

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 491**

51 Int. Cl.:

A61K 38/44 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2000 E 00945876 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 1194163**

54 Título: **Procedimientos nuevos y medicamento destinado al tratamiento de enfermedades infecciosas que implican biopelículas microbianas**

30 Prioridad:

07.07.1999 EP 99870145

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.09.2014

73 Titular/es:

PERRAUDIN, JEAN-PAUL (50.0%)
9, Avenue de la Ferme Rose
1180 Brussel, BE y
ARMOR PROTEINES SAS (50.0%)

72 Inventor/es:

PERRAUDIN JEAN-PAUL

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 496 491 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

Procedimientos nuevos y medicamento destinado al tratamiento de enfermedades infecciosas que implican biopelículas microbianas.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la mejora de aplicaciones profilácticas y terapéuticas de mecanismos defensivos innatos y no-innatos (peroxidasas, lactoferrina, péptidos de lactoferrina, lisozima, inmunoglobulinas solas o combinadas) en presencia de proteínas del factor de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, factor transformante de crecimiento, factor de crecimiento epidérmico, angiogenina, solos o combinados) para el control o el tratamiento de microorganismos, organizados en biopelículas, que se adhieren a las superficies celulares.

10

Antecedentes de la invención

El desarrollo de agentes profilácticos y terapéuticos efectivos para controlar biocapas de microorganismos que se adhieren a las superficies celulares, se ha demostrado problemático.

20

Se desarrollaron procedimientos y formulaciones terapéuticas y profilácticas para la prevención de infecciones mediante el control del equilibrio microbiano ecológico. En general, han tenido éxito sólo parcialmente.

25

Es bien conocido que agentes antimicrobianos naturales están contenidos en la mayoría de las secreciones externas naturales de los mamíferos. En particular los sistemas tiocianato/peroxidasa/H₂O₂, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozima e inmunoglobulina que se encuentran en los líquidos de secreción, se han estudiado extensamente.

30

Los sistemas antimicrobianos tiocianato/peroxidasa/H₂O₂ producen hipotiocianito (OSCN). Estos sistemas imitan el efecto de las peroxidasas (sialoperoxidasa y mieloperoxidasa) que catalizan la transformación de haluro o pseudo-haluro (como tiocianato) en hipohaluro o hipotiocianato en presencia de peróxido de hidrógeno producido por algunas cepas bacterianas.

35

Las peroxidasas y lactoperoxidasas son conocidos por unirse a cualquier soporte. Existe un complejo paradójico entre la toxicidad celular in vitro y los datos de ineficiencia clínica invitan para disminuir el contaje bacteriano, sin embargo, el contenido de ATP bacteriano se mostró que disminuía en diferentes especies, in vitro, después de haluro y sistemas de y/o tiocianato/peroxidasa/H₂O₂. Este hecho se confirmó en la cantidad oral humana después del emplazamiento de una pastilla en forma de barrita conteniendo glucosa/glucosa-oxidasa/tiocianato/lactoperoxidasa.

40

La resistencia de la mucosa oral al hipotiocianito podría deberse al papel protector de biopelículas en sus superficies. Algunos colonizadores bacterianos de estas biopelículas poseen una actividad NADH-hipotiocianito-oxidoreductasa (NHOR), que puede reducir el hipotiocianito. Estas bacterias con otras capas producen peróxido de hidrógeno.

45

Por tanto, las biopelículas que contienen productores de H₂O₂, pueden relacionar acciones de actividad NHOR y peroxidasa como una pantalla protectora, evitando la colonización por los microorganismos y preservando la integridad tisular. En muchos otros casos, en presencia de varias capas de biocapas, la capa superior protege a la capa más baja contra la acción de los agentes antibacterianos. La capa más inferior que contiene productores H₂O₂ será, pues, responsable del daño del tejido compuesto de las células epiteliales y fibroblásticas.

50

En ecosistemas limitados nutricionalmente, tales como el medio ambiente acuático, las bacterias poseen una marcada tendencia a unirse a las superficies e iniciar la formación de una biocapa. Estas biocapas constituyen también un grave problema en la ciencia médica, tal como en la salud oral, donde pueden causar la placa dental y la periodontitis.

55

La biocapa es una colección de microcolonias con canales acuosos entre y un surtido de células y polímeros extracelulares (glicoproteínas, polisacáridos y proteínas). La capacidad de los agentes antimicrobianos contenidos en la saliva para reaccionar significativamente sobre las bacterias organizadas en biocapas, depende ampliamente del grosor de la biocapa.

60

De hecho, alguno de estos agentes pueden unirse a las bacterias, y, por lo tanto, evitar el proceso de adhesión sobre las células mucosas. Sin embargo, estos agentes antimicrobianos no pueden eliminar la biocapa.

65

Las biocapas predominan en el entorno oral y es que el fenotipo de la biocapa de algunas especies ha mostrado diferir radicalmente del fenotipo planctónico del mismo organismo. Una de las facetas en las que las bacterias de la biocapa, difieren lo más profundamente de sus opuestos planctónicos, es en el crítico asunto de la resistencia a los

agentes antibacterianos.

Resultados de estudios in vitro mostraron que Staphylococcus epidermis y Staphylococcus aureus fueron significativamente más sensibles al sistema de la lactoperoxidasa donde los microorganismos están bajo las células planctónicas que las células de la biocapa, ya que el número de células planctónicas viables disminuyen aproximadamente 6 unidades logarítmicas comparado con una reducción de una unidad logarítmica o menos en el número de células de la biocapa.

Los resultados del ensayo sobre el conteo total de las bacterias, confirman que las células de la biocapa son más resistentes que las células planctónicas. Se cree que esto se debe a una protección física por la matriz de la biocapa, o por una fisiología alterada del modo bacteriano de crecimiento.

En algunos experimentos, se observó la actividad bacteriana, sea ya por la glucosa oxidasa o sólo por la lactoperoxidasa. Además, las variaciones diarias en la susceptibilidad de las células de la biocapa, pueden explicarse por diferencias en la actividad de la catalasa y de la concentración de oxígeno.

En muchos casos, la capa del fondo de la biocapa constará en bacterias anaeróbicas. Como resultado estas células de la biocapa, pueden evitar (eludir) el efecto inhibitorio del sistema lactoperoxidásico, incluso aunque, bajo condiciones aeróbicas, estas células tengan una resistencia limitada al sistema lactoperoxidásico.

Además, la difusión de tiocianato y de peróxido de hidrógeno en la biocapa, disminuirá la susceptibilidad de las células de la biocapa comparadas con las células planctónicas. Esto sugiere que las células subyacentes de la biocapa eludirán a la actividad antibacteriana del sistema lactoperoxidásico, a menos que las biocapas de liberen a partir de la superficie de la mucosa.

Dicha evidencia puede explicar la diferencia en la susceptibilidad entre las bacterias en la biocapa y las células planctónicas.

La lactoferrina es bacteriostática finando el ion férrico y no haciéndolo disponible para el metabolismo bacteriano. Además, la lactoferrina presenta un efecto bactericida directo sobre algunos microorganismos, pero dado que los organismos están organizados en biocapas y que éstas pueden estar protegidas por otras capas tipo biocapa, la lactoferrina no posee o no posee un efecto antibacteriano suficiente contra la capa más inferior.

Constituye un objeto principal de la presente invención proporcionar una composición efectiva contra las biocapas, es decir, cuyas composiciones pueden desafectar superficies.

La lisozima hidroliza los proteoglicanos en las paredes celulares bacterianas, provocando la lisis celular. La lisozima posee un efecto sinérgico en combinación con la lactoferrina, agregando las suspensiones celulares de algunas cepas bacterianas. Tan pronto como los microorganismos se organizan en biocapas y son escondidos por varias capas de biocapas, la lisozima sola o en combinación con lactoferrina no tiene efecto contra estos microorganismos.

Las inmunoglobulinas pueden reaccionar específicamente contra los microorganismos de forma individual. La presencia de varias capas de biocapas y las características de éstas, evitan la acción de las inmunoglobulinas solas o combinadas con otros agentes antimicrobianos tales como la lactoferrina, para reaccionar contra los microorganismos individuales. Estas distintas moléculas antimicrobianas innatas y no innatas presentan un efecto sinérgico in vitro, sobre la suspensión bacteriana.

Estas moléculas innatas y no innatas distintas presentan un efecto sinérgico in vitro sobre la suspensión bacteriana, pero no sobre las bacterias organizadas en biocapas.

Se ha sabido hace tiempo que los líquidos de secreción son activos contra diversas bacterias, virus, levaduras y protozoos. Sin embargo, el suplemento de la saliva con sistemas tiocianato/peroxidasa/H₂O₂, se ha mostrado inefectivo in vivo sobre el conteo bacteriano de la saliva. Podría recalcarse que los errores metodológicos están en la base de estos datos contradictorios, ensayándose los efectos biológicos de los agentes antimicrobianos sobre las bacterias suspendidas en saliva, pero no en bacterias organizadas en biocapas.

Ninguna formulación ha tenido éxito para el control de las biocapas, limitando de este modo la aparición y progresión de enfermedades infecciosas. Sólo los antibióticos y otros medicamentos que inhiben la bioadhesión se han investigado.

Así, puede apreciarse que permanece la necesidad de agentes profilácticos y terapéuticos para que se asocien sinérgicamente con moléculas para mejorar la actividad de las células epiteliales y fibroblásticas que sean capaces de eliminar las biocapas bacterianas, promoviendo así una mejor accesibilidad a la molécula antimicrobiana para el control del crecimiento y del potencial patogénico de los microorganismos.

Los factores de crecimiento son bien conocidos en la técnica. Entre éstos, el factor de crecimiento derivado de las

plaquetas (PDGF), una proteína dimérmica, puede estimular el crecimiento de las células fibroblásticas. El factor de crecimiento fibroblástico (FGF), proteína monomérica, puede también estimular el crecimiento de las células fibroblásticas. El factor transformante del crecimiento (TGF), presentado por distintos polipéptidos, es capaz de estimular el crecimiento de las células fibroblásticas y de las epiteliales.

