

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 459**

51 Int. Cl.:

A61L 15/46 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

A61L 15/18 (2006.01)

A01N 55/02 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06847144 .0**

96 Fecha de presentación: **26.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1976573**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2008**

54 Título: **Complejo de plata y su utilización en un producto de higiene o para la salud**

30 Prioridad:

28.12.2005 FR 0513418

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES BROTHIER (100.0%)
41, RUE DE NEUILLY
92000 NANTERRE, FR**

72 Inventor/es:

**MAINGAULT, PHILIPPE;
SEROUSSI, CYRIL y
BRUNEL, FLORENCE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 459 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

Complejo de plata y su utilización en un producto de higiene o para la salud

La plata (Ag) posee propiedades antibacterianas muy interesantes dentro del ámbito para el tratamiento de heridas infectadas. Sin embargo, su principal inconveniente es la muy baja estabilidad de su forma activa, a saber la plata iónica, principalmente respecto de la luz.

La invención de la presente solicitud se refiere a la estabilización de la plata por complejación y la utilización del complejo resultante en artículos de higiene y de salud, y principalmente los vendajes.

Se conocen varias tecnologías de integración de la plata en los vendajes.

1) Revestimiento de los materiales: depósito superficial de plata sobre un sustrato mediante la utilización de técnicas muy diversas como el plasma o la sorción. El documento US6767551 muestra tal procedimiento. Sin embargo, la plata no se libera en su integridad más que dentro de un plazo inferior a algunas horas, lo que es demasiado breve y por lo tanto incompatible con una utilización de tipo vendaje o incluso implante, necesitando las aplicaciones el mantenimiento de la actividad bacterioestática o bactericida entre 12 horas y varios días. Además, siendo la plata liberada de manera muy rápida e intensa, puede provocar la presencia de un pico de concentración, ocasionando así un efecto citotóxico.

2) Extrusión de mezclas de sales polisacáridas de plata parciales o totales como por ejemplo un alginato mixto de plata y de calcio. El documento WO2004024197 muestra tal procedimiento. Sin embargo, el producto de reacción es un complejo de plata cuyo inconveniente reside en su estabilidad muy baja, incluso en el caso de las sales muy parciales.

En una variante, se puede proceder por incorporación, en la matriz del vendaje, de complejos o activos a base de plata como por ejemplo el circonio de plata, como muestra el documento GB2383047, o la sulfadiazina argéntica. Aunque este método permite liberarse de la matriz, su inconveniente principal está directamente ligado a la naturaleza del compuesto dependiendo de la plata utilizada y puede por lo tanto, a veces, resultar muy complejo en término de tecnología de incorporación y de coloración final.

3) Inclusión de plata metálica en los productos de vendajes. Esta tecnología utiliza agentes de dispersión de partículas micrométricas o nanométricas de plata, como se muestra en el documento WO05073289, pero desgraciadamente, en este caso, la plata no está disponible bajo la forma activa y presenta por lo tanto una actividad baja, véase nula, respecto de los microorganismos.

4) El documento GB2408206 describe un vendaje antibacteriano que comprende plata iónica estabilizada.

Además hay que integrar el inconveniente principal de la plata: su color, que varía del gris antracita al negro, poco estable.

El problema principal a resolver cuando se desea hacer un vendaje a base de plata es por lo tanto, por una parte, liberar la plata iónica en el entorno del vendaje y, por otra parte, estabilizar la plata y su color.

Que se trate de la técnica de revestimiento, de extrusión de un complejo particular o de la inclusión de plata metálica, la plata se integra en el vendaje bajo una forma no satisfactoria, continuando con el ejemplo del vendaje.

La invención de la presente solicitud pretende por lo tanto proponer un complejo de plata satisfactorio.

Así, la invención de la presente solicitud se refiere a un producto de higiene o de salud antibacteriano que comprende un sustrato y un complejo de plata que comprende

- plata iónica,
- un compuesto A elegido dentro del conjunto de las purinas y de los compuesto tiolados,
- un compuesto B elegido dentro del conjunto de los xantenos,

el compuesto A y la plata iónica estando, en el complejo, en una relación molar de 1/2 a 2/1.

