metoxipolietilenglicoles usados según la presente invención pueden ser, por ejemplo, metoxidietilenglicol (m2EG), metoxitrietilenglicol (m3EG), metoxitetraetilenglicol (m4EG), metoxipentaetilenglicol (m5EG), metoxihexaetilenglicol (m6EG), metoxiheptaetilenglicol (m7EG), metoxioctaetilenglicol (m8EG), metoxinonaetilenglicol (m9EG),

metoxidecaetilenglicol (m10EG), metoxiundecaetilenglicol (m11EG), metoxidodecaetilenglicol (m12EG), metoxitridecaetilenglicol (m13EG) y metoxitetradecaetilenglicol (m14EG). Los etilenglicoles pueden usarse en forma de compuestos solos o una mezcla de dos o más metoxi-n-etilenglicoles, por ejemplo, productos comerciales tales como Carbovax™ Sentry™ (mPEG 350 o mPEG 550).

- 5 Los metoxipolietilenglicoles están disponibles en diversas calidades. Especialmente preferidas son las calidades altamente purificadas tales como mPEG350 Carbovax™ Sentry™ de The Dow Chemical Company.

Preferiblemente, los polímeros son metoxipolietilenglicol (mPEG) y/o polietilenglicoles (PEG), que tienen un peso molecular promedio de 200 a 7500 o propilenglicol (PG) o sus mezclas o etilenglicol solo tal como tetraetilenglicol (4EG) y pentaetilenglicol (5EG).

- 10 Según un aspecto preferido de la invención tal como, entre otros, un suministro vaginal o rectal, la composición comprende un contenido menor que el 99 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 a 7500.

En un aspecto, la invención proporciona un producto alimenticio antimicrobiano que comprende un lípido antimicrobiológicamente activo como se define en la presente memoria, en una concentración en el intervalo del 0,01 % al 5 %, disuelto o suspendido, etanol en una concentración en el intervalo del 0,1 % al 4 %, formulado en una base de chocolate para administrarse en la cavidad oral.

- 15

De acuerdo con esto, se añaden en algunas realizaciones el ingrediente lipídico activo y etanol a una base de chocolate, tal como, entre otros, chocolate de leche o chocolate negro para proporcionar una formulación sólida para administrar a la cavidad oral, para conseguir efectos antimicrobianos en dicho producto. Un ejemplo no limitante de dicha formulación se ilustra en el ejemplo 3. Tales formulaciones pueden comprender el componente lipídico activo en una concentración tal como se mencionó anteriormente y de manera preferible en un intervalo del 0,1 % al 1 % y más preferiblemente un intervalo del 0,1 % al 0,5 %, etanol en los intervalos mencionados anteriormente, tales como el 1 %; el 1,5 %; el 2 %; el 2,25 % o el 2,5 % de etanol, y 90 %-95 % de chocolate convencional, y en algunas realizaciones el resto de la formulación está constituido por la base de chocolate.

- 20

La invención también se refiere a un método para el tratamiento de animales tales como mascotas, por ejemplo, entre otros, perros, gatos, conejos, conejillos de Indias, animales de granja tales como, entre otros, caballos, ovejas, cerdos, ganado, pollos o animales salvajes capturados con una cantidad eficaz de un lípido biológicamente activo y etanol, en donde la cantidad de la unidad posológica de una sustancia biológicamente activa junto con etanol se aplica a una superficie del animal que tiene que tratarse en una formulación según la invención. El volumen administrado a cada animal, el sitio de la administración debería calcularse preferiblemente basándose en la superficie relativa del ser humano / animal que necesita exponerse.

- 25

La invención también se refiere a un método para tratar superficies industriales, paredes, mesas, suelos, equipos, instrumentos o como un aerosol donde puede ser necesario eliminar bacterias, virus, hongos o priones.