5 El polipéptido del factor epidérmico del crecimiento (EGF) puede estimular el crecimiento de las células epiteliales.

Los factores angiogénicos pueden estimular el crecimiento de las células endoteliales.

10 **Sumario de la invención**

Se mostró sorprendentemente por estos inventores que, asociados o solos, distintos factores de crecimiento pueden estimular el de los fibroblastos y/o las células epiteliales y, de este modo, reactivar la actividad de estas células destruida por la unión de los microorganismos patogénicos organizados en biocapas. Esta reactivación de la actividad de las células fibroblásticas permite también la activación de las células epiteliales que pueden, mediante esta acción, eliminar las biocapas de microorganismos, a partir de sus superficies celulares. La eliminación de las biocapas de microorganismos los hace más accesibles a las acciones antibacterianas, antivíricas y condicionadas de la peroxidasa/H₂O₂/haluro pseudohaluros, lactoferrinas, péptidos lactoferrínicos, lisozima e inmunoglobulinas solas o combinadas.

20 Constituye un objetivo primario de la presente invención proporcionar utilizaciones (aplicaciones) para peroxidadas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (utilizadas solas y/o combinadas), para el control de biocapas microbianas después de la acción de los factores de crecimiento (utilizados solos y/o combinados), sobre las células epiteliales y fibroblásticas, para eliminar biocapas de microorganismos, adherentes con sus superficies celulares.

30 Constituye otro objetivo primario de la presente invención proporcionar la utilización para peroxidadas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas, e inmunoglobulinas utilizados solos y/o combinados, combinados con factores de crecimiento (que se utilizan solos y/o combinados), en la preparación (o fabricación) de medicamentos, para la profilaxis o la terapia de enfermedades causadas por microorganismos que se encuentran en las biocapas sobre las superficies celulares.

35 Los péptidos lactoferrínicos son aquéllos producidos por la acción de una proteasa, o de una combinación de proteasas sobre la lactoferrina.

40 Constituye otro objetivo de la presente invención producir peroxidadas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (utilizadas solas y/o combinadas), combinadas con factores de crecimiento que se seleccionan preferentemente de entre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor transformante del crecimiento, la angiogenina y el factor de crecimiento epidérmico (usado solo y/o combinado) en la preparación (o fabricación) de medicamentos, para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes a las superficies celulares.

45 Constituye otro objeto de la presente invención proporcionar un peróxido combinado con un factor de crecimiento seleccionado preferentemente de entre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, factor transformante del crecimiento, angiogenina y factor de crecimiento epidérmico (utilizado solo y/o combinado) en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapéutica de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes a las superficies celulares.

50 Constituye otro objeto de la presente invención proporcionar lactoferrina o péptidos de lactoferrina combinados con un factor de crecimiento, seleccionado preferentemente de entre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento fibroblásticos, factor transformante de crecimiento, angiogenina y factor de crecimiento epidérmico (utilizados solos y/o combinados) en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos que se encuentran en las biocapas adherentes sobre las superficies celulares.

55 Constituye otro objeto de la presente invención proporcionar lisozima combinada con un factor de crecimiento seleccionado preferentemente de entre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico transformante del crecimiento, angiogenina y factor epidérmico de crecimiento (usado solo y/o combinado), en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presenten en biocapas adherentes a las superficies celulares.

60 Constituye otro objeto de la presente invención proporcionar una inmunoglobulina combinada con un factor de crecimiento seleccionado preferentemente de entre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, factor transformante de crecimiento, angiogenina y factor epidérmico de crecimiento (usado solo y/o combinado), en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes a superficies celulares.

5 Constituye otro objetivo de la presente invención proporcionar peroxidasas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (utilizadas solas y/o combinadas), combinadas con el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes sobre superficies celulares.

10 Constituye otro objetivo de la presente invención proporcionar peroxidasas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (utilizadas solas y/o combinadas), combinadas con el factor de crecimiento fibroblástico en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes a las superficies celulares.

15 Constituye otro objetivo de la presente invención proporcionar peroxidasas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (utilizadas solas y/o combinadas), combinadas con el factor transformante de crecimiento, en la preparación (o fabricación) de medicamentos, para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes sobre superficies celulares.

20 Constituye otro objeto de la presente invención proporcionar peroxidasas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (usadas solas y/o combinadas), combinadas con el factor de crecimiento epidérmico en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes en superficies celulares.

25 Constituye otro objeto de la presente invención proporcionar peroxidasas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (utilizadas solas y/o combinadas), combinadas con angiogeninas en la preparación (o fabricación) de medicamentos para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes a las superficies celulares.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición que comprende calostro y/o calostro de lactosuero, para proporcionar una fuente de los factores de crecimiento.

30 Constituye otro objetivo de la presente invención proporcionar procedimientos profilácticos y terapéuticos para controlar, evitar o tratar infecciones causadas por microorganismos presentes en biocapas adherentes a superficies celulares, administrando cantidades efectivas terapéuticas y profilácticas de peroxidasas, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozimas e inmunoglobulinas (utilizadas solas y/o combinadas), y cantidades profilácticas y terapéuticas efectivas de factores de crecimiento (utilizados solos y/o combinados), tal como se define anteriormente a los individuos que las necesitan.

40 Tal como se utiliza en la presente invención el término profiláctico se refiere de forma variada a medicamentos, cantidades o procedimientos, utilidades y efectos, etc., que ayudan a la evitación de infecciones causadas por la presencia de microorganismos organizados en biocapas adheridas a las superficies celulares. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "terapéutico" se refiere de forma variada a medicamentos, cantidades o procedimientos, utilidades y efectos, etc. que mejoran las infecciones causadas por la presencia de microorganismos organizados en biocapas adheridas a superficies celulares.

45 Estos y otros objetivos de la invención se clarificarán a partir de la siguiente especificación.

Descripción detallada de la invención

50 Las formulaciones (o medicamentos) de estos inventores incluyen peroxidasa, lactoferrina, péptidos lactoferrínicos, lisozima e inmunoglobulinas por un lado, incluyendo por otro lado, la unión de proteínas, mediante un receptor específico, a las células epiteliales y/o fibroblásticas, y la promoción del crecimiento de dichas células, como por ejemplo, el factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento fibroblástico, (FGF), el factor transformante del crecimiento (TGF), la angiogenina y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

55 Preferentemente, el componente peroxidásico de la presente invención incluye un sistema donador peroxidasa/sustrato oxidable/peróxido de hidrógeno, que exhibe propiedades antivíricas, antibacterianas y candidicidas. En estas formulaciones, la peroxidasa cataliza la oxidación de sustratos (un halógeno o pseudo-halógeno) mediante un peróxido, para formar compuestos oxidantes monovalentes cargados negativamente.

60 Los sustratos de las formulaciones de la presente invención se seleccionan de entre el grupo constituido por halógenos cargados negativamente; y sus derivados, y pseudo-halógenos cargados negativamente, y sus derivados. El término "halógeno" se refiere a ciertos de aquellos elementos, en sus estados monovalentes cargados negativamente, que pertenecen al grupo VII de la Tabla Periódica de los elementos y, que como es bien conocido por los expertos en la técnica incluye bromo, cloro y yodo. El término "pseudo-halógeno" se refiere a ciertos iones cargados negativamente y a compuestos iónicos que son monovalentes.

65 Los "pseudo-halógenos" de la presente invención incluyen las sales de tiocianato, tales como tiocianato sódico,

tiocianato potásico, tiocianato amínico, tiocianato férrico y sus mezclas.

5 Las peroxidasas que se encuentran en los medicamentos de la presente invención incluyen peroxidasas de plantas (vegetales) tales como la peroxidasa de rábano, y peroxidasas de mamíferos, tales como las salivares, las lactoperoxidasas, las mieloperoxidasas y la eosinofílica. Estas peroxidasas pueden extraerse (aislarse) de material natural (por ejemplo, saliva, leche bovina y humana), o pueden producirse mediante procedimientos naturales o químicos, todos los cuales son bien conocidos por los expertos en la técnica. Estas peroxidasas incluyen también aquéllas que se obtienen mediante técnicas recombinantes del ADN, también bien conocidas en la técnica. La lactoperoxidasa humana y bovina pueden, por ejemplo, producirse mediante microorganismos (por ejemplo, Pichia transformada o animales transgénicos tales como vacas transgénicas) transportando un CADN que exprese esa proteína.

15 Ejemplos de las combinaciones preferidas peroxidasa/sustrato que van a utilizarse en medicamentos según la presente invención, son también bien conocidas en la técnica. Ejemplos de combinaciones preferidas peroxidasa/sustrato para utilizarse en medicamentos según la presente invención, también son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de combinaciones se refieren a las Patentes US nº 4.564.519 y nº 4.576.817, por ejemplo.

20 Tal como se utiliza en la presente Memoria, el término "Unidad Internacional", identifica que la cantidad del enzima que llevará a cabo la catálisis de un micromol de sustrato por minuto a pH 7 y 25°C. Los enzimas se suministran en forma líquida o seca, con el marcador que especifica la concentración en IU's en una base por gramo o por mililitros, tal como sea apropiado.

25 Las peroxidasas que se encuentran en formulaciones destinadas a la administración a animales jóvenes, pueden también incluir donantes de peróxidos metálicos, tales como peróxido magnésico y peróxido sódico de carbamida, tal como se describe en la solicitud de patente europea publicada con el nº 0.290.410 en nombre de Ewos Aktiebolag.

30 Los sustratos de estas peroxidasas y sus derivados pueden extraerse (aislarse) a partir de material natural (por ejemplo, saliva, leche humana y vegetales) u obtenerse mediante procedimientos naturales o químicos, todos los cuales son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos de las combinaciones peroxidasa/sustrato preferida, para utilizarlas en el medicamento de la presente invención se exponen en la Tabla IA.

