(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 428 010**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/716 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2010 E 10711743 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2398458**

(54) Título: **Composición farmacéutica que contiene plata microcoloidal y carboximetil-β-glucano para la desinfección de las mucosas nasales**

(30) Prioridad:

20.02.2009 IT RM20090077

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2013

(73) Titular/es:

D.M.G. ITALIA SRL (100.0%)
Via Laurentina Km 26,700
00040 Pomezia (RM), IT

(72) Inventor/es:

MERCURI, LUIGI

(74) Agente/Representante:

MORGADES MANONELLES, Juan Antonio

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

Composición farmacéutica que contiene plata microcoloidal y carboximetil-β-glucano para la desinfección de las mucosas nasales.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una cantidad adecuada de plata microcoloidal y de carboximetil-β-glucano para su uso en la desinfección de las mucosas nasales, según la reivindicación 1.

Las propiedades terapéuticas de la plata ya eran conocidas en la antigua Grecia: es un hecho conocido que las infecciones eran menos frecuentes en familias que utilizaban cubiertos de plata para comer.

La plata presenta importantes propiedades antimicrobianas, ya que la presencia de una parte en 100 millones de plata elemental en solución es suficiente para obtener una eficaz acción antimicrobiana. Se conoce que los iones o radicales libres de la plata son un principio activo antimicrobiano.

Para conseguir que la plata sea hidrosoluble, es preciso utilizar su forma coloidal (una suspensión en agua de partículas de plata extremadamente finas), que se obtuvo por primera vez en 1920, mediante un proceso de hidrólisis en el que se utilizan dos electrodos de plata pura, sumergidos en agua desmineralizada o destilada, a los que se aplica una diferencia de potencial.

Antes del descubrimiento de los antibióticos en 1938, la plata coloidal obtenida de este modo (cuya denominación más apropiada debería ser plata iónica-coloidal), se recetaba en abundancia para una gran variedad de enfermedades e infecciones: de hecho, se había demostrado su eficacia frente a más de 650 patógenos diferentes.

De hecho, la plata coloidal permite una mejora en la función del sistema inmunitario ya que actúa como catalizador, desactivando las enzimas concretas necesarias para el metabolismo de diversas especies bacterianas, fúngicas y víricas.

La concentración ideal de plata coloidal es de entre 5 y 20 ppm, ya que una concentración superior podría provocar que las partículas en suspensión se volvieran a unir, aunque fueran del tamaño óptimo de 0,05 µm, provocando así una menor capacidad de absorción celular por parte del organismo.

El interés en la plata se detuvo con el descubrimiento de los antibióticos, pero a partir de los años setenta del siglo XX se volvió a considerar su uso, sobretodo como antiséptico en el tratamiento de quemaduras.

Dicho éxito es debido al hecho de que es un antiséptico seguro; de hecho, cuando la plata se utiliza en forma coloidal, los tejidos la absorben muy lentamente para no provocar efectos tóxicos. Por tanto, se puede ingerir por vía oral, y llegar a formar parte de aquellas preparaciones que tanto adultos como niños pueden ingerir a diario sin riesgo de sufrir ningún tipo de intolerancia, aunque se trate de un uso prolongado.

La plata coloidal se utiliza principalmente como antiséptico en dermatología para el tratamiento de ciertos tipos de lesión. Se conoce asimismo su aplicación como agente potabilizador de agua y como conservante en la industria de la cosmética, pero, debido a su elevado coste de producción, su uso es muy limitado.

En el campo de la otorrinolaringología, el conocido efecto antimicrobiano de la plata se ha utilizado extensamente para producir diversas composiciones farmacéuticas.

La solicitud de patente US nº. 2008/0020060 revela composiciones farmacéuticas que comprenden una suspensión coloidal de nanopartículas de plata elemental para su administración en forma de espray en las mucosas nasales de un paciente para controlar y tratar la rinitis.

