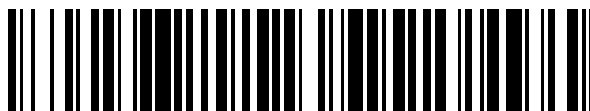


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 730**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A01N 43/08 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2008 E 08773742 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2170398**

54 Título: **Uso de una composición sinérgica como agente terapéutico o agente de desinfección**

30 Prioridad:

28.06.2007 DE 102007030103

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

24.09.2013

73 Titular/es:

**BODE CHEMIE GMBH (50.0%)
Melanchthonstrasse 27
22525 Hamburg, DE y
MULTIBIND BIOTEC GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KRUG, BARBARA;
EGGERSTEDT, SVEN;
BLOSS, RICHARD;
OSTERMEYER, CHRISTIANE;
LISOWSKY, THOMAS;
ESSER, KARLHEINZ y
BÜRGER, FRANK**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 423 730 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

Uso de una composición sinérgica como agente terapéutico o agente de desinfección

Campo de la invención

5 La invención se refiere a nuevos usos de una composición que al menos está compuesta de al menos una vitamina, al menos un ión metálico y al menos una sustancia tensioactiva. La invención se refiere además a un agente terapéutico o agente de desinfección que comprende al menos un componente activo y vehículos y/o coadyuvantes habituales.

Antecedentes de la invención

10 En muchas áreas es necesario que se eliminen completamente de una superficie impurezas biológicas y orgánicas como por ejemplo proteínas, ADN y microorganismos. Para ello se usan con frecuencia los denominados agentes de descontaminación que degradan y eliminan las contaminaciones de proteínas y ácidos nucleicos. Se sabe que no sólo los propios microorganismos sino también moléculas de ADN individuales muestran aún actividad y por consiguiente conducen a infecciones o pueden reforzar la infecciosidad y patogenicidad de los microorganismos. Éstos deben eliminarse por tanto mediante la descontaminación de ADN, para que se realice una destrucción o inactivación completa de la información genética. Para una descontaminación eficaz es necesario a este respecto que las moléculas de ADN libres se modifiquen, se desnaturalicen o se degraden. La descontaminación especialmente eficaz se realiza cuando se realiza una degradación de ADN lo más completa posible. Las soluciones de descontaminación conocidas contienen con frecuencia sustancias químicas agresivas. Así se usan en medios para la degradación de ADN para la limpieza de superficies por ejemplo hipoclorito de sodio o mezclas de tensioactivos con ácido fosfórico o hidróxido de sodio o azida de sodio. Estas soluciones agresivas conducen parcialmente a modificaciones permanentes de las proteínas y pueden generar daños parcialmente oxidativos. Por tanto pueden usarse exclusivamente para la descontaminación, es decir para la degradación de ADN en aparatos, instrumentos y superficies de trabajo y concretamente también en aquéllos que estén compuestos de materiales que sean insensibles a estos productos químicos agresivos.

25 La lucha contra microorganismos se realiza habitualmente en forma de desinfección. Por esto se entiende generalmente la inactivación, destrucción o eliminación eficaz, irreversible de microorganismos, tales como bacterias, micobacterias, hongos, levaduras, esporas, priones y/o virus de superficies, tejidos y espacios animados e inanimados.

30 Por ejemplo, el documento DE 199 36 428 A1 da a conocer un bactericida que contiene iones hierro-III, ácido L-ascórbico y uno o varios miembros del grupo con ácido sórbico, ácido benzoico y éster del ácido para-hidroxibenzoico. De acuerdo con el documento DE 199 36 428 A1 es adecuada una composición de este tipo para la esterilización de manos y heridas, para la esterilización de productos alimenticios frescos y para la esterilización de superficies inanimadas.

35 Además de una desinfección es deseable una degradación de ADN completa, en particular para evitar resistencias. Precisamente en áreas del cuidado de heridas y en muchas aplicaciones de desinfección, sería conveniente una degradación completa y la inactivación de proteínas, enzimas o ácidos nucleicos de microorganismos nocivos. Debido a los agentes agresivos conocidos hasta ahora para la degradación de ADN, es decir para la descontaminación, ésta no es posible sin embargo.

40 En la cicatrización se usan actualmente vendajes hidroactivos de alginatos o espumas poliméricas a base de poliuretano o filamentos de fibras de biomateriales tales como carboximetilcelulosa o celulosa reducida / oxidada y colágeno o sus materiales compuestos. Estos materiales de soporte están dopados en la mayoría de los casos con iones de plata para obtener una acción bactericida o bacteriostática y a este respecto para estabilizar al mismo tiempo el entorno húmedo en la herida. La funcionalidad se define por el grado y la cantidad de humedad absorbida y del residuo de herida así como la formulación de la formación de gel. Las propiedades definidas de la liberación de iones de plata conducen a bactericidas deseados dependiendo de la tecnología usada (laminación, inclusión, etc.).