35

TABLA IA	
Peroxidasa	Sustratos
(1) Peroxidasa salival	Tiocianato, yoduro
(2) Lactoperoxidasa	Tiocianato, yoduro
(3) Mieloperoxidasa	Cloruro, yoduro, tiocianato
(4) Peroxidasa de rábano	Cloruro, yoduro
(5) Peroxidasa vegetal	Cloruro, yoduro, bromuro

40 Las reacciones de los sistemas enzimáticos representativos de la Tabla IA (en presencia de un peróxido -el cual son propósitos ilustrativos en esta Memoria, será el peróxido de hidrógeno- a partir del donador de oxígeno) para producir un compuesto hipoclorito o hipotiocianito, se exponen en la Tabla IB, de la manera siguiente:

40

TABLA IB
(1a) La peroxidasa salival cataliza la interacción de tiocianato y peróxido de hidrógeno para producir hipotiocianito y agua;
(1b) La peroxidasa salival cataliza la interacción de yoduro y peróxido de hidrógeno para producir hipotiocianito y agua;
(2a) La lactoperoxidasa cataliza la interacción de tiocianato y peróxido de hidrógeno para producir hipotiocianito y agua;
(2b) La lactoperoxidasa cataliza la interacción de yoduro y peróxido de hidrógeno para producir hipotiocianito y agua;
(3a) La mieloperoxidasa cataliza la interacción de cloruro y peróxido de hidrógeno para producir hipoclorito y agua;
(3b) La mieloperoxidasa cataliza la interacción de yoduro y peróxido de hidrógeno para producir hipoyodito y agua;
(3c) La mieloperoxidasa cataliza la interacción de tiocianato y peróxido de hidrógeno para producir hipotiocianito y agua;
(4a) La peroxidasa de rábano cataliza la interacción de cloruro y peróxido de hidrógeno para producir hipoclorito y agua;
(4b) La peroxidasa de rábano cataliza la interacción de yoduro y peróxido de hidrógeno para producir hipoclorito y agua;

(5a) La peroxidasa vegetal cataliza la interacción de cloruro y peróxido de hidrógeno para producir hipocloruro y agua;
 (5b) La peroxidasa vegetal cataliza la interacción de yoduro y peróxido de hidrógeno para producir hipoyodito y agua; y
 (5c) La peroxidasa vegetal cataliza la interacción de bromuro y peróxido de hidrógeno para producir hipobromito y agua.

El donador de oxígeno de la presente invención proporciona (suministra) el peróxido (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) en el medicamento necesario para la oxidación del sustrato.

5 Preferentemente, el donador de oxígeno es un sistema enzimático que incluye un sustrato, un enzima específico para dicho sustrato, y otros reactivos necesarios, tales como agua y/o oxígeno y/o hidrógeno. Alternativamente, a los microorganismos, como estreptococos y lactobacilos a los que se hace referencia como "bacterias ácido lácticas", pueden utilizarse en los medicamentos de la presente invención para suministrar el peróxido (en forma de peróxido de hidrógeno). Ejemplos específicos de dichas bacterias del ácido láctico incluyen *Lactobaccillus casei* y *Streptococcus faecalis* y *Streptococcus mutans*. La utilización de dichos microorganismos (microbios) se prefiere especialmente en los medicamentos formulados para su empleo como pomada vaginal en aplicación tópica.

15 También se considera en la presente invención que los peróxidos inorgánicos (tales como sódico y magnésico) o los peróxidos orgánicos (tales como peróxido bencílico y peróxido urea), pueden utilizarse. Verdaderamente, incluso el peróxido de hidrógeno en sí mismo puede utilizarse como el donador de oxígeno. El donador preciso de oxígeno que vaya a utilizarse variará dependiendo de varios factores, que incluyen la formulación en la que se produce el medicamento para administrarlo.

20 Muy preferentemente el donador de oxígeno es un sistema enzimático que incluye un sustrato oxidable, un enzima óxidoreductasa específico para dicha sustancia, y otros reactivos necesarios, tales como oxígeno y/o agua. Ejemplos de dichos sustratos oxidables y de sus enzimas óxidoreductasa específicos, incluyen los que se enumeran en la patente US nº 4.564.519 de Pellico *et al.* Dichos ejemplos se muestran a continuación en la Tabla IIA:

TABLA IIA		
Sustrato oxidable	Enzima oxidoreductasa	Otros reactivos
(a) B-D-glucosa	Glucosa oxidasa	Agua, oxígeno
(b) D-galactosa	Galactosa oxidasa	Oxígeno
(c) Urato	Urato oxidasa	Agua, oxígeno
(d) Colina	Colina oxidasa	Oxígeno
(e) D-aminoácidos ¹	D-aminoácido oxidasa	Agua, oxígeno
(f) D-glutamato	D-glutamato oxidasa	Agua, oxígeno
(g) Glicina	Glucina oxidasa	Agua, oxígeno
(h) Glicolato	Glicolato oxidasa	Agua, oxígeno
(i) L-sorbosa	L-sorbosa oxidasa	
(j) Alcohol primario	Alcohol oxidasa	
(k) Amina primaria	Amina oxidasa	
(l) NAD(P)H	NAD(P)H oxidasa	
(m) Radical de oxígeno libre	Superóxido dismutasa	

¹ Los D-aminoácidos incluyen Disómeros de prolina, metionina, isoleucina, alanina, valina y fenilalanina

25 Las reacciones de los sistemas de enzimas representativos de la Tabla IIA, para producir peróxido de hidrógeno se muestran en la Tabla IIB.

TABLA IIB	
(a)	La glucosa oxidasa cataliza la interacción de Beta-D-glucosa, agua y oxígeno para producir peróxido de hidrógeno y ácido glucónico;
(b)	La galactosa oxidasa cataliza la interacción de D-galactosa y oxígeno para producir peróxido de hidrógeno y D-galactosa hexo-dioldose;
(c)	La urato oxidasa cataliza la interacción de urato, agua y oxígeno para producir peróxido de hidrógeno, alantoina y dióxido de carbono;
(d)	La colina oxidasa cataliza la interacción de colina y oxígeno para producir peróxido de hidrógeno y aldehído de betaina;
(e)	La D-amino ácido oxidasa cataliza la interacción de D-aminoácidos, tal como los D-isómeros de prolina, metionina, isoleucina, alanina, valina y fenilalanina junto con agua y oxígeno para producir peróxido de hidrógeno amoníaco y el correspondiente alfa-ceto ácido;
(f)	La D-glutamato oxidasa cataliza la interacción de D-glutamato, agua y oxígeno para producir peróxido de hidrógeno, amoníaco y 2-oxoglutarato, y

(g) La glicina oxidasa cataliza la interacción de glicina, agua y oxígeno para producir peróxido de hidrógeno amoníaco y ácido glicoxílico
--

Las características de los enzimas oxidoreductasa representativos identificados en la Tabla IIA, de fuentes específicas, se expresan en la patente US nº 4.564.519.

5 Muy preferentemente, los medicamentos peroxidásicos de la presente invención incluyen bien lactoperoxidasa o mieloperoxidasa. En combinación con un sustrato tiocianato (SCN-) y de un sistema enzimático glucosa/glucosa oxidasa donador de oxígeno.

10 Se prefiere que los sistemas peroxidasa/sustrato/peróxido antes mencionados se formulen en los medicamentos terapéuticos y profilácticos para la utilización "in vivo" como un sistema sustancialmente auto-contenido que puede aplicarse o utilizarse sustancialmente sin depender de los utilizadores que se encuentran de forma natural en las concentraciones "in vivo" de sustrato, donantes de oxígeno, peroxidasa u otros ingredientes.

15 Se pone de manifiesto que la efectividad de los medicamentos peroxidásicos de la presente invención pueden verse afectados por el entorno que se encuentra de forma natural en el que el medicamento va a administrarse. Por ejemplo, en la boca humana la concentración de peróxido de hidrógeno varía como función directa de la producción biológica y del flujo de saliva. Cuando éste muestra un nivel disminuido, bien como evento natural o como uno que se origina en ciertos tipos de tratamiento médico, las concentraciones orales de varios elementos, tal como tiocianato potásico y peroxidasa, se reducirá correspondientemente. Esto, a su vez, puede constituir un factor
20 limitante en la efectividad profiláctica o terapéutica del medicamento cuando se administre oralmente. Sin embargo, cuando la concentración oral de peroxidasa se suprime mediante un flujo salivar disminuido, las concentraciones orales de peróxido de hidrógeno puede aumentar a un nivel del umbral en el que el peróxido de hidrógeno puede impedir la efectividad de la peroxidasa del medicamento.

25 De acuerdo con esto, puede apreciarse que las concentraciones del sustrato, donador de oxígeno y peroxidasa en los medicamentos anteriormente descritos, deberán ajustarse y controlarse para armonizar el peróxido de hidrógeno y la concentración de peroxidasa, de manera que se limiten las concentraciones de peróxido de hidrógeno a niveles que no interfieran con la actividad peroxidásica.

30 Tal como se utiliza en la presente invención, el término milimol identifica que la cantidad en gramos que corresponde al peso molecular del medicamento dividido por mil.

35 Cuando el donante de oxígeno es el mismo peróxido de hidrógeno, se encuentra generalmente presente en el medicamento de la presente invención en una cantidad desde alrededor de 2 a alrededor de 300 milimoles por gramo del por mililitro del medicamento y, preferentemente, desde alrededor de 3 a alrededor de 30 milimoles por gramo, o por mililitro del medicamento.

40 En el caso de que el donador de oxígeno es un sustrato oxidable y un enzima óxidoreductasa específico para el sustrato, estando entonces el sustrato oxidable generalmente presente en el medicamento de la peroxidasa, en una cantidad de alrededor de entre 0,015 o 0,6 milimoles/gr o por mililitro del medicamento, y, preferentemente, de entre 0,025 a 0,1 milimoles, aproximadamente, por gramo, o por mililitro de medicamento, mientras que la oxidoreductasa está presente generalmente en el medicamento en una cantidad de entre 0,5 a 500 IU's aproximadamente, por gramo o por mililitro del medicamento y, preferentemente, de entre 1,0 a 40 IU aproximadamente, por gramo o por mililitro del medicamento.