La patente US nº. 6.454.754 describe unos medios y un protocolo para tratar la infección de las vías respiratorias del paciente. El dispositivo objetivo de la presente invención es un nebulizador o unos medios de espray para producir una nebulización de gotículas de un tamaño apropiado, de un fluido que comprende un coloide de plata pura. Según los inventores, dicha administración de coloide de plata iónica permite un tratamiento más eficaz de una infección con una cantidad de agente antimicrobiano 10.000 veces inferior a la de las técnicas recetadas habitualmente. El uso de una composición terapéutica con base de plata, con aplicación en el campo de la medicina, para prevenir, tratar o reducir la velocidad de propagación o transmisión de bacterias, infecciones y similares, es el objeto de la solicitud de patente US nº. 2006/122082 para producir una espuma líquida o formulaciones en espray y/o gel.

Llegados a este punto es necesario diferenciar entre la plata metálica y la plata en forma de sales.

Estas últimas poseen una acción terapéutica pero se caracterizan por una elevada toxicidad; de hecho, los tejidos las absorben con facilidad, lo que puede causar irritación. Además, pueden provocar el fenómeno de la acumulación, con la aparición de un color azulado en la piel, un proceso patológico conocido como "*argiria*".

Por ejemplo, en el ámbito farmacéutico hay una presencia bastante extensa de preparaciones con una base de sales de plata, sobretodo proteína de plata y vitelinato de plata, utilizados como antisépticos de las fosas nasales (Argotone, Protargol). Sin embargo, debido a su toxicidad y diversos efectos secundarios, su uso está contraindicado para niños menores de 12 años, y no se recomienda a diabéticos o personas de edad avanzada, mientras que los adultos no deben prolongar su uso más de una semana.

Por el contrario, en relación con la plata metálica, precisamente por tratarse de un metal, su único uso posible en el campo terapéutico sin recurrir al proceso de hidrólisis, cuya aplicación es difícil a escala industrial, concibe su micronización en partículas que puedan suspenderse en un líquido. Sin embargo, este proceso también es laborioso y costoso, una de las razones por las que su producción es limitada.

De hecho, el proceso de micronización debe llevarse a cabo de modo que produzca partículas homogéneas en lo que se refiere a tamaño, y además deben ser puras y estables cuando se encuentren en disolución, es decir, no deben tener tendencia a coagular y por tanto a sedimentar.

Para este fin, se ha desarrollado una preparación estable de plata micronizada coloidal a concentraciones no superiores a 50 ppm, diseñada para obtener la actividad biológica de estas, sin ningún efecto secundario. Se ha desarrollado un proceso específico de producción de plata micronizada coloidal a partir de plata metálica pura, mediante el uso de dispositivos que permiten controlar las dimensiones de las partículas, para obtener un producto homogéneo y estable.

Además, se ha descubierto que al mezclar plata coloidal y carboximetil-β-glucano, ya conocido por su acción estimulante del sistema inmunitario, se intensifica el efecto de refuerzo en el sistema inmunitario, lo que puede utilizarse ventajosamente en el campo de la otorrinolaringología en la desinfección de las mucosas nasales, sobretodo en niños.

El carboximetil-β-glucano es un glúcido que se utiliza básicamente como inmunoestabilizante, tanto en aplicaciones tópicas solubles como en preparaciones para uso oral. En su estudio (Carbohydrate Research. 2003. 338; 2835-2840), Kubala et al. han determinado la actividad inmunomoduladora del carboximetilglucano (CMG) en leucocitos obtenidos de sangre humana *in vitro*. Se ha demostrado que el CMG es capaz de activar fagocitos y linfocitos procedentes de la sangre mediante un aumento general de especies reactivas de oxígeno en sangre, mediante un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, IL-6, IL-8 y TNF-a, mediante un aumento de la expresión superficial de CD69 en los linfocitos, y mediante una alteración en la expresión de CD11b y CD62L en monocitos y leucocitos morfonucleares.

Se revela una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa estable que contiene plata micronizada coloidal y carboximetil-β-glucano para la desinfección de las mucosas nasales, en la que las partículas de plata micronizada dispersadas tienen un diámetro comprendido entre 85 nm y 150 nm.

La plata micronizada coloidal según la presente invención se utiliza preferentemente en la composición en cuestión en una cantidad aproximada comprendida entre 10 ppm y 100 ppm, concretamente en una cantidad aproximada de 50 nm.

Además, el carboximetil-β-glucano de la presente composición está presente preferentemente en una cantidad aproximada comprendida entre 0,1 g y 5 g para un total de 1000 g de composición, concretamente en una cantidad aproximada de 1 g.