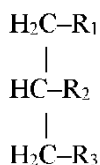
La membrana de mucosa a la que se administra la preparación farmacéutica de la invención puede ser cualquier membrana de mucosa del mamífero al que se tiene que dar el lípido biológicamente activo, por ejemplo, en la cavidad nasal, los senos, la vagina, los ojos, los oídos, la boca, la cavidad oral, la faringe, el tracto genital, los pulmones, el tubo digestivo o el recto, preferiblemente la mucosa de la nariz, los senos, la boca (bucal, gingival, sublingual o al paladar duro), la faringe, la laringe, la vagina, el útero y el aire. La preparación farmacéutica también puede administrarse en la piel y las uñas.

- 35

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en forma de pastilla sublingual para chupar o caramelo o un spray o gotas bucales, para la faringe, los oídos, los senos o nasales en forma de disolución, micelas, nanoemulsión, opcionalmente en agua y/o junto con polímeros como polietilenglicol o propilenglicol opcionalmente en forma de disolución ligeramente viscosa o como sólido o semisólido en forma de supositorio u óvulo.

- 40

En algunas realizaciones, la formulación de la invención comprende adicionalmente un polioxietileno-glicérido que tiene la fórmula (II):



- 45

en donde R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ácido grasos C₆ a C₂₂ (-OCO-C₅₋₂₁H₁₁₋₄₃), polioxietilenglicol (PEG) ((-O-CH₂-CH₂-)_n-H) polímero e hidrógeno siempre que contenga al menos un ácido graso C₆-C₂₂ y al menos un grupo PEG.

El término polioxietileno-glicérido como se usa en la presente memoria se refiere a un glicérido que es un mono- o diglicérido, es decir, con uno o dos restos ácido graso conectados a la cadena principal de glicerol, y uno o dos grupos

- 50

polioxietilenglicol conectados a uno o a los dos del sitio o de los dos sitios restantes en la cadena principal de glicerol del glicérido. El conjunto de sustancias referido como polioxietilen-glicérido también puede referirse como glicéridos de polioxietilenglicol, mono- y diglicéridos de polioxietileno, o mono- y diglicéridos de polioxietilenglicol, PEG-glicéridos o PEG mono- y diglicéridos. De acuerdo con esto, los polioxietilen-glicéridos usados en la invención se definen convenientemente por la fórmula I y la definición proporcionada anteriormente.

Como se mencionó anteriormente, el componente ácido graso del PEG-glicérido comprende ácido graso C₆-C₂₂ y preferiblemente ácido graso C₆-C₁₈, saturado o insaturado, tal como ácido graso C₆-C₁₄, ácido graso C₈ o C₁₀ o su combinación. Ejemplos de ácidos carboxílicos C₆ a C₁₈, que son útiles para el componente R1, R2 o R3 de ácido graso en la fórmula (II) anterior son ácido caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, oleico, palmítico y esteárico. Especialmente adecuados para esta invención son los ácidos cáprico y caprílico, individualmente o juntos. En algunas realizaciones, se selecciona un glicérido de polioxietilenglicol que es un producto de combinación que contiene una o más sustancias representadas en la fórmula II que son mono- o diglicérido de ácido graso de polioxietilenglicol (PEG) tal como caprilocaprato de macrogol-6-glicerol, una mezcla de mono- y diésteres hechos de polioxietilenglicol éteres como Softigen 767 de Cremer GmbH (Alemania) o glicéridos de caprilocaproil-macrogol-8, una mezcla de mono-, di- y triglicéridos y ésteres de mono- y di-ácidos grasos de polietilenglicol como Labrasol de Gattefosse (Francia).