45 En el caso de que el donador de oxígeno es un peróxido orgánico o inorgánico, estando entonces presente, generalmente, dicho peróxido, en el medicamento, en una cantidad de entre 0,000006 a alrededor de 0,6 milimoles por gramo, o por mililitro del medicamento, y, preferentemente, de entre 0,00006 a 0,6 milimoles aproximadamente, por gramo o por mililitro del medicamento.

50 El sustrato se encuentra presente en el medicamento, generalmente, en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,000008 a alrededor de 0,01 milimoles por gramo o por mililitro del medicamento y preferentemente desde 0,000008 a 0,006 milimoles por gramo aproximadamente o por mililitro del medicamento.

55 En el caso en que el sustrato sea una sal de tiocianato (pseudo-halógeno), entonces está presente de modo general en el medicamento, en una cantidad de entre 0,0001 a 0,01 milimoles por gramo o por mililitro del medicamento, aproximadamente y, preferentemente, entre 0,001 y 0,006 milimoles aproximadamente, por gramo o por mililitro del medicamento. Debe tenerse cuidado en la formulación del medicamento, de forma que se evite la utilización de compuestos metálicos que inhiban o impidan la efectividad de los enzimas.

60 En el caso de que el sustrato sea un halógeno, entonces, está presente generalmente en el medicamento en una cantidad de entre 0,000008 a 0,008 milimoles por gramo o mililitro por gramo o mililitro por medicamento, y, preferentemente, de entre 0,000008 a 0,004 milimoles aproximadamente por gramo o por mililitro de medicamento.

La peroxidasa está presente generalmente en los medicamentos en una cantidad de entre 0,01 a 50 IU por gramo o por mililitro de medicamento, aproximadamente, y, preferentemente, en una cantidad de entre 0,2 a 4,0 IU por gramo o por mililitro de medicamento aproximadamente.

5 Se pone de manifiesto que, si se desea, el medicamento peroxidásico puede formularse para utilización "in vivo" como un sistema que depende de ciertas concentraciones "in vivo" que se encuentran naturalmente de cualquiera o de una combinación de compuestos del sistema, para obtener el compuesto generado de peroxidasa.

10 Las cualidades profilácticas y terapéuticas antivíricas de los medicamentos peroxidásicos de la presente invención, pueden depender de la concentración de compuestos que son producidos por la formulación del medicamento de la presente invención. Las concentraciones producidas por estos compuestos pueden variar entre 1 micro molar y 100 milimolares, con concentraciones preferidas de entre 5 micro molar y 1 milimolar. Para alcanzar esto, las concentraciones del donador del oxígeno y/o del sustrato puede ser variadas a lo largo de un intervalo grande.

15 La presencia del agua promueve las reacciones oxidación/reducción de los medicamentos peroxidásicos de esta invención. También es un reactivo en ciertas reacciones. Así, preferentemente la utilización del agua para formar dichos medicamentos, será a unos niveles de una concentración relativamente baja, para dar lugar a una estabilidad máxima y a un período de validez.

20 Si los productos de los sistemas enzimáticos activados en los medicamentos incluyen un ácido orgánico débil, es ventajoso para formular el medicamento con un agente tampón para neutralizar el ácido orgánico. Un agente tampón apropiado es el bicarbonato sódico.

25 A este respecto, se prefiere que los medicamentos peroxidásicos de la presente invención se formulen de forma que tengan un pH que se aproxime sustancialmente al pH fisiológico. En particular, se prefiere que los medicamentos de la presente invención tengan un pH del orden de 4,5 al 6,5, prefiriéndose especialmente un pH de entre 6 a 6,5.

30 En las formulaciones según la presente invención, la lactoferrina que se presenta bajo distintas formas saturadas de hierro, desde 0% de hierro (apo-lactoferrina) al 100% de saturación del hierro, (lactoferrina saturada de hierro), puede proporcionarse desde distintas fuentes incluyendo, por ejemplo, lactoferrina bovina a partir de secreciones bovinas líquidas, por ejemplo, leche bovina, lactoferrina humana de secreciones líquidas humanas, por ejemplo, leche humana, lactoferrina tipo cADN humano, o lactoferrina tipo bovino, producidas por microorganismos, por ejemplo, Pichia o a partir de animales transgénicos, por ejemplo, vacas transgénicas, todos conocidos en la técnica. Los intervalos de dosis preferidas de lactoferrina van desde 0,001 g a 10 g, preferentemente desde 0,01 g a 0,1 g por Kg de peso corporal, por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otra formulación.

40 Los péptidos lactoferrínicos son péptidos producidos por la acción de una proteasa o de una combinación de proteasas, sobre la lactoferrina. Las proteasas pueden ser pepsina, quimiotripsina o cualquiera de todas las demás proteasas (enzimas proteolíticas) que se utilizan solos o combinados para la proteólisis lactoferrínica, a partir de cualquier fuente, tal como se ha descrito anteriormente en la presente invención.

45 La concentración útil puede ser desde 10 µgr a 10 gr de péptidos de lactoferrina por litro, pero preferentemente de 100 µgr a 100 mgr de péptidos de lactoferrina por litro por Kg de peso corporal, por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otra formulación.

50 En estas formulaciones, la lisozima puede proporcionarse a partir de distintas fuentes, incluyendo, por ejemplo, lisozima bovina procedente de los líquidos de secreción bovina, por ejemplo, leche bovina, lisozima humana de líquidos de secreción humana, por ejemplo, leche humana, lisozima de huevos blancos de huevos blancos, por ejemplo, huevos blancos de gallina, lisozima tipo cADN humano, o lisozima tipo bobina producidos por microorganismos, por ejemplo, Pichia o a partir de animales transgénicos, por ejemplo, vacas transgénicas. Los intervalos de dosis preferidas de lisozima son de 0,001 a 50 g, preferentemente desde 0,01 g a 10 g, más preferentemente entre 0,01 g a 0,1 g por peso corporal por día, o por 100 ml de líquidos gel, pasta u otras formulaciones.

55 En estas formulaciones, pueden proporcionarse inmunoglobulinas a partir de distintos orígenes, que incluyen, por ejemplo, inmunoglobulinas bovinas, a partir de secreciones líquidas bovinas, por ejemplo, sangre, calostro, leche y otros derivados, inmunoglobulinas humanas a partir de líquidos de secreción humana, por ejemplo, sangre, leche y otros derivados, inmunoglobulinas a partir de la yema de huevo. Esto compromete también a las inmunoglobulinas producidas a partir de líquidos de secreción de animales inmunizados. También pueden utilizarse preparaciones purificadas de inmunoglobulinas conocidas en la técnica y que están comercialmente disponibles. Los intervalos de dosificación preferidos de las inmunoglobulinas son desde 0,001 g a 1.000 g, preferentemente desde 0,001 g a 100 g, más preferentemente desde 0,01 g a 10 g, muy preferentemente desde 0,05 g a 1 g por kilo de peso corporal, por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otras formulaciones.

65 Estas utilidades de conjunto distintos de estos compuestos anteriormente mencionados, posee un efecto sinérgico.

5 En estas formulaciones el componente factor de crecimiento puede proporcionarse a partir de cualquier fuente conocida en la técnica. Los intervalos de dosificación preferidos de los factores de crecimiento son desde 1 ppb a 100 mg, preferentemente desde 0,001 mg a 100 mg, más preferentemente desde 0,01 a 10 mg, muy preferentemente desde 0m1 mg a 1 g por Kg de peso corporal, por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otras formulaciones.

10 En estas formulaciones, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas puede proporcionarse a partir de plaquetas humanas o de cerdo, o a partir de líquidos de secreciones bobinas y humanas, por ejemplo calostro, leche y otros derivados, preparado mediante una técnica del ADN recombinante, sintetizado químicamente, o una mezcla suya, todas conocidos en la técnica.

15 En estas formulaciones el factor de crecimiento fibroblástico puede proporcionarse a partir de la hipófisis, cerebro, hipotálamo, glándula, y riñón. También puede proporcionarse a partir de líquidos de secreción bovinos y humanos, por ejemplo, calostro, leche u otros derivados, preparados mediante procedimiento de ADN recombinante, síntesis química o mediante una mezcla suya, todos los cuales procedimientos son conocidos en la técnica.

20 En estas formulaciones, el factor de crecimiento epidérmico, puede proporcionarse a partir de distintos tejidos y líquidos biológicos de especies de mamíferos, a partir de secreciones líquidas bovinas y humanas, por ejemplo, calostro, leche y otros derivados, preparados mediante técnicas de ADN recombinante, sinterizadas químicamente o mediante una mezcla suya, todos los cuales procedimientos son conocidos en la técnica.

Esta utilización conjunta de distintos de estos factores de crecimiento antes mencionados, posee un efecto sinérgico.

25 Las distintas posibles formulaciones según la presente invención, pueden prepararse con finalidad terapéutica y/o profiláctica, tal como se desee y necesite para permitir la administración de cantidades efectivas terapéuticas y/o profilácticas de sus componentes individuales, a una (cantidad) individual que se necesiten para prevenir y/o tratar las infecciones.

30 Las formulaciones según la presente invención puede utilizarse para prevenir y/o tratar infecciones en el hombre o en los animales.

35 Las formulaciones según la presente invención pueden utilizarse para la profilaxis o terapia de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos que forman biocapas sobre varios tipos de superficies celulares humanas, tales como por ejemplo, piel, mucosa ocular, ámbitos oto-rino-laríngeos, células gastro-enterológicas y superficies celulares del sistema urogenital.

40 Las formulaciones según la presente invención son, por ejemplo, útiles para tratar la palca dental, enfermedades periodontales, úlceras, vaginitis, cistitis e infecciones por Chlamydia.