También se encuentra al menos un conservante apto para garantizar que la actividad de la plata coloidal se mantenga invariable con el transcurso del tiempo; de hecho, abrir repetidamente el producto podría causar su contaminación, con la consiguiente reducción de la actividad de la plata.

Los conservantes, conocidos en las técnicas farmacéuticas para la administración tópica del producto, se utilizan de modo individual o mezclados, y en particular preferentemente se utiliza sorbato potásico y/o imidazil urea, cada uno en una cantidad aproximada comprendida entre 0,1 g y 5 g por 1000 g de composición, más concretamente cada uno en una cantidad aproximada de 1 g.

También es posible utilizar aromatizantes naturales conocidos en la técnica para que la administración de la composición según la presente invención sea más agradable. Concretamente, en la presente invención, es posible utilizar aromatizantes (fresa, limón y frambuesa) cada uno en una cantidad aproximada de entre 0,1 g y 5 g por 1000 g de composición, más concretamente cada uno en una cantidad aproximada de 1 g.

La composición de la presente invención puede prepararse según técnicas conocidas para formulaciones intranasales.

Se da a conocer el procedimiento para la preparación de plata micronizada coloidal utilizada en dicha composición.

Para obtener plata micronizada que se disperse en una solución acuosa, el proceso adoptado fue desgalvanizar u homogeneizar la plata metálica extremadamente pura a una presión elevada. Para ello, se utilizaron dispositivos disponibles en el mercado, como una prensa de alta presión (por ejemplo, la homogeneizadora APV Gaulin) y/o una homogeneizadora de alta presión (por ejemplo, la "Microfluidizer" fabricada por Microfludics), que ofrecen la posibilidad de conseguir los resultados pretendidos mediante diversos ciclos de micronización.

La micronización se llevó hasta el punto de conseguir una plata tan miniaturizada que, en el agua, sus partículas se mantienen en una suspensión estable: mediante experimentos se ha descubierto que dicho resultado se alcanza cuando, en la solución de agua y plata, las partículas de plata tienen un diámetro de entre 85 nm y 150 nm, teniendo la mayoría de ellas un diámetro de entre 92 nm y 121 nm.

Las pruebas de estabilidad del producto obtenido se llevaron a cabo en los laboratorios de Qi Technologies s.r.l. de Pomezia (provincia de Roma) utilizando la técnica de dispersión de luz.

Las gráficas de las Figuras 1 a 6 ilustran los resultados de dichas pruebas.

Tal como se conoce, las soluciones coloidales comprenden agregados moleculares disueltos en un disolvente: dichas partículas tienen diámetros comprendidos entre 1 nm y 200 nm y, cuando se iluminan transversalmente, dan como resultado el efecto Tyndall.

Para los análisis realizados, que se diseñaron para determinar el diámetro de las partículas de plata dispersas en el medio acuoso, se utilizó el método conocido como "Sistema de Medición de Partículas".

Se preparó una serie de muestras, que comprendían soluciones coloidales obtenidas mediante la dispersión en agua de plata metálica en polvo, sometida a procesos de micronización más o menos intensos. La preparación de las soluciones coloidales se llevó a cabo dispersando la plata micronizada pulverizada en agua, en una cantidad aproximada comprendida entre 10 ppm y 100 ppm, y particularmente en una cantidad aproximada de 50 ppm.

Se midieron las dimensiones de las partículas dispersadas en las soluciones coloidales obtenidas, y se midió el potencial zeta, en la medida en que la estabilidad de una dispersión coloidal depende tanto de las dimensiones de las partículas como del valor y el signo de la carga eléctrica.

En las gráficas ilustradas en las figuras adjuntas se pueden observar los resultados que corresponden a una muestra preparada el 25 de febrero de 2008, filtrada al inicio con un filtro de 0,45 µm para eliminar las impurezas, y puesta en observación a temperatura ambiente y evitando la luz directa.

Los resultados de dicho análisis se pueden deducir a partir de la gráfica de la Figura 1 en la que, en las abscisas, se encuentra el diámetro de las partículas dispersas, y en las ordenadas está la intensidad de cada componente expresada en volumen.

En la solución de agua y plata, las partículas tienen un diámetro comprendido entre 85 nm y 150 nm, mientras que la mayoría de partículas tienen un diámetro comprendido entre 92 y 121 nm (con un diámetro medio de 106,7 nm). Dicha distribución se considera muy homogénea y proporciona una primera indicación sobre la estabilidad de la solución coloidal.