45 La actividad antimicrobiana de la plata se conoce desde hace más de 100 años y experimenta para apósitos actualmente un cierto renacimiento. Por la carencia de alternativas que pueden usarse se acepta a este respecto también los inconvenientes de la plata (en forma de iones plata). Los límites del uso de la plata como agente bacteriostático se conocen entretanto ya bien y se refieren a los siguientes puntos:

- 50 - su actividad antimicrobiana no es igual de buena para todos los microorganismos y comienza temporalmente de manera muy atrasada (acción oligodinámica de la plata).
- Los iones de plata pierden con carga (alto contenido en proteínas en la secreción de la herida y alta tasa de germinación microbiana) rápidamente sus propiedades antimicrobianas, lo que puede compensarse únicamente con frecuencia superior de los intervalos de cambio del vendaje y con ello costes de tratamiento
- 55 iniciales superiores.

- El paso de iones plata al plasma sanguíneo es indeseable en caso de heridas abiertas, dado que con la biodisponibilidad de plata aparecen también efectos tóxicos nocivos.
- Una concentración de iones de plata elevada en la sangre conduce a la intensificación de la coagulación sanguínea y con ello el riesgo de trombosis.
- 5 - La precipitación de partículas mediante proporciones de cloruro de electrolitos propios del cuerpo conduce a argiria. Los procedimientos diagnósticos, tales como por ejemplo la tomografía por resonancia magnética, pueden realizarse no sin riesgos en pacientes con heridas que se trataron con apósitos de plata, dado que mediante la magnetización de las partículas $Ag+Cl^-$ es inminente una perforación vascular peligrosa en las arteriolas. Únicamente con altas concentraciones de cloruro se disuelve de nuevo el cloruro de plata, dado
- 10 que se forma el argentato de dicloro: $AgCl + Cl^- \leftrightarrow [AgCl_2]^-$.

Se han usado antibióticos tópicos muchos años en el cuidado de heridas, ya que son selectivamente citotóxicos, preferentemente atacan las células bacterianas foráneas en la herida y tienen sólo bajos efectos sobre células humanas. Sin embargo se describen los inconvenientes tal como sigue:

- 15 - una multiplicidad de antibióticos tópicos es eficaz únicamente contra bacterias específicas, sin embargo las heridas están colonizadas en la mayoría de los casos con distintos tipos.
- Los sistemas distribuidores de algunos antibióticos son adecuados con frecuencia sólo de manera condicionada con respecto al fomento de otros aspectos del tratamiento de heridas, tales como por ejemplo la eliminación de la secreción de la herida, cuya elevada acumulación está asociada con frecuencia con un aumento de la colonización de gérmenes.
- 20 - Las soluciones, cremas y pomadas no tiene la capacidad de absorber o tratar de otra manera y modo la secreción de la herida.
- Adicionalmente existe el problema de la resistencia, inducida mediante un uso frecuente de los antibióticos, de modo que deben permanecer reservados a menudo para un uso sistémico.

Los antisépticos tópicos tienen la ventaja de que tienen una acción de amplio espectro y con ello pueden combatirse casi todos los tipos de bacterias. A pesar de su uso ampliamente extendido no se producen normalmente resistencias bacterianas contra antisépticos tópicos. Algunos médicos internos consideran la acción de amplio espectro un inconveniente, dado que los antisépticos no distinguen entre células foráneas y humanas. Con ello representan un riesgo potencial para la cicatrización. Sin embargo, la mayoría de los datos citados con respecto a la nocividad de los antisépticos se basan en estudios *in vitro* y no en el análisis de la acción sobre células en su

25 entorno natural (es decir en el tejido). Las acciones nocivas potenciales de los antisépticos sobre la herida que cicatriza pueden deberse posiblemente más bien a su sistema distribuidor que a su acción química. Un estudio *in vivo* actual demostró que los antisépticos no retrasan la cicatrización. El típico sistema distribuidor para antisépticos consiste en gases y se humedece de nuevo por regla general diariamente una o dos veces. Ya que los antisépticos se unen, sin embargo, a proteínas tienen en el lecho de la herida sólo una duración de la acción corta (de 1 a 2

30 minutos). En la herida puede unirse el antiséptico rápidamente por otras fuentes de proteína (tales como sangre, suero, matriz extracelular) y ya no está a disposición entonces para la destrucción de bacterias. Además, la gasa no consigue ningún entorno de la herida óptimamente húmedo y tampoco representa ningún obstáculo físico para una colonización secundaria por bacterias.