45 Los medicamentos según la presente invención pueden administrarse de cualquier forma conocida en la técnica, y están por ejemplo, en forma de un medicamento tópico, un dentífrico oral o una composición inyectable, o preferiblemente en forma de un gel, un conjunto de grageas, un líquido de enjuague, o una pasta de dientes, comprimidos, cápsulas blandas de gelatina, pastillas, mezclas pulverulentas, etc.

50 Las composiciones farmacéuticas y/o medicamentos según la presente invención y para su utilización según la presente invención, pueden incluir, además de los compuestos anteriormente mencionados, un excipiente farmacéuticamente aceptable, transportado, tampón, estabilizador u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica. Dichos materiales no deberán ser tóxicos y no interferir con la eficacia de los principios activos. La naturaleza precisa del transportador o de otro material puede depender de la vía de administración. Las personas con habilidades relevantes en la técnica podrán preparar soluciones apropiadas.

55 En un contexto terapéutico, es decir, si el efecto biológico de las formulaciones para un individuos es beneficioso, la administración es preferiblemente en una "cantidad terapéuticamente efectiva", siendo ésta suficiente para mostrar un beneficio al paciente. Dicho beneficio puede consistir, por lo menos, en la mejora de un sistema. La cantidad actual administrada, y la velocidad y el curso del tiempo de administración, dependerá de la finalidad de la administración, por ejemplo el efecto biológico en vista de la naturaleza y gravedad del... y es el sujeto de la optimización de la rutina. Las prescripciones del tratamiento, por ejemplo, decisiones sobre la dosificación, etc. pertenece a la responsabilidad de los médicos y de otros doctores.

60 Los medicamentos de la presente invención se entenderán mejor haciendo referencia a los ejemplos siguientes.

Breve descripción de las Figuras

65 La Figura 1 representa el contaje bacteriano expresado en porcentaje en función del tiempo de incubación después de utilizar las formulaciones 1, 2 y 3 de las tiras, tal como se detalla en el ejemplo V.

La Figura 2 representa el porcentaje de ATP en función del tiempo de incubación después de utilizar las formulaciones 1, 2 y 3 de las tiras, tal como se detalla en el ejemplo V.

5 La Figura 3 representa la relación ATP/contaje bacteriano en función del tiempo de incubación, después de utilizar las formulaciones de las tiras 1, 2 y 3 tal como se detalla en el Ejemplo V.

La Figura 4 representa el conteo bacteriano (CFU) en función del tiempo después de utilizar las formulaciones 1, 2 y 3 de la pasta de dientes, tal como se detalla en la Ejemplo VI.

10 La Figura 5 representa el ATP en función del tiempo después de utilizar las formulaciones 1, 2 y 3 de la pasta de dientes tal como se detalla en el Ejemplo VI.

15 La Figura 6 representa la relación ATP en función del tiempo de conteo bacteriano después de utilizar las formulaciones 1, 2 y 3 de la pasta de dientes, tal como se detalla en el Ejemplo VI.

Ejemplos

Ejemplo 1

20 En la Tabla III, se muestran formulaciones básicas ilustrativas para transportadores farmacéuticamente aceptables que deban formularse para medicamentos peroxidásicos, como, por ejemplo, un dentífrico para administración oral, un chicle y comprimidos hinchables, así como tabletas, de la forma siguiente:

TABLA III				
Ingredientes	Porcentaje ponderal			
	(a)	(b)	(c)	(d)
Sorbitol cristalino	75	--	98	28
Azúcar de maíz	--	75	--	70
Base de goma	23	23	--	--
Sabor	1	1	1	1
Color	0,5	0,5	0,5	0,5
Tampón	--	--	0,5	0,5
Sacarina sódica	0,005	--	0,005	--

25 En la tabla III, las formulaciones (a) y (b) ilustran transportadores farmacéuticamente aceptables, en forma de composiciones de chicle, mientras que las formulaciones (c) y (d), ilustran transportadores farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos y tabletas. El aspartano puede sustituirse por sacarina sódica en estas formulaciones.

30 Los ejemplos siguientes muestran diversos ingredientes y niveles de concentración que pueden utilizarse en la preparación de dentífricos para proporcionar las cantidades profilácticas y terapéuticamente efectivas para la administración oral, según la presente invención:

TABLA IV

Chicles	Peso en gramos		
	4A	4B	4C
Ingredientes			
Sorbitol	70	70	70
40 Base de goma	23	23	23
Glicerol	5	5	5
Sabor	1	1	1
Color	0,5	0,5	0,5
Bicarbonato sódico	0,5	0,5	0,5
	100	100	100
Enzimas:			
Glucosa oxidasa	40,000	---	---
50 B-D glucosa	1,0 g	---	---
Colina oxidasa	---	8000 IU	---
Colina	---	1,0 g	---
D-glutamato oxidasa			2,500 IU
D-glutamato			0,1 g
55 Lactoperoxidasa	4,00 IU	1,500 IU	1,000 IU

ES 2 496 491 T3

	Tiocianato potásico	0,01 g	0,005 g	
	Tiocianato sódico			0,1 g
	Lactoferrina	0,1 g	0,1 g	0,1 g
	Lisozima	0,1 g	0,1 g	0,1 g
5	Inmunoglobulinas	1 g	1 g	1 g
	Factores de crecimiento			
10	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,01 mg	0,01 mg
	Factor transformante de crecimiento	0,005 mg	0,005 mg	0,005 mg
15	Factor de crecimiento fibroblástico	0,01 mg	0,01 mg	0,01 mg
	Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,015 mg	0,015 mg
20	Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg	0,001 mg

TABLA V

25	Chicles Ingredientes	Peso en gramos		
		5A	5B	5C
	Sorbitol	43	43	43
	Base de goma	20	20	20
30	Glicerol	25	25	25
	Sabor	1	1	1
	Color	0,5	0,5	0,5
	Bicarbonato sódico	0,5	0,5	0,5
35		<hr/> 100	<hr/> 100	<hr/> 100
	Enzimas:			
	D-amino ácido oxidasa	5,000 IU	---	---
	D-alanina	0,1 mg	---	---
40	Glucosa oxidasa		20000 IU	2000 IU
	B-D-glucosa	---	0,5 g	0,5 g
	Lactoperoxidasa	4000 IU	1500 IU	1000 IU
	Tiocianato potásico	0,1 g	0,005 g	
	Tiocianato sódico			0,01 g
45	Lactoferrina	0,1 g	0,1 g	0,1 g
	Lisozima	0,1 g	0,1 g	0,1 g
	Inmunoglobulinas	1 g	1 g	1 g
	Factores de crecimiento			
50	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,015 mg	0,005 mg
	Factor transformante de crecimiento	0,005 mg	0,0025 mg	0,01 mg
	Factor de crecimiento fibroblástico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
60	Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
	Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg	0,001 mg

65

TABLA VI

	Peso en gramos		
	6A	6B	6C
Tabletas			
Ingredientes	97	97	97
5 Sorbitol cristalino	1	1	1
Glicerol	1	1	1
Sabor	0,5	0,5	0,5
Color	0,5	0,5	0,5
Bicarbonato sódico	0,5	0,5	0,5
10	100	100	100
Enzimas:			
Glucosa oxidasa	10000	---	---
15 B-D glucosa	1,0 g	---	---
Colina oxidasa	---	---	2000 IU
Colina	---	---	0,5 g
Uranato oxidasa	---	10000 IU	---
Uranato	---	0,75 g	---
20 Lactoperoxidasa	2000 IU	2000 IU	1000 IU
Tiocianato potásico	---	---	0,01 g
Tiocianato sódico	0,01 g	0,01 g	---
Lactoferrina	0,1 g	0,2 g	0,05 g
Lisozima	0,1 g	0,2 g	0,05 g
25 Inmunoglobulinas	1 g	1 g	1 g
Factores de crecimiento			
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,01 mg	0,01 mg
Factor transformante de crecimiento	0,005 mg	0,005 mg	0,005 mg
35 Factor de crecimiento fibroblástico	0,01 mg	0,01 mg	0,01 mg
Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,015 mg	0,015 mg
40 Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg	0,001 mg

TABLA VII

	Peso en gramos		
	7A	7B	7C
Tabletas			
Ingredientes	80	80	80
50 Sorbitol cristalino	17	17	17
Azúcar de trigo	1	1	1
Sabor	0,5	0,5	0,5
Color	0,5	0,5	0,5
Bicarbonato sódico	0,5	0,5	0,5
55	100	100	100
Enzimas:			
D-glutamato oxidasa	10000 IU	---	---
D-glutamato	0,05 g	---	---
60 Glucosa oxidasa	---	5000 IU	1000 IU
B-D-glucosa	---	0,5 g	1 g
Lactoperoxidasa	1500 IU	2000 IU	1,000 IU
Tiocianato potásico	0,001 g	0,005 g	---
Tiocianato sódico	---	---	0,005 g
Lactoferrina	0,1 g	0,1 g	0,1 g
65 Lisozima	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Inmunoglobulinas	1 g	1 g	1 g

ES 2 496 491 T3

Factores de crecimiento				
5	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,015 mg	0,005 mg
	Factor transformante de crecimiento	0,005 mg	0,0025 mg	0,01 mg
10	Factor de crecimiento fibroblástico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
	Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
15	Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg	0,001 mg

TABLA VIII

20	Cápsulas blandas de gelatina		Peso en gramos	
	Ingredientes	8A	8B	8C
25	Aceite de onagra	0,275 g	---	---
	Vitamina C	0,06 g	0,06 g	0,06 g
	Vitamina E	0,01 g	0,01 g	0,01 g
	Betacaroteno	0,0001 g	0,0001 g	0,0001 g
	Selenio	0,0001 g	0,0001 g	0,0001 g
30	Aceite soja	---	0,275	---
	Aceite de pescado	---	---	0,275 g
	Enzimas: por 800 mg de cápsulas blandas de gelatina			
	Superóxido dismutasa	100 IU	500 IU	1000 IU
35	Lactoperoxidasa	1500 IU	2000 IU	1000 IU
	Tiocianato potásico	0,01 g	0,05 g	---
	Tiocianato sódico	---	---	0,05 g
	Lactoferrina	0,05 g	0,1 g	0,1 g
	Lisozima	0,05 g	0,1 g	0,1 g
40	Inmunoglobulinas	1 g	0,05 g	0,1 g