El componente de polioxietilenglicol (PEG o PEO) usado en la formulación del promotor de absorción es típicamente un material de peso molecular medio a alto que tiene un peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 1200 tal como, por ejemplo, de aproximadamente 300 a aproximadamente 600. Los PEG-glicéridos adecuados comprenden en realizaciones preferidas un componente de PEG con un número de unidades de óxido de etileno en el intervalo de aproximadamente 2, o de aproximadamente 3, o de aproximadamente 4, o de aproximadamente 5 o de aproximadamente 6, a aproximadamente 30, tal como a aproximadamente 20, o a aproximadamente 15, o a aproximadamente 12, o a aproximadamente 10, o a aproximadamente 8, tal como, entre otros, con un promedio de aproximadamente 5 unidades de óxido de etileno, aproximadamente 6 unidades de óxido de etileno, aproximadamente 7 unidades de óxido de etileno, aproximadamente 8 unidades de óxido de etileno, o aproximadamente 10 unidades de óxido de etileno. Por ejemplo, el componente mencionado anteriormente caprilocaprato de macrogol-6-glicerol es una mezcla de principalmente mono- y diésteres de polioxietilenglicol éteres principalmente con ácidos caprílico (octanoico) y cáprico (decanoico), con un contenido promedio de óxido de etileno de 6 unidades por molécula. Puede obtenerse caprilocaprato de macrogol-6-glicerol por etoxilación de glicerol y esterificación con ácidos grasos de nuez de coco o de palmiste o por etoxilación de mono- y diglicéridos de ácidos caprílico y cáprico. Labrasol® es otro ejemplo de un PEG-glicérido útil en la invención. El fabricante define el Labrasol como macrogol-8-glicéridos de caprilocaproilo, siendo el componente ácido graso principalmente ácido caprílico (octanoico) y caproico (hexanoico) teniendo el componente PEG un promedio de aproximadamente 8 unidades de óxido de etileno.

El PEG glicerol está presente preferiblemente en una concentración en un intervalo del 0,1 %, tal como del 0,2 %, tal como del 0,5 %, más preferiblemente del 1 %, tal como del 2 %, tal como del 4 % o del 5 %, al 60 %, tal como al 50 %, tal como al 40 %, tal como al 30 % o al 25 %, tal como al 20 %, tal como al 15 % o al 10 %, tal como entre otros, el 2 %; el 5 %; el 7,5 %; el 10 %; el 12 %; el 15 % o el 20 %.

Tanto el metoxipolietilenglicol de la fórmula I como el mono- o diglicérido de ácido graso de polioxietilenglicol (PEG) se considera que son un portador farmacéuticamente aceptable, especialmente un portador farmacéuticamente aceptable para administración mucosal y dérmica (superficie). Según otro aspecto de la invención el mono- o diglicérido de ácido graso de metoxipolietilenglicoles y polioxietilenglicol (PEG) se mezclan juntos con etanol.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir opcionalmente compuestos adicionales para aumentar la solubilidad del agente terapéutico. Ejemplos de dichos compuestos incluyen: alcoholes y polioles, como isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos y sus isómeros, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrinas; ésteres de polietilenglicoles con un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000 o alcohol tetrahidrofurfurílico PEG éter (glicofuro, comercialmente disponible de BASF con la marca Tetraglycol); amidas, como 2-pirrolidona; 2-piperidona, épsilon-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquimpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida, y polivinilpirrolidona; ésteres, como propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, épsilon-caprolactona y sus isómeros, delta-valerolactona y sus isómeros, beta-butirolactona y sus isómeros; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, como dimetilacetamida, dimetilisorbida (Arlasolve DMI (ICI)), N-metilpirrolidonas (Pharmasolve (ISP)), mono-octanoína, dietilenglicol monoetil éter (disponible de Gattefosse con la marca Transcutol), y agua.

Para la fabricación de supositorios u óvulos o en el caso de que haya necesidad de grasa adicional la formulación puede contener adicionalmente una o más sustancias de manteca de cacao, polietilenglicol de alto peso molecular, aceite de ricino, aceite que parafina y sólidos de lardo.

También está dentro del alcance de la invención mezclas de solubilizantes. Excepto como se ha indicado, estos compuestos están disponibles fácilmente de fuentes comerciales habituales.