En resumen puede establecerse que los dos tipos de sustancias antimicrobianas tópicas tienen sus ventajas e inconvenientes. Los antibióticos locales son selectivamente citotóxicos, tienen sin embargo sólo un espectro de acción estrecho y favorecen la aparición de resistencias. Mientras que los antisépticos tópicos tienen un amplio espectro de acción y el riesgo de la formación de resistencia es esencialmente más bajo, o actúan selectivamente y tienen sólo una duración de acción muy corta y un mal sistema distribuidor.

Por el documento DE 10 2005 020 327 A1 y el documento WO 2006/116983 A2, que son ambos base de la presente invención y cuyo contenido es por tanto también componente de la presente solicitud, se conoce una solución de descontaminación que comprende una mezcla sinérgica de al menos una vitamina, al menos un ión metálico y al menos una sustancia tensoactiva. Esta mezcla sinérgica se usa para el tratamiento de superficies que van a limpiarse. La solución de descontaminación produce una inactivación y degradación de proteínas y ácidos nucleicos en las superficies tratadas, realizándose esta acción por todo el intervalo de pH de 2 a 8,5 con esencialmente la misma eficacia. Debido a que puede trabajarse con estos valores de pH comparativamente suaves, esta solución protege las superficies que van a tratarse. Mediante pulverización y/o extensión de la solución o remojo en la solución se desnaturalizan, solubilizan, inactivan, degradan y eliminan proteínas y ácidos nucleicos. La solución muestra por consiguiente una degradación de ADN eficaz.

De manera conocida se usan soluciones de descontaminación sin embargo únicamente para la limpieza de superficies inanimadas, tales como instrumentos y superficies. Debido a su agresividad no se usan en particular siempre cuando puedan llegar a contacto con superficies animadas, tales como la piel, manos o mucosa. La solución de descontaminación descrita en el documento DE 10 2005 020 327 A1 se usa por tanto hasta ahora

únicamente para el tratamiento, es decir la descontaminación de superficies inanimadas.

Sumario de la invención

5 Es objetivo de la invención desarrollar nuevos campos de aplicación de composiciones que comprenden al menos una vitamina, al menos un ión metálico y al menos un compuesto tensioactivo. Además es objetivo de la invención proporcionar un agente terapéutico o agente de desinfección que evite los inconvenientes mencionados de antibióticos y antisépticos tópicos, muestre una buena compatibilidad con la piel y el material y fomite y acelere la cicatrización. Además debe facilitarse un agente que además de la descontaminación o la degradación de ADN permita una mejora del tratamiento de heridas y una desinfección.

10 Este objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1.

15 El uso de distintas vitaminas (antioxidantes naturales) en combinación con iones metálicos y detergentes conduce a rupturas de cadena y modificaciones masivas, extremadamente rápidas en moléculas de ácido nucleico y proteínas. Este efecto conduce a una inactivación y destrucción eficaz de la información genética y proteínas, de manera que se consigue una descontaminación especialmente eficaz. Se ha mostrado ahora que con el uso de la composición de iones metálicos, vitaminas y detergentes existe además de la degradación de ADN de manera sorprendente también una amplia acción antimicrobiana, antibiótica, antiviral, levurocida y fungicida de la composición. Por tanto es posible un uso también para aplicaciones desinfectantes en aplicaciones médicas o terapéuticas, en particular de la desinfección de heridas, del tratamiento de heridas y de la lucha contra infecciones externas de la piel, mucosa o heridas. La composición destruye gérmenes de manera eficaz y mediante esto desinfecta heridas, zonas de la piel y tejido. La cicatrización se fomenta y acelera, siendo muy compatible la composición debido a los ingredientes inocuos para seres humanos y animales.

25 En una forma de realización se realiza el uso de acuerdo con la invención de la composición por tanto para el cuidado de heridas. De manera especialmente preferente se usa la composición de acuerdo con la invención como agente para el tratamiento de heridas y/o desinfección de heridas y/o limpieza de heridas. El uso de acuerdo con la invención del agente para el cuidado de heridas puede realizarse por ejemplo mediante uso de la composición junto con un apósito, preferentemente un vendaje, un parche y/o otra cubierta para heridas.

30 Por tanto, la composición es, por ejemplo, una solución sistémica inteligente para productos médicos terapéuticos en el control de infecciones, en particular apósitos y lavados de heridas antimicrobianos para el tratamiento acelerado de heridas que cicatrizan de manera secundaria. Las ventajas con respecto a la cicatrización acelerada son entre otras cosas la prevención de infecciones y la evitación de resistencias. A este respecto se evitan los factores de riesgo mencionados de iones de plata. Además es posible de acuerdo con la invención proporcionar un sistema distribuidor novedoso a base de una matriz de soporte. Éste permite retardos "liberación lenta", estabilizándose la herida en un entorno de humedad deseado. Al mismo tiempo, por medio de una acción retardada de la composición antimicrobiana se optimiza la antisepsia de heridas sin influir a este respecto en la cicatrización de manera negativa.