El complejo de la invención es por lo tanto un complejo ternario de coordinación que presenta las ventajas siguientes:

- plata estabilizada y principalmente fotoestabilizada,
- plata disponible para su interacción con las bacterias en el microentorno del sustrato en el cual está integrado el complejo ternario;
- mantenimiento de la eficacia de la forma iónica de la plata;

- complejo que aporta una función colorante.

Preferentemente, el compuesto xanténico es eosina Y, pero también puede tratarse de fluoresceína.

También son previstos eosina B y una mezcla de derivados xanténicos.

Preferentemente, el compuesto A se elige dentro del conjunto que comprende adenina (vitamina B14), guanina, glutatión, cisterna.

La adenina conduce a un complejo muy estable.

Preferentemente, la plata esta en forma de una sal, más preferentemente nitrato.

- 5 Hay que notar que la invención de la presente solicitud se refiere a un complejo y no a una asociación de compuestos, estando el complejo definido por una estructura molecular y una sola, lo que no es el caso de una asociación.

- 10 Existen documentos que muestran la asociación de dos de los compuestos del complejo de la invención de la presente solicitud (plata, eosina y adenina), pero todos relativos a aplicaciones que no tienen nada que ver con la higiene y la salud. Así, el documento EP 1 500 978 se refiere a semiconductores, el documento US 4 484 925, al tratamiento de cueros.

- 15 También existe un documento que se refiere al complejo de la invención, a saber el artículo FUJITA Y., MORI I. and YAMAGUCHI T.; Spectrophotometric determination of biologically active thiols with eosin, silver (I) and adenine, Analytical Science; 2002, vol 18. Pero este documento no es un antecedente, ya que se refiere a otra cosa. El objetivo perseguido en este artículo es la utilización del complejo ternario formado *in situ* y extemporáneamente en la detección y la valoración de tioles. Por el contrario, el complejo de la invención tiene por objetivo, tratándose de una aplicación para un producto de higiene o de salud, no de atraer los tioles del sustrato sobre la plata del complejo sino, a la inversa, provocar una transferencia de la plata sobre los tioles de las bacterias para bloquear el mecanismo de transporte a nivel de membrana de las bacterias y matarlas.

- 20 Todo el mérito es del solicitante el haber propuesto esta función inversa.

Preferentemente, el producto de la invención es un vendaje, ventajosamente con un sustrato de alginato.

Durante la utilización del vendaje, la plata sólo se libera en el medio en presencia de líquido, a la ocurrencia biológico, y de contaminación bacteriana por interacción con las funciones tioles de las bacterias, produciendo así un efecto estático o biocida.

- 25 Ventajosamente, y para, en el caso de un vendaje fibrilar de alginato, que la concentración de la plata iónica en el líquido biológico sea de 350 a 500 ppm, la concentración másica del complejo ternario en el sustrato es de 1 a 5%.

La concentración másica del complejo ternario en el sustrato puede variar de manera importante, en función de la naturaleza de este último y de su forma galénica, en un rango de 1% para las cremas, a 80% para formas liofilizadas.

- 30 La formación del complejo ternario de coordinación de la invención se efectúa en dos tiempos. La primera etapa se desarrolla en solución y consiste en poner en presencia de la plata iónica, preferentemente bajo la forma de nitrato, con el compuesto A. La interacción, más o menos fuerte según la base púrica empleada, se traduce en la formación de un precipitado coloidal voluminoso cuyo color depende del compuesto A empleado. Esta interacción no es más que parcial y el rendimiento de la reacción no puede nunca alcanzar 100%.

- 35 La estequiometría final de la interacción plata iónica/compuesto A por supuesto es función de las condiciones de operación, pero es más interesante en el caso de productos de vendaje, privilegiar la adición mayoritaria de plata. Luego, el compuesto B se adiciona bien en forma sólida, bien en solución en el medio de reacción anterior. Se establecen nuevas interacciones entre este derivado y la plata iónica más o menos asociada, traduciéndose por la formación de un precipitado coloidal suspendido en solución cuyo color resultante se deriva mayoritariamente del componente B del complejo (molécula con el poder colorante). La plata se encuentra por lo tanto ligada por medio de interacciones de coordinación y se encuentra así estabilizada en el seno de una estructura poco sensible a la luz.