Los solubilizantes preferidos incluyen triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, metoxipolietilenglicol 350-1500, polietilenglicol 200-1000, glicofurol, transcuto, propilenglicol, y dimetilisorbida. Los solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, mPEG 350-550, PEG-300-400, glicofurol y propilenglicol.

La cantidad de solubilizante que puede incluirse en las composiciones de la presente invención no está limitada en particular. Por supuesto, cuando tales composiciones se administran por último a un paciente la cantidad de un solubilizante determinado está limitada a una cantidad bioaceptable, y que determina fácilmente un experto en la técnica. En algunas circunstancias puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes en gran exceso de cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración de agente terapéutico, con solubilizante en exceso retirado previamente a proporcionar la composición a un paciente usando técnicas convencionales como destilación o evaporación. Típicamente, el solubilizante estará presente en una cantidad del 1 % al 100 %, más típicamente del 5 % al 75 % en peso o del 5 % al 25 % en peso.

Otros excipientes que pueden ser necesarios en la formulación son los siguientes: agentes de control del pH, como, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido acético, citrato: conservantes y agentes de control de la presión osmótica, como glicerol, cloruro de sodio, para-oxibenzoato de metilo, o ácido benzoico; composiciones en polvo, como, alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, celulosa y derivados; composiciones de microesferas, nanoesferas, virosomas, proteosomas, liposomas y emulsiones, como, almidón, albumina, gelatina, o lecitinas o lisolecitinas; formulaciones microencapsuladas; propelentes como butano; agua.

Basándose en los experimentos presentados en los ejemplos se prefiere en el momento presente que el lípido se seleccione de 1-monoglicérido de ácido cáprico, ácido láurico y/o sus mezclas, ya que han demostrado actividades microbicidas muy altas con sinergia junto con etanol. El lípido más preferido en el momento presente es 1-monoglicérido de ácido cáprico o 1-monoglicérido de ácido láurico junto con etanol según la invención.

En las formulaciones usadas en el método de la presente invención, el lípido o los lípidos microbicidas está(n) presente(s) preferiblemente en la formulación en una concentración total en un intervalo de aproximadamente 1 milimolar, como de aproximadamente 2 milimolar, o de aproximadamente 5 milimolar, a aproximadamente 40 milimolar, tal como a aproximadamente 30 milimolar, o a aproximadamente 25 milimolar, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 5 milimolar a 30 milimolar.

La formulación también puede contener un espermicida como, entre otros, tensioactivos como nonoxinol-9, agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), ionóforos formadores de canales, como gramicidina, y otros agentes espermicidas como cloruro de benzalconio, docusato de sodio y ácido choláctico y sus sales.

Ejemplos de infecciones que pueden tratarse o prevenirse por las formulaciones y el método según la invención pueden ser cualquier infección de la piel o mucosa producida por bacterias, virus u hongos para la que sean eficaces los lípidos microbicidas descritos en la presente memoria. La mucosa o membranas o superficies mucosales pueden ser la mucosa oral, aural, nasal, pulmonar, gastrointestinal, vaginal o rectal (así como los alrededores) y la piel puede ser piel intacta o piel que de alguna manera se haya dañado. Ejemplos de tales hongos, bacterias y virus que puedan producir infección de la piel o mucosa son por ejemplo hongos como, por ejemplo, dermatofitos, piedra Black, piedra White, tiña negra, y tiña versicolor; bacterias como, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*; virus como, por ejemplo, el virus de la influenza A, el virus de la influenza B, el virus de la influenza C, el virus de la parainfluenza, el virus de las paperas, el virus de la enfermedad de Newcastle, el virus de la peste bovina, el virus del moquillo canino, el virus sincitial respiratorio, el virus de la rabia, el herpes simplex tipo 1, el herpes simplex tipo 2, el herpes genital, la varicela-zóster, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.