Factores de crecimiento				
45	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,015 mg	0,005 mg
	Factor transformante de crecimiento	0,005 mg	0,0025 mg	0,01 mg
50	Factor de crecimiento fibroblástico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
	Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
55	Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg	0,001 mg

Ejemplo II

60 En la Tabla IX, se muestran formulaciones básicas ilustrativas para transportadores farmacéuticamente aceptables, en forma de un medicamento tópico, tal como una pomada, un gel, o para ser incorporado en una venda o collar protector, de la siguiente forma:

TABLA IX

Gel		Peso por ciento	
	9A	9B	
5	Ingredientes		
	Agua desionizada	19,02	20,0
	Azúcar de trigo ¹	38,04	---
	Almidón de trigo DV ²	38,04	---
	Aloe Vera	0,000021	---
10	Natrosol 250 M ³	0,1	---
	Xilitol	4,76	---
	Cirami N.1 ⁴	---	20,0
	Aceite de girasol	---	40,0
	Vitamina E	---	0,05
15	Tensami 4/07 ⁴	---	2,0
	Tensami 1/05 ⁴	---	3,0
	Bronopol ⁴	---	2,0
	Myacide SP ⁴	---	2,0
20	Propilenglicol	---	10,0

¹ Un ejemplo de dicho almidón de maíz es la solución de almidón hidrogenado denominada con el nombre HYSTAR TPF, Alban Muller International, Montreuil, France

² Lubragel DV es una solución acrílica y de glicerina comercializada por Alban Muller International, Montreuil, France.

³ Natrosol es una hidroxietilcelulosa comercializada por Aqualon, Inc., de Hopewell, Virginia, U.S.A.

⁴ Cirami N.1, Tensami 4/07, Tensami 1/05, Bronopol and Myacide SP están todos comercializados por Alban Muller International, Montreuil, France.

En la Tabla IX, (a) ilustra transportadores farmacéuticamente aceptables en forma de un gel, y (b), ilustra transportadores farmacéuticamente aceptables en forma de una pomada.

25 Las tablas siguientes muestran ingredientes variables y cantidades profilácticas y terapéuticamente efectivas (cantidades), que pueden utilizarse en la preparación de medicamentos tópicos peroxidásicos, según la presente invención:

TABLA X

Gel:		Peso en gramos	
	10A	10B	
30	Ingredientes		
	Agua desionizada	19,03	19,03
	Almidón de trigo	38054	38054
35	Lubrajel DV	38054	38054
	Aloe Vera	0,001	0,001
	Natrosol 250 M	0,1	0,1
	Xilitol	4,76	4,76
40		100	100
Enzimas:			
	Glucosa oxidasa	10,000 IU	---
	Glucosa	1,0 g	---
45	Colina oxidasa	---	8000 IU
	Colina	---	1,0 g
	Lactoperoxidasa	2000 IU	1500 IU
	Tiocianato potásico	---	0,005 g
	Tiocianato sódico	0,05 g	---
50	Lactoferrina	0,05 g	0,1 g
	Lisozima	0,05 g	0,1 g
	Inmunoglobulinas	1 g	1 g

ES 2 496 491 T3

	Factores de crecimiento		
5	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,005 mg
	Factor transformante de crecimiento	0,005 mg	0,01 mg
10	Factor de crecimiento fibroblástico	0,015 mg	0,005 mg
	Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,005 mg
15	Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg

TABLA XI

20	Crema	Peso en gramos		
	Ingredientes	11A	11B	11C
	Agua desionizada	21,51	21,51	21,51
	Cirami	20,0	20,0	20,0
25	Aceite de girasol	40,0	40,0	40,0
	Vitamina E	0,04	0,04	0,04
	Tensami 4/07	2,0	2,0	2,0
	Tensami 1/05	3,0	3,0	3,0
	Bronopol	2,0	2,0	2,0
30	Myacide SP	2,0	2,0	2,0
	Propilenglicol	10,0	10,0	10,0
		<hr/>	<hr/>	<hr/>
		100	100	100
	Enzimas:			
35	Glucosa oxidasa	5,000 IU	---	---
	Glucosa	0,5 g	---	---
	D-amino ácido oxidasa	---	5,000 IU	---
	D-alanina	---	0,1 g	---
40	Urato oxidasa	---	---	10,000 IU
	Urato	---	---	0,75 g
	Lactoperoxidasa	2000 IU	1000 IU	1500 IU
	Tiocianato potásico	0,005 g	---	---
	Tiocianato sódico	---	0,01 g	0,08 g
45	Lactoferrina	0,05 g	0,1 g	0,1 g
	Lisozima	0,05 g	0,1 g	0,1 g
	Inmunoglobulinas	0,1 g	0,05 g	1 g
	Factores de crecimiento			
50	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,015 mg	0,005 mg
	Factor transformante de crecimiento	0,005 mg	0,0025 mg	0,01 mg
	Factor de crecimiento fibroblástico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
60	Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
	Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg	0,001 mg
65				

TABLA XII

Pomada Ingredientes	Peso en gramos		
	12A	12B	12C
5			
Agua desionizada	21,51	21,51	21,51
Cirami N	20,0	20,0	20,0
Aceite de girasol	40,0	40,0	40,0
Vitamina E	0,04	0,04	0,04
10 Tensami 4/07	2,0	2,0	2,0
Tensami 1/05	3,0	3,0	3,0
Bronopol	2,0	2,0	2,0
Myacide SP	2,0	2,0	2,0
Propilenglicol	10,0	10,0	10,0
15	100	100	100
Superoxido dismutase	500 IU	1000 IU	2000 IU
Lactoperoxidasa	2000 IU	1000 IU	1500 IU
20 Tiocianato potásico	0,005 g	---	---
Tiocianato sódico	---	0,1 g	0,08 g
Lactoferrina	0,05 g	0,1 g	0,1 g
Lisozima	0,05 g	0,1 g	0,1 g
25 Inmunoglobulinas	0,1 g	0,05 g	0,1 g

Ejemplo III

30 Formulaciones ilustrativas para transportadores farmacéuticamente aceptables para medicamentos peroxidásicos de la presente invención, para formularse como una solución para lavado ocular, para administración tópica, como una gota ocular, o un lavado ocular, se muestran en la Tabla XIII, de la forma siguiente:

La Tabla siguiente muestra los diversos ingredientes y las cantidades profilácticas y terapéuticas efectivas que pueden utilizarse en la preparación de medicamentos para lavado ocular, según la presente invención:

TABLA XIII

Gota ocular o lavado ocular (para 5 ml de solución)		
Ingredientes	Peso por ciento	
	13A	13B
40		
Ácido sórbico 0,0025%	---	0,0002
Agua purificada	99,4	98,1
Ácido bórico	0,018	0,0176
Borato sódico (hidratado 10H ₂ O)	0,0015	0,0013
45 Cloruro sódico	0,0025	---
Cloruro de benzalconio ¹	0,0001	---
Edetato disódico ¹	0,001	---
<hr/>		
Enzimas: (cantidades por 5 ml de lavado ocular ¹)		
50 Glucosa oxidasa	2,500 IU ²	
Glucosa	0,02 g	
Superóxido dismutase		100 IU
Lactoperoxidasa	200000 ABTS units ³	150000 ABTS units ³
55 Tiocianato potásico		0,0005 g
Tiocianato sódico	0,0005 g	---
Lactoferrina	0,0001 g	0,00005 g
Lisozima	0,0001 g	0,00005 g
60 Inmunoglobulinas	0,0001 g	0,00005 g

¹ El cloruro de benzalconio y el edetato disódico se añaden como conservantes.

Factores de crecimiento		
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,001 mg	0,0005 mg
Factor transformante de crecimiento	0,0005 mg	0,0001 mg
Factor de crecimiento fibroblástico	0,0015 mg	0,0005 mg
Factor de crecimiento epidérmico	0,0015 mg	0,0005 mg
Angiogenina	0,0001 mg	0,0001 mg

¹ La solución de lavado oscilar es una solución de 5 ml de: 90 miligramos de ácido bórico; 6,6 miligramos de borato sódico hidratado (10 H₂O); 2.500 unidades de vitamina A y 0,125 µg de ácido sóbico al 0,0025%.

² Tal como se utiliza en este ejemplo, el término "unidad" de glucosa oxidasa identifica que aquella cantidad de glucosa oxidasa que oxida 3,0 miligramos de glucosa a ácido glucónico en un minuto a un pH de 5,10 y 37°C. Las condiciones del ensayo se muestran en el procedimiento de ensayo FS 250 de Finnish Sugar Co. Ltd., de Finlandia. En este Ejemplo, 1 miligramo de glucosa oxidasa posee una actividad de 100-120 unidades a 37°C a un pH 5.

³ Tal como se utiliza aquí el término "unidades ABTS" identifica aquélla cantidad de lactoperoxidasa que cataliza la oxidación de 1 mM del sustrato ABTS (2,2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) en un minuto a pH 5 y 37°C. Las condiciones del ensayo se exponen por Mansson-Rahemtulla, G., *et al.*, Biochemistry, Vol. 27., páginas 233-239 (1988). En este Ejemplo, 1 miligramo de lactoperoxidasa posee una actividad de 600 ABTS unidades a 37°C y un pH de 5.

En el caso de la formulación 13A, la formulación se formula separadamente en dos partes que, antes de la aplicación se combinan y se agitan para disolver y mezclar las dos partes.

- 5 La primera parte es una mezcla de la lactoperoxidasa y de la glucosa oxidasa. La segunda parte es una solución de 5 ml de ácido bórico, borato sódico hidratado (10 H₂O), vitamina A, ácido sóbico al 0,0025%, tiocianato potásico, agua y glucosa. La solución de 5 ml (la segunda parte) se mezcla con la primera parte y se agita para disolver el polvo. La administración puede llevarse a cabo como gotas oculares normales.