A partir de un análisis de la gráfica de la Figura 1, también es posible apreciar una ausencia de sedimento, lo que indica que no hay interacción entre las partículas.

Las partículas de una solución coloidal no están en reposo, sino que se ven afectadas por el movimiento browniano (movimiento desordenado debido a la agitación térmica). Cuando dichas partículas chocan pueden coagularse para formar partículas de mayor tamaño que, al ser más pesadas, precipitan: la ausencia de sedimento indica que todas las partículas de plata tienen la misma carga eléctrica y, por tanto, se repelen entre sí y no coagulan ni sedimentan.

Dicha información también se ve corroborada por la medición del potencial zeta realizada con la misma muestra.

A partir de un análisis de la gráfica de la Figura 2, se aprecia claramente que el valor de potencial de las partículas dispersadas en la solución es aproximadamente cero.

El informe de dicho análisis indica que el valor del potencial zeta es de 0,09 mV. Por tanto, se puede decir que no hay carga (este valor es lo suficientemente bajo como para que se considere cero): ello evita que las partículas se acumulen, debido al fenómeno de la coagulación, y que se depositen para formar un único sedimento.

Se revela la preparación de la composición farmacéutica en cuestión en la forma técnica de gotas o espray, para su uso en la desinfección de las fosas nasales.

La composición de la presente invención puede prepararse según técnicas conocidas para formulaciones intranasales.
Posteriormente se proporciona un ejemplo de formulación de la composición que forma el objetivo de la invención, ofrecido puramente a título ilustrativo, sin que ello suponga ninguna limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN PARA GOTAS INTRANASALES

Componentes	Cantidad
Plata microcoloidal	50 ppm
Carboximetil-β-glucano	1 g
Sorbato potásico	1 g
Imidazolidina urea	1 g
Aromatizante natural	1 g
Agua purificada	Hasta alcanzar 1000 g

El producto final presenta un líquido marrón, opalescente, ligeramente viscoso, con un pH de 6,90 ± 0,20.

En vista de la información obtenida sobre la muestra compuesta únicamente por solución coloidal de agua y plata micronizada, se decidió repetir dicho análisis en otras dos muestras de producto final (en las que, a la solución coloidal de agua y plata micronizada, se añadieron todos los ingredientes de la formulación final ya analizados desde un punto de vista microbiológico):

Muestra A producida el 23 de junio de 2008, filtrada al inicio con un filtro de 0,45 µm para eliminar las impurezas, y puesta en observación a temperatura ambiente y evitando la luz directa;

Muestra B producida el 25 de febrero de 2008, filtrada al inicio con un filtro de 0,45 µm para eliminar las impurezas, y puesta en observación a temperatura ambiente y evitando la luz directa.

Los análisis realizados en la muestra producida el 23 de junio de 2008 dieron como resultado la gráfica de la Figura 3, en la que, en las abscisas, aparece el diámetro de las partículas dispersadas y, en las ordenadas, aparecen las intensidades de cada componente expresadas en volumen.

La primera parte de la gráfica señala la presencia de carboximetil-β-glucano e indica la presencia de partículas con diámetros comprendidos entre 13,5 y 15,7 nm (diámetro medio de 14,6 nm, con una desviación estándar de 1,1 nm), y que, en lo que se refiere al número de partículas, dichas partículas están presentes en mayor cantidad en comparación con las partículas de plata.

Por el contrario, la segunda parte de la gráfica señala el comportamiento de las partículas de plata e indica un mantenimiento de las características encontradas previamente. La información más importante que se puede extraer de esta gráfica es que, debido a la ausencia de sedimento, no existe ninguna interacción entre el carboximetil-β-glucano y la plata; es decir, ni si quiera en este caso existe una tendencia hacia la coagulación y la consiguiente sedimentación. Por tanto, el producto de la muestra A es estable.

De nuevo, esta afirmación se corrobora mediante el análisis del potencial zeta de la misma muestra. De hecho, la gráfica de la Figura 4 indica que el potencial zeta de la solución final también es prácticamente cero.