35 Sorprendentemente, la composición muestra además de la degradación de ADN también una gran actividad contra bacterias, micobacterias, virus, hongos, levaduras, priones y esporas.

En el tratamiento terapéutico puede usarse la composición como agente para el tratamiento de heridas, por ejemplo como solución de lavado de heridas o pomada para heridas.

40 La composición puede usarse como agente para el tratamiento médico o desinfectante en concentración de administración o como concentrado. Las concentraciones mencionadas en el contexto de la solicitud se refieren a este respecto respectivamente al producto, es decir en el caso de la propuesta como concentrado se refiere al concentrado y no a la solución de aplicación diluida.

45 La composición puede usarse en configuración especialmente ventajosa del uso de acuerdo con la invención junto con un apósito, preferentemente un vendaje, un parche y/u otra cubierta para heridas. A este respecto puede aplicarse la composición por ejemplo en forma de una pomada o de un polvo sobre un material de soporte adecuado. Como alternativa o de manera complementaria puede introducirse la composición sin embargo también en una capa intermedia o una capa en sí cerrada del apósito. Es especialmente ventajosa también la impregnación del apósito, en particular de las capas que entran en contacto con la herida, con la composición.

50 La composición puede usarse en configuración ventajosa del uso de acuerdo con la invención también en forma disuelta, preferentemente como solución de lavado de heridas o componente húmedo de un apósito.

En otra configuración ventajosa del uso de acuerdo con la invención puede usarse la composición además en forma pastosa y/o semisólida, preferentemente como crema, gel o pomada.

Ciertos usos especialmente ventajosos de la composición pueden realizarse también en forma sólida y/o secada, pudiéndose usar la composición preferentemente como polvo, comprimido, granulado o impregnación.

En otra configuración ventajosa del uso de acuerdo con la invención, puede usarse la composición en forma líquida y/o disuelta, como espuma, solución, concentrado, emulsión, suspensión o dispersión.

La composición usada contiene los componentes preferentemente en las siguientes cantidades:

- de 1 mM a 1000 mM de vitamina, de manera especialmente preferente de 1 mM a 500 mM, de manera adicionalmente preferente de 1 mM a 300 mM y en particular de 1 mM a 100 mM,
- de 0,1 mM a 100 mM de ión metálico, preferentemente de 0,4 mM a 50 mM, en particular de 1 mM a 30 mM, de manera especialmente preferente de 1 mM a 10 mM,
- del 0,1 % en peso al 35 % en peso de sustancia tensioactiva, preferentemente del 0,2 % en peso al 30 % en peso, en particular del 0,5 % en peso al 20 % en peso, muy especialmente del 0,5 % en peso al 15 % en peso.

La composición usada de acuerdo con la invención presenta además preferentemente un valor de pH en el intervalo de 0,5 a 8,5, en particular de 1 a 7 y preferentemente de 2 a 6 o de 2 a 4,5.

El agente de acuerdo con la invención presenta todas las ventajas esenciales de los sistemas antimicrobianos mencionados anteriormente, sin tener a este respecto sus inconvenientes y tiene además la utilidad adicional de la eliminación eficaz de ácidos nucleicos y/o proteínas con relevancia para la infecciosidad y patogenicidad.

El agente de acuerdo con la invención es un sistema de tres componentes, ocupándose dos de los componentes en una reacción sinérgica de una degradación eficaz de ácidos nucleicos (ADN/ARN) y transportando el tercer componente este complejo activo de manera específica al sitio activo (células patógenas, células humanas previamente dañadas). La degradación del material genético conduce en definitiva a la destrucción de las células patógenas o de las células humanas previamente dañadas (infectadas). El tejido humano no dañado no se ve atacado o influido negativamente a este respecto sorprendentemente por el agente de acuerdo con la invención. Precisamente la propiedad del agente de acuerdo con la invención de ser eficaz, debido al mecanismo de acción, también contra cepas patógenas multirresistentes y de no permitir desarrollos posteriores de resistencia, muestran claramente las utilidades terapéuticas y económicas del agente. El agente de acuerdo con la invención impide el desarrollo y la transmisión de resistencias. Debido a ello tiene lugar, por ejemplo, una reducción y atenuación de cepas multirresistentes en heridas crónicas y una prevención de infestación con tales gérmenes en hospitales, residencias de ancianos y otras instalaciones (problema de MRSA). El agente de acuerdo con la invención actúa a este respecto también aún con alta carga. Se realiza una destrucción rápida de gérmenes de la herida en un apósito o directamente en la herida. El problema de la acción oligodinámica tal como en caso de iones de plata se suprime con esto. El agente de acuerdo con la invención actúa selectivamente sobre células patógenas y células humanas dañadas previamente, por el contrario los tejidos intactos no se dañan. Además de la degradación de ácidos nucleicos, el agente de acuerdo con la invención muestra también una acción bactericida que no sólo se debe a la degradación de ADN. A pesar de la acción bactericida y la capacidad de degradar ácidos nucleicos, el agente de acuerdo con la invención no es mutágeno ni citotóxico y muestra una buena compatibilidad para la piel y mucosa.