Ejemplo IV

- 10 En la tabla XIV y XV se dan a conocer formulaciones ilustrativas para transportadores farmacéuticamente aceptables para medicamentos peroxidásicos de la presente invención, que vayan a formularse como pasta de dientes para mascotas, y un complemento dietético para las crías, de la forma siguiente:

15 TABLA XIV
Pasta de dientes para mascotas (por 100 g de pasta) Peso, gramos

	14A	14B
Ingredientes		
Maltosa	10 g	10 g
20 Sorbitol	40 g	40 g
Glicerina	10 g	10 g
Agua	2 g	2 g
Goma xanthan	6 g	6 g
Fosfato cálcico	10 g	10 g
25 Sílice	10 g	10 g
Emulsificador	12 g	12 g
Enzimas		
Glucosa oxidasa	10000 IU	2000 IU

ES 2 496 491 T3

	Glucosa	0,2 g	0,25 g
	Lactoperoxidasa	10000 unidades ABTS (3)	15000 unidades ABTS (3)
	Tiocianato potásico	---	0,0005 g
	Tiocianato sódico	0,0015 g	---
5	Lactoferrina	0,01 g	0,005 g
	Lisozima	0,01 g	0,005 g
	Inmunoglobulinas	0,1 g	0,05 g
	Factores de crecimiento		
10	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,001 mg	0,0005 mg
15	Factor transformante de crecimiento	0,0005 mg	0,0001 mg
	Factor de crecimiento fibroblástico	0,0015 mg	0,0005 mg
20	Factor de crecimiento epidérmico	0,0015 mg	0,0005 mg
	Angiogenina	0,0001 mg	0,0001 mg

TABLA XV

Complementos alimenticios para Las crías (por 100 g)		Peso en gramos	
30	Ingredientes	15A	15B
	Leche en polvo	42,5 g	42,5 g
	Calostro bovino	42,5 g	42,5 g
35	Enzimas:		
	Glucosa oxidasa	12000 IU (2)	10000 IU (2)
	Glucosa	0,2 g	0,25 g
	Lactoperoxidasa	10,000 unidades ABTS (3)	15000 unidades ABTS (3)
	Tiocianato potásico		0,0005 g
40	Tiocianato sódico	0,0015 g	
	Lactoferrina	0,01 g	0,005 g
	Lisozima	0,01 g	0,005 g
	Inmunoglobulinas	12 g	15 g
45	Factores de crecimiento		
	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,001 mg	0,0005 mg
50	Factor transformante de crecimiento	0,0005 mg	0,0001 mg
	Factor de crecimiento fibroblástico	0,0015 mg	0,0005 mg
55	Factor de crecimiento epidérmico	0,0015 mg	0,0005 mg
	Angiogenina	0,0001 mg	0,0001 mg

60 **Ejemplo V**

Este ejemplo muestra la efectividad del grupo enzimático (peroxidasa/sustrato/sistema peróxido-Lactoferrina-Lisozima-Inmunoglobulinas) en combinación con los factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas-factor de crecimiento fibroblástico-factor transformante de crecimiento-factor epidérmico).

Tiras de píldoras con ingredientes activos, enzimas y factores de crecimiento: Tira nº 1

	Ingredientes activos	Cantidades por píldora
5	Lactoperoxidasa	100 IU
	Glucosa oxidasa	26 IU
	B-D-glucosa	25 mg
	Sustrato (KI)	1,1 mg
	Lactoferrina	10 mg
10	Lisozima	10 mg
	Inmunoglobulinas	30 mg
	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	10 ng
	Factor transformante de crecimiento	12 ng
15	Factor de crecimiento fibroblástico	5 ng
	Factor de crecimiento epidérmico	100 ng
20	Angiogenina	0,1 ng

Ingredientes no activos
Carbopol® 974P, Drum-Dried-Waxy-Maire-Starch

Tiras de píldoras con sólo las enzimas como ingredientes activos: Tira nº 2

	Ingredientes activos	Cantidades por píldora
25	Lactoperoxidasa	100 IU
	Glucosa oxidasa	26 IU
	Glucosa	25 mg
	Sustrato (KI)	1,1 mg
30	Lactoferrina	10 mg
	Lisozima	10 mg
	Inmunoglobulinas	30 mg

35
Ingredientes no activos
Carbopol 974P, Drum-Dried-Waxy-Maire-Starch

Tiras de píldoras donde los ingredientes activos son reemplazados por la maltodextrina: Tira nº 3 (control)

40 Las tiras de píldoras 1 a 3 se aplicaron a los pacientes que tenían la boca seca, porque producían menos de 0,2 ml por minuto de saliva. La tira de píldoras se pegó a la goma y permitió una lenta liberación de los ingredientes activos durante varias horas, en la boca de los pacientes. Se utilizaron 24 pacientes en cada grupo.

45 Las muestras de saliva se obtuvieron de distintos lugares bucales para cada paciente, como debajo de la lengua, cerca de los canales creviculares. Cada muestra se dividió en dos partes: una, para analizar el conteo microbiano total en un disco de Petri, la otra, para analizar el contenido de ATP de los microorganismos. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. Como puede observarse en la Figura 1, el conteo microbiano es más importante para la tira de píldoras 1 que para la 2 y la 3. Podría considerarse que la presencia de los factores de crecimiento puede facilitar el crecimiento bacteriano en la saliva. Cuando la energía del ATP de estos microorganismos contenidos en las muestras se analizó, fue difícil observar diferencias importantes entre los tres grupos (Figura 2). Por otra parte, cuando se analizó la proporción ATP/contejo microbiano, los resultados mostraron una diferencia importante caracterizada por valores mucho más bajos para la tira 1, comparados con los de las tiras 2 y 3 (Figura 3).

55 Considerando los valores del conteo microbiano, (Fig. 1). Podría esperarse encontrar valores más bajos para las tiras de píldoras 1 y 2 que contienen los ingredientes activos. Observando la relación ATP/contejo microbiano (Fig. 3), puede concluirse que si el conteo microbiano es mayor para la tira 1, es debido al desprendimiento de las biocapas bacterianas unidas a las células de la mucosa que permite que estas bacterias aisladas sean atacadas e inhibidas por el grupo enzimático. En el caso de la tira 2, la acción del grupo enzimático se realiza sólo en las bacterias aisladas contenidas en la saliva, pero es evidente que considerando el conteo microbiano y los valores energéticos del ATP para este experimento, el grupo enzimático sólo no tiene efecto sobre las bacterias colonizadas en las biocapas. Esto corresponde a las conclusiones a las que han llegado diversos investigadores, que observan una acción del grupo enzimático en algunos experimentos y no en otros, debido a que nunca compararon la diferencia entre las bacterias aisladas y las colonizadas en las biocapas.

Eventualmente, para la pasta de dientes 3, como control, podemos concluir que pueden eliminarse pocas bacterias por la saliva, y, ciertamente, no las que son colonizadas bajo formas de biocapa.

5 **Ejemplo VI**

El mismo experimento que se ha descrito en el Ejemplo V, se llevó a cabo utilizando una pasta de dientes que contenía el grupo enzimático y el grupo del factor de crecimiento (Pasta de dientes 1), que se comparó a una pasta de dientes que contenía sólo el grupo enzimático (Pasta de dientes 1), que se comparó a una pasta de dientes que contenía sólo el grupo enzimático (Pasta de dientes 2), y una pasta de dientes que no contenía ni el grupo enzimático ni el del factor del crecimiento (Pasta de dientes 3).

Pasta de dientes con enzimas ingredientes activos y factores de crecimiento: Pasta de dientes 1

15	Ingredientes activos	Cantidades por 100 g de pasta
	Lactoperoxidasa	10,000 unidades ABTS
	Glucosa oxidasa	10,000 unidades ABTS
	Sustrato (tiocianato)	50 mg
	Lactoferrina	100 mg
20	Lisozima	100 mg
	Inmunoglobulinas	300 mg
	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	100 ng
	Factor transformante de crecimiento	120 ng
25	Factor de crecimiento fibroblástico	50 ng
	Factor de crecimiento epidérmico	1 ng
30	Angiogenina	1 ng

Ingredientes no activos

Sorbitol, glicerina, sílice, carboximetilcelulosa, benzoato sódico, xilitol, sabor, dióxido de titanio

35 Pasta de dientes con sólo los enzimas como ingredientes activos: Pasta de dientes 2

	Ingredientes activos	Cantidades por 100 g de pasta
	Lactoperoxidasa	10,000 unidades ABTS
40	Glucosa oxidasa	10,000 unidades ABTS
	Sustrato (tiocianato)	50 mg
	Lactoferrina	100 mg
	Lisozima	100 mg
45	Inmunoglobulinas	300 mg

Ingredientes no activos

Sorbitol, glicerina, sílice, carboximetilcelulosa, benzoato sódico, xilitol, sabor, dióxido de titanio.

50 Pasta de dientes en la que los ingredientes activos son reemplazados por sorbitol: Pasta de dientes 3 (control)

Ingredientes no activos

Sorbitol, glicerina, sílice, carboximetilcelulosa, benzoato sódico, xilitol, sabor, dióxido de titanio.

55 Los pacientes aquejados de boca seca, a causa de que producían menos de 0,2 ml por minuto de saliva, frotaron sus dientes durante 2 minutos por lo menos, con las pastas dentales 1 a 3. Los pacientes enjuagaron su boca con sólo 5 ml de agua, tomándose entonces una muestra. Se utilizaron 24 pacientes en cada grupo. Las muestras de saliva se obtuvieron de distintos lugares bucales para cada paciente, como de debajo de la lengua, cerca de los canales creviculares. Cada muestra se dividió en dos partes: una, para analizar el conteo microbiano total en un disco de Petri; la otra, para analizar el contenido de ATP de los microorganismos.

60 Como puede observarse, el conteo microbiano, es más importante para la Pasta de Dientes 1 que para las Pastas de Dientes 2 y 3 (Fig. 4). Podría considerarse que la presencia de los factores de crecimiento puede facilitar el crecimiento de las bacterias en la salida.