El valor detectado del potencial zeta es de 0,37 mV. Dicho valor es suficientemente bajo como para considerar que no existe interacción entre las partículas; sin embargo, muestra un ligero aumento con respecto al análisis anterior, que puede atribuirse a la presencia de carboximetil-β-glucano. En cualquier caso, el producto es estable.

El resultado de los análisis realizados con la muestra producida el 25 de febrero de 2008 indica que la solución se mantiene estable incluso tras una maduración aproximada de 4 meses.

Tal como puede observarse en las gráficas de las Figuras 5 y 6, respectivamente, no existe interacción en el tiempo entre las partículas (ausencia de sedimento) y el potencial zeta se mantiene a un valor próximo a cero (0,44 mV).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la desinfección de las mucosas nasales, **caracterizada p orque** contiene plata micronizada coloidal con carboximetil-β-glucano, y al menos un conservante, y posiblemente al menos un aromatizante natural.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada p orque** contiene plata micronizada coloidal en una cantidad comprendida entre 10 y 100 ppm para un total de 1000 g de composición, preferentemente 50 ppm.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada p orque** contiene carboximetil-β-glucano en una cantidad de entre 0,1 y 5 g para un total de 1000 g de composición, preferentemente 1 g.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la plata coloidal se microniza en forma de partículas con un diámetro comprendido entre 85 nm y 150 nm, y la mayoría de partículas tienen un diámetro comprendido entre 92 y 121 nm.

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que se utiliza sorbato potásico y/o imidazil urea como conservante, cada uno en una cantidad comprendida entre 0,1 y 5 g por 1000 g de composición, preferentemente 1 g.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que se utiliza al menos un aromatizante natural, y cada aromatizante natural se encuentra en una cantidad comprendida entre 0,1 y 5 g por 1000 g de composición, preferentemente 1 g.

7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** se encuentra en la forma técnica de gotas para la desinfección de las fosas intranasales.

8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** se encuentra en la forma técnica de espray para la desinfección de las fosas nasales.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de gotas nasales que comprenden:

Componentes	Cantidad
Plata microcoloidal	50 ppm
Carboximetil-β-glucano	1 g
Sorbato potásico	1 g
Imidazolidina urea	1 g
Aromatizante natural	1 g
Agua purificada	Hasta alcanzar 1000 g

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la desinfección de las mucosas nasales, concretamente para niños de hasta doce años de edad.