También se contempla que el lípido sea útil para la prevención o el tratamiento de infección por retrovirus como, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del sarcoma, el virus de la leucemia y el virus litotrópicos humanos tipos 1 y 2 y/o para la prevención o el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar las realizaciones de trabajo específicas de la invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1

Se prepararon formulaciones para usarse como spray nasal, de la faringe, la laringe y los senos o gotas para los oídos para prevenir y/o luchar contra las infecciones en la nariz, la faringe, la laringe, los senos, los canales de los oídos, el oído externo, etc. con la siguiente composición:

Formulación

Componente	I	II	III	IV
Monocaprina	0,5 %	0,15 %	-	0,15
Monolaurina	-	0,35 %	0,5 %	0,35
mPEG*	96,5 %	96,5 %	96,5 %	99,5
Etanol	3,0 %	3,0 %	3,0 %	-

*Metoxipolietilenglicol 350

- 5 Aquí se disuelven la monocaprina y la monolaurina en el mPEG usando agitador vorticial, ultrasonidos, calor y/u otros métodos habituales, seguido por la adición de etanol según lo cual se mezcla la mezcla usando métodos habituales para recibir una disolución transparente homogénea.

El ensayo antimicrobiano demostró que las formulaciones I, II y III podían inducir un 100 % de destrucción de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* así como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenza*. La formulación IV, sin embargo, solo pudo destruir *S. pneumoniae* y *H. influenza*.

10 Ejemplo 2

Se prepararon formulaciones para usar como espray nasal o gotas para los oídos para prevenir y/o luchar contra infecciones en la nariz, los senos, los canales de los oídos, el oído externo, etc. según la invención pueden contener la siguiente formulación:

Formulación

Componente	I	II
Monocaprina	0,1 %-0,5 %	0,1 %-0,5 %
Monolaurina	0,1 %-0,5 %	0,1 %-0,5 %
mPEG*	2 %	2 %
Propilenglicol	4 %	4 %
Labrasol o Softigen 767	10 %	10 %
Etanol	-	2 %
Polisorbato 80	0,8 %	0,8 %
Agua	82,2 %	80,2 %

*Metoxipolietilenglicol 350

- 15 Aquí se mezclan juntos mPEG, propilenglicol, polisorbato 80, etanol (para la formulación II) y Labrasol o Softigen 767 después lo cual se disuelven monocaprina y monolaurina en esta mezcla usando agitador vorticial, ultrasonidos, calor y/u otros métodos habituales. Después se añade agua a la mezcla y se mezcla cuidadosamente usando métodos habituales para recibir una disolución transparente homogénea.

- 20 El ensayo antimicrobiano demostró que la formulación II era más eficaz en la destrucción de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* que la formulación I.

Ejemplo 3

Se elaboraron formulaciones para fundir en la cavidad bucal (la boca), para luchar contra las infecciones o los hongos en la cavidad oral, por ejemplo, debido a dentaduras, según la invención pueden contener la siguiente formulación:

Formulación

Componente	I	II
Monocaprina	0,15 %	0,25 %
Monolaurina	0,35 %	0,25 %
Etanol	2 %	2 %
Base chocolate negro	97,5 %	97,5 %

- 5 Aquí se disuelven la monocaprina, la monolaurina y el etanol en la base de chocolate usando ligero calor y/u otros métodos habituales para recibir una masa homogénea.

Ejemplo 4

- 10 Se prepararon formulaciones que podían usarse como espray nasal y gotas para los oídos, para prevenir y/o luchar contra las infecciones en la nariz, los senos, la laringe, la faringe, los ojos, la cavidad oral, los canales de los oídos, el oído externo, etc., según los ejemplos 1, 2 y 3. Sin embargo, en vez de una mezcla de monocaprina al 0,15 %-0,5 % y monolaurina al 0,15 %-0,5 %, solo hay monocaprina en un 0,5 %-1 % o solo monolaurina en un 0,5 %-1 %.