El agente de acuerdo con la invención es una composición que comprende tres componentes que están todos bien caracterizados, que son completamente inocuos química y toxicológicamente, que tampoco presentan en la combinación ningún potencial mutágeno, que no destruyen sólo los gérmenes patógenos sino que destruyen también su material genético (ADN/ARN) y que no dañan células humanas sanas (tampoco células mucosas). Debido a estas propiedades, en particular también la capacidad del agente de degradar específicamente el material genético de los patógenos (ADN/ARN), se hace imposible la aparición y la transmisión de resistencias en los gérmenes de la herida.

Es especialmente ventajoso el hecho de que el agente de acuerdo con la invención actúa en todo el intervalo de pH de 0,5 a 8,5 con esencialmente la misma eficacia. En una configuración ventajosa de la invención está previsto que la composición presente un valor de pH en el intervalo de 1 a 7, preferentemente de 2 a 6, de manera especialmente preferente de 2 a 4,5. En estos intervalos de pH es estable el agente de acuerdo con la invención durante espacios de tiempo más largos y permiten una degradación especialmente eficaz de ácidos nucleicos. Además, en el intervalo de pH de 4 a 6 es óptima la compatibilidad con la piel del agente de acuerdo con la invención.

Es especialmente preferente una forma de realización ventajosa, en la que la composición comprende adicionalmente un sistema tampón con carbonatos y derivados del ácido succínico, de manera preferente respectivamente en una concentración de 1 mM a 500 mM. Con el uso de este sistema tampón en el agente de acuerdo con la invención puede elevarse el valor de pH de la solución, que debido a los componentes disueltos, en particular de las vitaminas ácidas, se encuentra en el intervalo fuertemente ácido, ligeramente hasta por ejemplo en el intervalo neutro o débilmente básico, sin que precipiten los iones metálicos disueltos. Ciertos sistemas adecuados son entre otros tampón borato, oxalato, ftalato, glicina, tartrato, fosfato, carbonato, citrato, acetato.

Las vitaminas contenidas en el agente de acuerdo con la invención son vitaminas o sus sales o derivados ácidos y concretamente uno o varios compuestos y/o sus sales seleccionados del grupo vitamina C, riboflavina y niacina. Se usan preferentemente en cantidades de 1 mM a 1000 mM, en particular en cantidades de 1 mM a 500 mM, preferentemente en cantidades de 1 mM a 300 mM, de manera especialmente preferente en las cantidades de 1 mM a 100 mM.

En el agente de acuerdo con la invención, los iones metálicos contenidos son uno o varios compuestos seleccionados de hierro, cobalto, níquel, cobre o zinc. Los iones metálicos se usan preferentemente en cantidades de 0,1 mM a 100 mM, preferentemente de 0,4 mM a 50 mM, en particular en cantidades de 1 mM a 30 mM, de manera especialmente preferente en las cantidades de 1 mM a 10 mM.

- 5 Las sustancias tensioactivas contenidas de acuerdo con la invención son sulfatos de alquiléter, sulfonatos de alquilo y/o arilo, sulfatos de alquilo, tensioactivos anfóteros, betaínas, alquilamidoalquilaminas, aminoácidos y/o iminoácidos sustituidos con alquilo, aminoácidos acilados y/o combinaciones de tensioactivos anfóteros.

Se usan preferentemente en cantidades del 0,1 % en peso al 35 % en peso, preferentemente en cantidades del 0,2 % en peso al 30 % en peso, en particular en cantidades del 0,5 % en peso al 20 % en peso, muy especialmente en las cantidades del 0,5 % en peso al 15 % en peso.

Las concentraciones se refieren respectivamente a la composición, tal como se prepara como agente terapéutico. Las concentraciones descritas se refieren por consiguiente a la solución de administración.

15 El agente de acuerdo con la invención puede contener adicionalmente otras sustancias tales como por ejemplo sustancias tampón adecuadas para el ajuste de un valor de pH definido, tal como por ejemplo Tris (tris(hidroximetil)aminometano), MES (ácido 2(morfolino)etanosulfónico), HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico y/o MOPS (ácido 3-(N-morfolino)-propanosulfónico. Estas sustancias tampón se usan en cantidades de 1 mM a 500 mM.