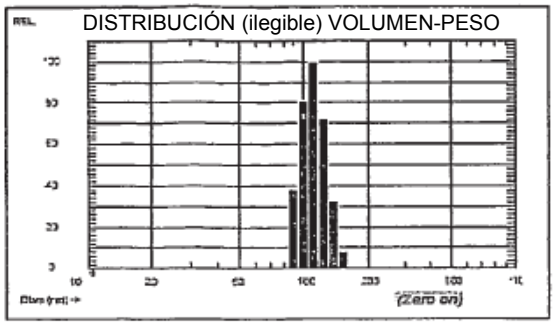

FIG. 1

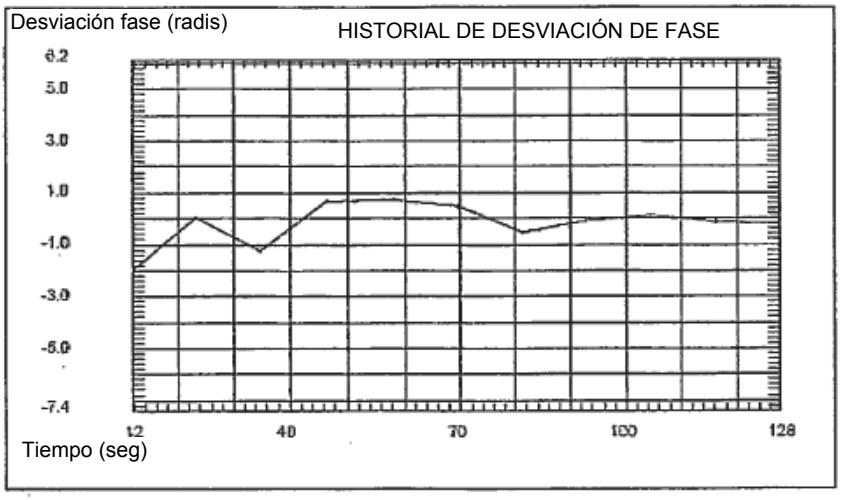

FIG. 2

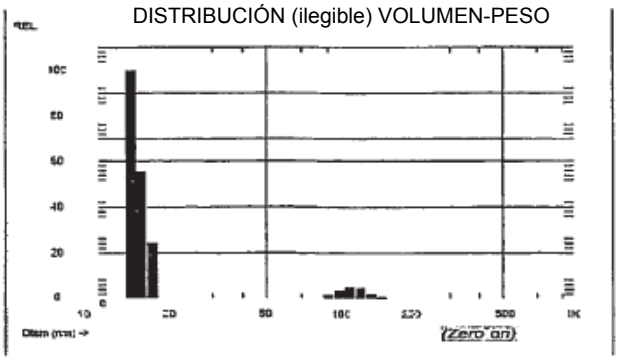

FIG. 3

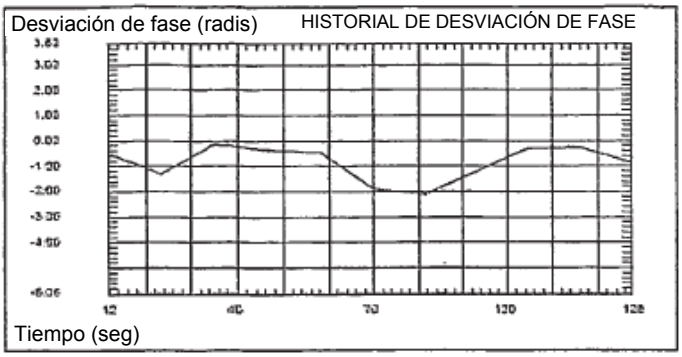

FIG. 4

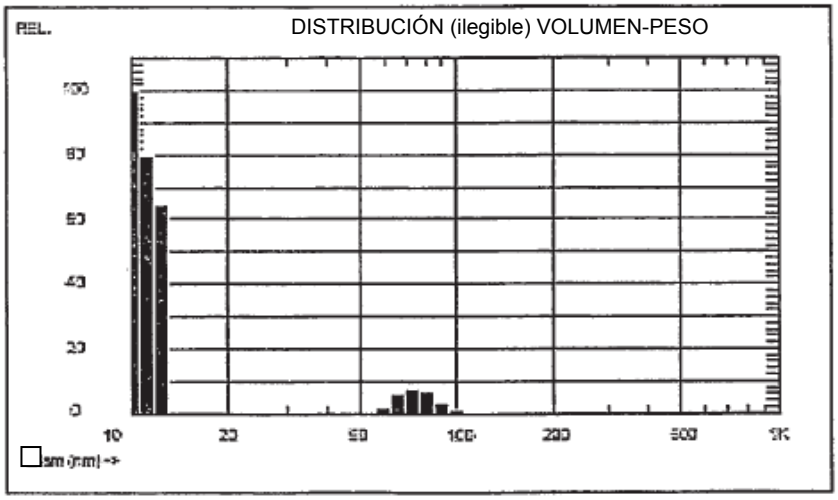

FIG. 5

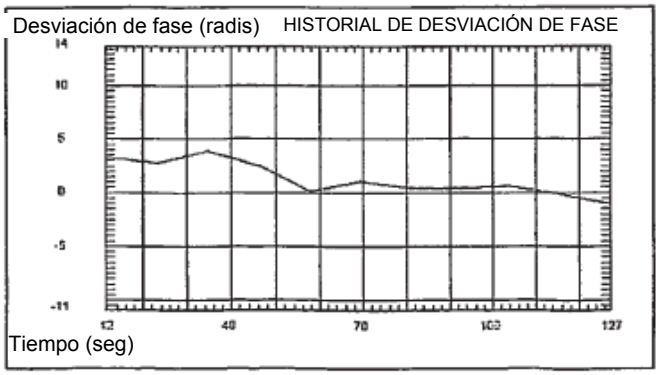

FIG. 6

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente Europea. Aunque las referencias se han recopilado cuidadosamente, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 20080020060 A
- US 2006122082 A
- US 6454754

Bibliografía no relacionada con las patentes citadas en la descripción

- **KUBALA et al.** *Carbohydrate Research.,* 2003, vol. 338, 2835-2840