- 40 En el caso de un vendaje a base de un alginato de calcio, el complejo ternario se incorpora en suspensión a una solución de alginato de sodio. La mezcla obtenida se extruye en un baño cálcico de manera a formar la matriz de alginato de calcio incorporando la plata estabilizada en el complejo ternario. El proceso puede ilustrarse esquemáticamente con el organigrama de la figura única en el anexo y se describe tal como sigue.

- 45 El nitrato de plata y el compuesto A se ponen en solución en agua por separado, luego las dos soluciones se mezclan antes de introducir el compuesto B, en solución o en polvo, en la mezcla. Se procede a la dispersión de la mezcla por un agente dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP). Se mezcla luego la mezcla anterior y una solución de alginato de sodio para obtener una mezcla final. Se somete esta mezcla final a un hilado por extrusión en un baño de cloruro de calcio. Se obtiene así un vendaje de coloración estable y agradable.

- 50 La utilización del complejo de coordinación estabilizante de la plata no está reservada a los productos de vendaje y puede generalizarse así a los productos de higiene y de salud. Así, el complejo en suspensión puede integrarse en diversas fórmulas:

- complejo ternario formulado en los productos cosméticos cualquiera que sea la forma considerada (formas sólidas, líquidas y pastosas). En este caso, el interés es doble ya que el complejo ternario aporta funciones a la vez respecto de la carga microbacteriana y al color final de la composición, elemento importante, principalmente en los productos de maquillaje, como por ejemplo una crema contra el acné;
- 5
- complejo ternario formulado en los cuidados de heridas cutáneas: por encima de su integración en los vendajes, la plata estabilizada puede utilizarse con ventaja en composiciones pastosas o líquidas de tratamiento de heridas cutáneas como, por ejemplo, cremas cicatrizantes o películas que ocultan las heridas (vendajes líquidos);
- 10
- más generalmente, complejo que entra en la composición de los dispositivos médicos implantables o no. Que sean estériles o no, estos productos se utilizan más frecuentemente sobre "terrenos" sépticos o aportando por su modo de inserción una biocarga. Así, la adición de plata estabilizada en la matriz de los dispositivos médicos podría evitar un buen número de consecuencias, a veces dramáticas, generadas por la presencia de una flora patógena. Ejemplos: plata estabilizada en el material constitutivo de los catéteres, plata estabilizada e incorporada en pegamentos tisulares,...
- 15
- utilización del complejo de plata estabilizada en los artículos de higiene como las plantillas antibacterianas, artículos textiles (ej: calcetines), toallitas antibacterianas.

REIVINDICACIONES

1. Producto de higiene y de salud antibacteriana, que comprende un sustrato y un complejo de plata que comprende
 - plata iónica,
- 5
 - un compuesto A elegido dentro del conjunto de las purinas y los compuestos tiolados,
 - un compuesto B elegido dentro del conjunto de los xantenos,
 - el compuesto A y la plata iónica estando, en el complejo, en una relación molar de 1/2 a 2/1.
- 10
 - 2. Producto según la reivindicación 1, en el cual el compuesto xanténico se elige dentro del conjunto que comprende eosina B, eosina Y, fluoresceína, derivados xanténicos y mezclas de estos compuestos.
 - 3. Producto según una de las reivindicaciones 1 y 2, en el cual el compuesto A se elige dentro del conjunto que comprende adenina, guanina, glutatión, y cisteína.
 - 4. Producto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la plata está en forma de sal.
 - 5. Producto según la reivindicación 4, en el cual se prevé nitrato de plata.
- 15
 - 6. Producto según una de las reivindicaciones 1 a 5, que es un vendaje.
 - 7. Producto según la reivindicación 6, que comprende un sustrato de alginato.

20