20 Un apósito de acuerdo con la invención comprende al menos una matriz de soporte que está asociada con el agente de acuerdo con la invención. A este respecto, el agente de acuerdo con la invención puede aplicarse por ejemplo en forma de una pomada o de un polvo sobre la matriz de soporte. Como alternativa o de manera complementaria puede introducirse la composición sin embargo también en una capa intermedia o una capa en sí cerrada de la matriz de soporte del apósito. Es especialmente ventajosa también la impregnación de la matriz de soporte con el agente de acuerdo con la invención. La matriz de soporte puede ser por ejemplo un material de vendaje, gasa, material textil no tejido u otro material adecuado para la colocación sobre heridas.

25 Descripción de formas de realización ventajosas y preferentes de la invención

La invención se explica en más detalle mediante las siguientes figuras, ejemplos y tablas a modo de ejemplo:

30 la figura 1 muestra la degradación eficaz de ADN genómico y de soportes genéticos extracromosómicos en microorganismos mediante el agente de acuerdo con la invención (M: marcador 1 Kb conductor; K: control con H₂O; 1: 70 % de etanol; 2: 0,5 % de BacillozidTM; 3: 0,5 % de SDS; 4: 0,5 % de azida de Na + 0,5 % de SDS; 5: vitamina C 100 mM + FeCl₃ 10 mM + 0,5 % de SDS; K: control: 5 µl de H₂O estéril).

La **figura 1** muestra la degradación eficaz de ADN genómico y soportes genéticos extracromosómicos en microorganismos mediante el agente de acuerdo con la invención.

35 Una cepa recombinante de *Escherichia coli* con un plásmido extracromosómico (YEp351) se puso durante la noche en medio LB amp. Se trataron en cada caso 5 µl de esta suspensión de *E. coli* con 5 µl de solución de lisozima (1 mg/ml) durante 5 minutos y entonces se incubaron con 5 µl de las soluciones mencionadas (1 - 5) durante otros 5 minutos. Tras la adición de azul de bromofenol se añaden las muestras a los canales del gel y mediante electroforesis se separan las moléculas de ADN. Sólo en la muestra 5 con el agente de acuerdo con la invención (vitamina C 100 mM + FeCl₃ 10 mM + 0,5 % de SDS) puede detectarse una degradación masiva de las moléculas de ADN. En el control con agua estéril (K) y en la muestra 3 y 4 se observa una lisis de las células, de modo que se libera el ADN de plásmido extracromosómico y puede inmigrar en el gel. En las muestras 1 y 2 se observa una precipitación del lisado celular y del ADN, de modo que todas las células de ADN siguen encontrándose en el canal del gel. La **tabla 1** muestra un ensayo para determinar la acción antimicrobiana del agente de acuerdo con la invención.

45 Se ajustaron cultivos frescos de los microorganismos indicados a un número de células de 10⁶ en 50 µl y entonces se mezclaron con en cada caso 50 µl de agua, etanol al 70 % o el agente de acuerdo con la invención (ácido ascórbico 100 mM, FeCl₃ 10 mM y 0,5 % de SDS) en la proporción 1:1. Tras un tiempo de incubación de 2 minutos se colocaron en placa las mezclas de reacción de 100 µl con las bacterias en correspondientes placas de crecimiento. Tras una incubación de 1 - 3 días a 28 °C (*Saccharomyces cerevisiae* y *Candida parapsilosis*) o 37 °C (*Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*) se determinó el número de las colonias que habían crecido. En las mezclas de reacción con agua estéril sobrevivieron todos los microorganismos. Las mezclas de reacción con etanol al 70 % o el agente de acuerdo con la invención no mostraron ningún crecimiento de colonias, lo que indica que en estos casos todos los microorganismos se destruyeron.

Tabla 1

Ensayo para la determinación de la acción antimicrobiana del agente de acuerdo con la invención			
Microorganismos	H ₂ O	Etanol al 70 %	Agente terapéutico/cosmético
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0	0
<i>Bacillus subtilis</i>	10 ⁶	0	0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	10 ⁶	0	0
<i>Candida parapsilosis</i>	10 ⁶	0	0

Acción antimicrobiana/antiviral:

- 5 Las cepas de prueba de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. hirae* y *E. coli* se redujeron en ensayos en suspensión en el intervalo de 15 segundos en un factor > 10⁶. Las pruebas con poliovirus demuestran la acción antiviral del agente de acuerdo con la invención. En pruebas de carga en la zona de la desinfección, en las que se sometió a prueba la acción del agente de acuerdo con la invención con la adición de proteína sérica y/o eritrocitos de oveja, pudo detectarse igualmente la acción antimicrobiana y antiviral del agente. El agente de acuerdo con la invención actúa, por tanto, también en presencia de secreciones de herida, sangre y otras contaminaciones orgánicas.
- 10 Además de la prueba descrita anteriormente se realizaron otras pruebas para determinar la acción antimicrobiana del agente de acuerdo con la invención. Los resultados de los ensayos están representados en las tablas 2 y 3. Los agentes desinfectantes de acuerdo con la invención se agitaron juntos respectivamente en las composiciones descritas de sal metálica, vitamina y tensioactivos y se aplicaron como solución acuosa. Las soluciones así obtenidas se diluyeron hasta la concentración de administración indicada (conc.). Se realizaron entonces pruebas
- 15 para determinar la actividad del agente desinfectante de acuerdo con la invención contra las bacterias *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*. Las mediciones se realizaron con cargas bacterianas distintas y les siguió respectivamente una determinación del factor de reducción tras 15 segundos, 30 segundos y 60 segundos.