Ejemplo 5

- 15 Se ensayaron formulaciones según la invención para tres cepas bacterianas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619), *Haemophilus influenza* (NCTC 8468). Se distribuyeron las bacterias en una capa delgada por una placa de Petri con agar. Se humectaron las dos placas con 20 µl de cada formulación. Se cultivaron las bacterias a 37 °C durante 24 horas. Se cultivaron *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en CO₂, pero se cultivó *S. aureus* en atmósfera normal. Las lecturas de los resultados se llevaron a cabo 24 horas más tarde.

Se ensayaron las siguientes formulaciones:

- 20 Control: 95 % de metoxipolietilenglicol (mPEG) y 5 % de etanol.
 Ensayo 1: 0,15 % de monocaprina; 0,35 % de monolaurato; 94,5 % de mPEG y 5 % de etanol
 Ensayo 2: 0,15 % de monocaprina; 0,35 % de monolaurato; 95,5 % de mPEG y 4 % de etanol
 Ensayo 3: 0,15 % de monocaprina; 0,35 % de monolaurato; 97,5 % de mPEG y 2 % de etanol
 Ensayo 4: 0,15 % de monocaprina; 0,35 % de monolaurato; 98,5 % de mPEG y 1 % de etanol

25 Resultados

Hubo un crecimiento intensivo en las placas de agar, que contenían el control. Sin embargo, para los ensayos 1, 2, 3 y 4 se proporcionaron los siguientes resultados:

Staphylococcus aureus = 17 mm; 19 mm; 18,9 mm y 15,3 mm, respectivamente.

Streptococcus pneumoniae = 7,9 mm; 8,4 mm; 15,4 mm y 14,1 mm, respectivamente.

- 30 *Haemophilus influenza* = 8,0 mm; 8,5 mm; 7,2 mm y 11,0 mm, respectivamente.

Esto ilustra que el etanol en una concentración similar o ligeramente mayor que lo que se usa en la invención no tiene esencialmente efecto contra las bacterias ensayadas.

- 35 Como se usa en la presente memoria, incluido en las reivindicaciones, se tiene que interpretar que las formas del singular de los términos también incluyen la forma del plural y viceversa, a menos que el contexto indique lo contrario. Así, cabe señalar que como se usa en la presente memoria, las formas del singular “un”, “una” y “el”, “la” incluyen las referencias del plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, los términos “comprende”, “que incluye”, “que tiene”, y “contiene” y sus variaciones deben entenderse que significan “que incluyen entre otros”, y no se excluyen otros

componentes.

El uso del lenguaje ejemplar, como “por ejemplo”, “tal como”, “por ejemplo” y similares, es simplemente para ilustrar mejor la invención y no indica una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique así. Cualquiera de las etapas descritas en la memoria descriptiva puede realizarse en cualquier orden o de manera simultánea, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

5

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida antimicrobiana farmacéutica que comprende:

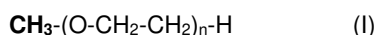
- a. un lípido antimicrobiológicamente activo en una concentración en el intervalo del 0,01 % al 5 % seleccionado del grupo que consiste en monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol, monocaprato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, glicerol dicaprina, dicaprilato de glicerol, dilaurato de glicerol, glicerol tricaprina, tricaprilato de glicerol, y trilaurato de glicerol, y cualquier combinación de los mismos, disuelto o suspendido en la formulación,
- b. etanol en una concentración en el intervalo del 0,2 % al 4 %, y
- c. un vehículo fisiológicamente aceptable.

2. La formulación líquida antimicrobiana farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el lípido antimicrobiológicamente activo está en una concentración en el intervalo del 0,05 % al 2 %, más preferiblemente en el intervalo del 0,1 % al 1 %.

3. La formulación líquida antimicrobiana farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en una forma seleccionada del grupo que consiste en disolución, ungüento, espray, aerosol, nebulización, gotas, crema, gel, supositorio y óvulo.

4. La formulación líquida antimicrobiana farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además metoxipolietilenglicol.