N.º de formulación	Sal de M (en mM)	"Vitamina" (en mM)	Tensioactivos (en %)				<i>Ps. Aeruginosa</i> (Gram negativa)		
							15"	30"	60"
	FeCl ₃ x 6H ₂ O	Ácido D-ascórbico	SDS	Agua	Conc. [%]	Carga			
A	10	100	0,5	Hasta 100,0	50,0	limpia	> 6,48	> 6,48	> 6,48
B	1	10	0,5	Hasta 100,0	50,0	limpia	4,74	5,36	> 6,34

Tabla 2

- 20 Composiciones y formulaciones del agente desinfectante de acuerdo con la invención y resultados de las mediciones del factor de reducción con carga con respecto a *P. Aeruginosa*

N.º de formulación	Sal de M (en mM)		"Vitamina" (en mM)	Tensioactivos (en %)		Agua	Conc. [%]	Carga	<i>Proteus mirabilis</i> (Gram positiva)		
	FeCl ₃ x 6H ₂ O	FeSO ₄ x 7H ₂ O		Ácido D-ascórbico	SDS				Pollisorbato 20 Tween 20	15"	30"
C	1		10	0,5		Hasta 100,0	50,0	limpia	> 6,40	> 6,40	> 6,40
D		10	100	0,5	0,3	Hasta 100,0	50,0	limpia	> 6,31	> 6,31	> 6,31

Tabla 3

- 5 Composiciones y formulaciones del agente desinfectante de acuerdo con la invención y resultados de las mediciones del factor de reducción con carga con respecto a *Proteus mirabilis*

Las mediciones de la acción antibacteriana del agente de acuerdo con la invención muestran que éste además de la degradación eficaz de los ácidos nucleicos muestra también una buena acción bactericida. Es posible, por consiguiente, tanto una desinfección de piel o mucosa sana como una desinfección en la zona de la herida o en la zona alrededor de una herida o piel o mucosa enferma.

- 10 En otra prueba se sometió a estudio además la acción antiviral del agente de acuerdo con la invención. Para ello se miden los factores de reducción tras un minuto, 15 minutos y 60 minutos. Se determinó la actividad contra poliomavirus y virus vaccinia. La composición de las respectivas soluciones de prueba y los resultados de los valores están reproducidos en las siguientes tablas 4 y 5.

N.º de formulación	Sal de M (en mM)		"Vitamina" (en mM)	Tensioactivos (en %)		Agua	Conc. [%]	Carga	Polioma (virus no envuelto)		
	FeCl ₃ x 6H ₂ O	CuCl ₂		Ácido D-ascórbico	SDS				Pollisorbato 20 Tween 20	1"	15"
E		6,25	62,5	1,0		Hasta 100,0	80,0	sin	5,55	> 5,67	> 5,67
F	1,25		12,5	0,625	0,375	Hasta 100,0	80,0	sin	5,50	5,50	6,50

Tabla 4

- 15 Composición del agente de acuerdo con la invención y resultados de las mediciones de los factores de reducción con respecto a polioma

N.º de formulación	Sal de M (en mM)		"Vitamina" (en mM)	Tensioactivos (en %)		Agua	Conc. [%]	Carga	Vaccinia (virus envuelto)		
	FeCl ₃ x 6H ₂ O	ZnCl ₂	Ácido D-ascórbico	SDS	Polisorbato 20 Tween 20				1"	15"	60"
G	12,50		125,0	0,625	0,375	Hasta 100,0	80,0	sin	6,67	6,67	6,67
H		1,25	12,5	1,0		Hasta 100,0	80,0	sin	6,33	6,33	6,33

Tabla 5

Composición del agente de acuerdo con la invención y resultados de las mediciones de los factores de reducción con respecto a vaccinia

5 Las pruebas han dado como resultado que los agentes de acuerdo con la invención además de la degradación de los ácidos nucleicos y las buenas acciones antibacterianas también muestran acciones antivirales sorprendentemente buenas. Así pudo observarse con respecto a todos los virus sometidos a prueba una reducción muy buena ya tras tiempos de actuación cortos.