5. La formulación líquida antimicrobiana farmacéutica según la reivindicación 4, en donde el metoxipolietilenglicol está representado por la fórmula I:



en donde n es un número entero en el intervalo de 1 a 25.

6. La formulación líquida antimicrobiana farmacéutica según la reivindicación 4 o 5, en donde dicho metoxipolietilenglicol está en una concentración en el intervalo del 0,1 % al 60 %.

7. La formulación farmacéutica antimicrobiana según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en promotores de la absorción, polímeros absorbentes de agua, microesferas, aceites, emulsiones, liposomas, sustancias que inhiben la degradación enzimática, alcoholes, disolventes orgánicos, agua, tensioactivos, agentes hidrófobos, agentes para control del pH, conservantes y agentes para controlar la presión osmótica, ciclodextrinas y propelentes o sus mezclas.

8. La formulación farmacéutica antimicrobiana según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una sustancia seleccionada de polietilenglicol, un tampón, un espermicida, tal como nonoxinol-9, un agente quelante, incluido AEDT.

9. La formulación líquida antimicrobiana farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, formulada para administración seleccionada de administración tópica a la piel, administración a la cavidad oral, administración a la mucosa nasal, administración ocular, administración otal, administración a la faringe, administración a la laringe, administración a los senos, administración vaginal, administración rectal, y administración tópica a las uñas.

10. La formulación líquida antimicrobiana farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, proporcionada en una unidad posológica menor que 10 ml o de aproximadamente 10 ml, preferiblemente menor que 1,0 ml, más preferiblemente menor que 500 µl e incluso más preferiblemente en un volumen en el intervalo de 50 µl a 300 µl.

11. Un producto alimenticio antimicrobiano que comprende:

- a. un lípido antimicrobiológicamente activo en una concentración en el intervalo del 0,01 % al 5 % seleccionado del grupo que consiste en monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol, monocaprato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, glicerol dicaprina, dicaprilato de glicerol, dilaurato de glicerol, glicerol tricaprina, tricaprilato de glicerol, y trilaurato de glicerol, y cualquier combinación de los mismos, disuelto o suspendido en la formulación,
- b. etanol en una concentración en el intervalo del 0,2 % al 4 %, formulado en base de chocolate para administrarse en la cavidad oral.

12. El producto alimenticio antimicrobiano según la reivindicación 11, que comprende además metoxipolietilenglicol.

13. Un lípido antimicrobiológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol, monocaprato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol,

- monolaurato de propilenglicol, glicerol dicaprina, dicaprilato de glicerol, dilaurato de glicerol, glicerol tricaprina, tricaprilato de glicerol y trilaurato de glicerol, y cualquier combinación de los mismos, para uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección de un mamífero seleccionada de infecciones en la cavidad nasal, ocular, otal, la faringe, la laringe, los senos, la cavidad oral, la superficie vaginal o dérmica de un mamífero, provocada por virus, bacterias patógenas u hongos, en donde el lípido se formula en una formulación que comprende una cantidad en el intervalo del 0,01 % al 5 % de dicho lípido, etanol en una concentración en el intervalo del 0,2 % al 4 %, en vehículo fisiológicamente aceptable.
- 5
14. Un lípido antimicrobiológicamente activo para uso según una reivindicación 13, en donde el mamífero es un ser humano.
- 10
15. Un método para incrementar los efectos microbicidas o antimicrobianos de un lípido antimicrobiológico seleccionado del grupo que consiste en monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol, monocaprato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, glicerol dicaprina, dicaprilato de glicerol, dilaurato de glicerol, glicerol tricaprina, tricaprilato de glicerol, y trilaurato de glicerol, y cualquier combinación de los mismos, en una formulación farmacéutica, que comprende mezclar en la formulación etanol en una concentración en el intervalo del 0,2 %-4 %, y un vehículo fisiológicamente aceptable.
- 15