10 Otras pruebas han dado como resultado además que también con respecto a hongos y levaduras existe una alta actividad del agente de acuerdo con la invención. En resumen puede anotarse, por consiguiente, que los resultados de medición muestran que además de la degradación de ácidos nucleicos, los agentes de acuerdo con la invención con gran compatibilidad con la piel presentan también una gran actividad contra bacterias, micobacterias, virus, hongos, levaduras, priones y esporas.

Tolerancia para la piel:

15 Los datos amplios con respecto a los componentes individuales del agente de acuerdo con la invención muestran su tolerancia para la piel generalmente buena. En el agente de acuerdo con la invención se usan exclusivamente componentes o sustancias que se usan respectivamente de manera individual en las más diversas formas ya en cosmética, alimentos, suplementos dietéticos, productos farmacéuticos y fármacos. Los primeros ensayos con el agente de acuerdo con la invención, o sea la combinación de vitamina, ión metálico y detergentes, no dieron como resultado igualmente alteraciones de la piel inusuales.

Biocompatibilidad:

25 El agente de acuerdo con la invención se sometió a prueba en las concentraciones máximas en la prueba de Bruce-Ames para determinar la mutagenicidad. A este respecto no pudo determinarse ningún potencial mutagénico. También en la prueba de Bruce-Ames activada con extractos de células hepáticas no se mostró ninguna mutagenicidad. En las primeras pruebas del agente de acuerdo con la invención en el modelo de huevo de gallina no pudo determinarse igualmente ninguna influencia nociva sobre el desarrollo.

Compatibilidad con el material:

30 Además de la tolerancia para la piel es importante en caso del uso del agente de acuerdo con la invención también una alta con el material. En las mediciones de la compatibilidad con el material con respecto a polietileno, polipropileno, policarbonato, PMMA, poliestireno, PTFE, PVC, silicona, látex y Viton pudo detectarse una buena compatibilidad con el material.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición, compuesta de a) al menos una vitamina, en donde la una vitamina es vitamina C, riboflavina, niacina o una mezcla de las mismas, b) al menos un ión metálico, seleccionado del grupo de hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc o una mezcla de los mismos, y c) al menos una sustancia tensioactiva, seleccionada del grupo constituido por sulfatos de alquiléter, sulfonatos de alquilo y/o arilo, sulfatos de alquilo, tensioactivos anfóteros, betaínas, alquilamidoalquilaminas, aminoácidos y/o iminoácidos sustituidos con alquilo, aminoácidos acilados y/o combinaciones de tensioactivos anfóteros, d) dado el caso vehículos y/o coadyuvantes, para su uso para el tratamiento de heridas en el cuerpo humano o animal.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición para el cuidado de heridas se usa para el tratamiento de heridas y/o desinfección de heridas y/o limpieza de heridas.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición se usa junto con una compresa o apósito, preferentemente un vendaje, un parche y/u otra cubierta para heridas.
- 15 4. Composición para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición contiene la vitamina en cantidades de 1 mM a 1000 mM y/o la sustancia tensioactiva en cantidades del 0,1 % en peso al 35 % en peso y/o la composición presenta un valor de pH en el intervalo de 0,5 a 8,5.
5. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición se usa en forma espumada.
6. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición se usa como solución para el lavado de heridas o como componente humectante de un apósito.
- 20 7. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición se encuentra como solución, concentrado, emulsión, dispersión, espuma o suspensión.
- 25 8. Composición para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la vitamina está contenida en cantidades de 1 mM a 1000 mM, preferentemente en cantidades de 1 mM a 500 mM, preferentemente de 1 mM a 300 mM, de manera especialmente preferente en una cantidad de 1 mM a 100 mM y el ión metálico está contenido en cantidades de 0,1 mM a 100 mM, preferentemente en cantidades de 0,4 mM a 50 mM, en particular en cantidades de 1 mM a 30 mM, de manera especialmente preferentemente en las cantidades de 1 mM a 10 mM.
9. Composición para su uso según la reivindicación 8, **caracterizada porque** la composición presenta un valor de pH en el intervalo de 0,5 a 8,5, en particular de 1 a 7, preferentemente de 2 a 6, de manera especialmente preferente de 2 a 4,5.
- 30 10. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 8 ó 9, **caracterizado porque** la sustancia tensioactiva está contenida en cantidades del 0,1 % en peso al 35 % en peso, preferentemente en cantidades del 0,2 % en peso al 30 % en peso, en particular en cantidades del 0,5 % en peso al 20 % en peso, muy especialmente en las cantidades del 0,5 % en peso al 15 % en peso.
- 35 11. Apósito con al menos una matriz de soporte que está asociada con una composición según una de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso para el tratamiento de heridas en el cuerpo humano o animal.

Fig. 1