65

Cuando la energía de ATP de estos microorganismos contenidos en las muestras se analizó, fue difícil observar diferencias importantes entre los tres grupos. Por otra parte, cuando la relación ATP/contaje microbiano se analiza, los resultados muestran una diferencia importante, que se caracteriza por valores mucho más bajos para la Pasta de dientes 1, comparados con las Pastas de Dientes 2 y 3 (Fig. 6).

5 Mirando los valores del conteo microbiano (Fig. 4), podría esperarse encontrar valores más bajos para las Pastas de dientes 1 y la 2 que contengan los ingredientes activos. Observando la relación ATP/contaje microbiano (Fig. 6), puede concluirse que si el conteo microbiano es más alto para la Pasta de dientes 1, se debe al desprendimiento de las biocapas bacterianas unidas a las células de la mucosa y que permite a estas bacterias aisladas ser atacadas e inhibidas por el grupo enzimático. En el caso de la Pasta de dientes 2, la acción del grupo enzimático se lleva solamente a cabo sobre las bacterias aisladas contenidas en la saliva, pero es evidente que considerando el conteo microbiano y los valores energéticos del ATP para este experimento, el grupo enzimático solo no tiene efecto sobre las bacterias colonizadas en las biocapas. Esto corresponde a las conclusiones a las que han llegado distintos investigadores, que observan una acción del grupo enzimático en algunos experimentos, y no en otros, debido a que nunca compararon la diferencia entre las bacterias aisladas y las colonizadas en las biocapas.

Eventualmente para la Pasta de Dientes 3, como control podemos concluir que pocas bacterias pueden eliminarse por la saliva y, ciertamente, no las que son colonizadas bajo formas de biocapa.

20 Ejemplo VII

Solución esterilizante	Polvo concentrado
------------------------	-------------------

25 Péptidos de lactoferrina	100 mgr
Factor epidérmico	10 µgr
Cloruro de dialquildimetilamonio	5 gr

Ejemplo VIII

Solución esterilizante	Comprimido concentrado
------------------------	------------------------

30 Péptidos de lactoferrina	250 µgr
Calostro del lactosuero bovino	10 mgr
Bicarbonato sódico	1000 mgr
35 Polivinilpirrolidona	50 mgr
Ácido tartárico	1000 mgr

El calostro del lactosuero bovino proviene de la acción del calostro y del cuajo de ternera. Esta acción precipita algunas proteínas del calostro. El sobrenadante es el lactosuero.

40 Ejemplo IX

Solución esterilizante	Comprimido concentrado
------------------------	------------------------

45 Lactoferrina	1 mgr
Calostro bovino	10 mgr
Propilenglicol	989 mgr

50 La lactoferrina y el calostro del lactosuero bovino se disuelven en propilenglicol para dar 1 gr de solución esterilizante concentrada. 1 gr de ésta se dispensa a partir de un recipiente con dosis medidas, de un envase de bomba de dosis medida, polímero o vial de vidrio para ser diluido con 90 ml de agua, para dar lugar a una solución esterilizante.

Ejemplo X

Comprimidos de pasta de dientes

55 Sabor	0,06 mgr
Fluoruro sódico	0,15 mgr
Micro-silicón	4,5 mgr
Péptidos de lactoferrina	5 mgr
Calostro bovino	15 mgr
Silicio amorfo	22,5 mgr
60 Estearato magnésico	52,5 mgr
Xilitol	600 mgr

Sorbitol DC 60W 739,515 mgr

Considerando que el calostro bovino contiene los factores de crecimiento, la actividad de esta pasta de dientes se debe a un efecto sinérgico entre los péptidos lactoferrínicos y el calostro bovino.

5 **Ejemplo XI**

Pomada acuosa para utilización cosmética

	Péptidos de lactoferrina	100 mgr
	Calostro del lactosuero bovino	100 mgr
	Cera emulsificante	9 gr
10	Parafina líquida	6 gr
	Parafina suave blanca	10 gr
	Agua purificada	100 gr

Ejemplo XII

Comprimidos entéricos revestidos

15	Ftalato hidroxipropil metilcelulosa	6 mgr
	Calostro del lactosuero bovino	100 mgr
	Péptidos lactoferrínicos	1 mgr
	Alcohol cetílico	0,5 mgr

20 La solución de revestimiento entésico se aplica, por ejemplo, al núcleo del calostro del lactosuero mediante un revestimiento fluidificado del lecho.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de una composición que comprende una combinación de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por peroxidasa, lactoferrina, péptidos de lactoferrina, lisozima e inmunoglobulinas y un factor de crecimiento para la preparación de un medicamento destinado a la profilaxis y a la terapia de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos presentes en biopelículas adherentes a superficies celulares.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada además por que dicho factor de crecimiento se selecciona de entre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor transformante de crecimiento, la angiogenina y el factor de crecimiento epidérmico.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que por lo menos un peróxido se combina con un factor de crecimiento según la reivindicación 2.
- 20 4. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada además por que por lo menos una lactoferrina se combina con un factor de crecimiento según la reivindicación 2.
- 25 5. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada además por que por lo menos la lisozima se combina con un factor de crecimiento según la reivindicación 2.
- 30 6. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada además por que por lo menos la inmunoglobulina se combina con un factor de crecimiento según la reivindicación 2.
- 35 7. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada además por que un péptido de lactoferrina se combina con un factor de crecimiento según la reivindicación 2.
- 40 8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizada además por que dicho factor de crecimiento es un factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
- 45 9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizada además por que dicho factor de crecimiento es un factor de crecimiento fibroblástico.
- 50 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizada además por que dicho factor de crecimiento es el factor transformante de crecimiento.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizada además por que dicho factor de crecimiento es el factor de crecimiento epidérmico.
12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizada además por que dicho factor de crecimiento es angiogenina.
13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la composición comprende calostro de lactosuero y/o calostro como fuente para un factor de crecimiento.
14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada además por que dicho medicamento está en forma de gel, de tira de píldoras, de líquido de enjuague, de pasta de dientes, de comprimido, de medicamento tópico, de dentífrico oral, de composición inyectable, de comprimido oral, de pastilla o de cápsula blanda de gelatina.

Figura 1

Contaje bacteriano

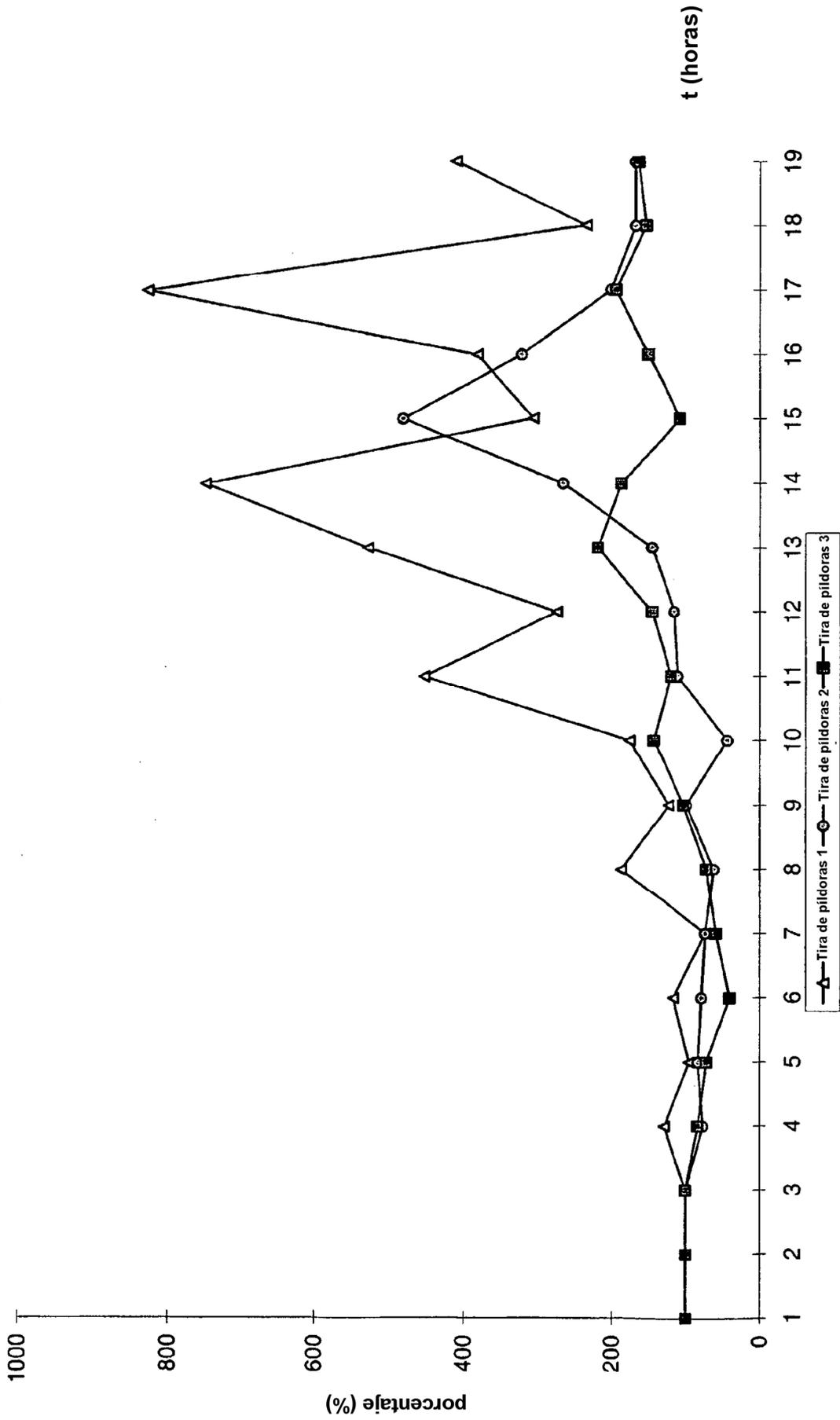


Figura 2

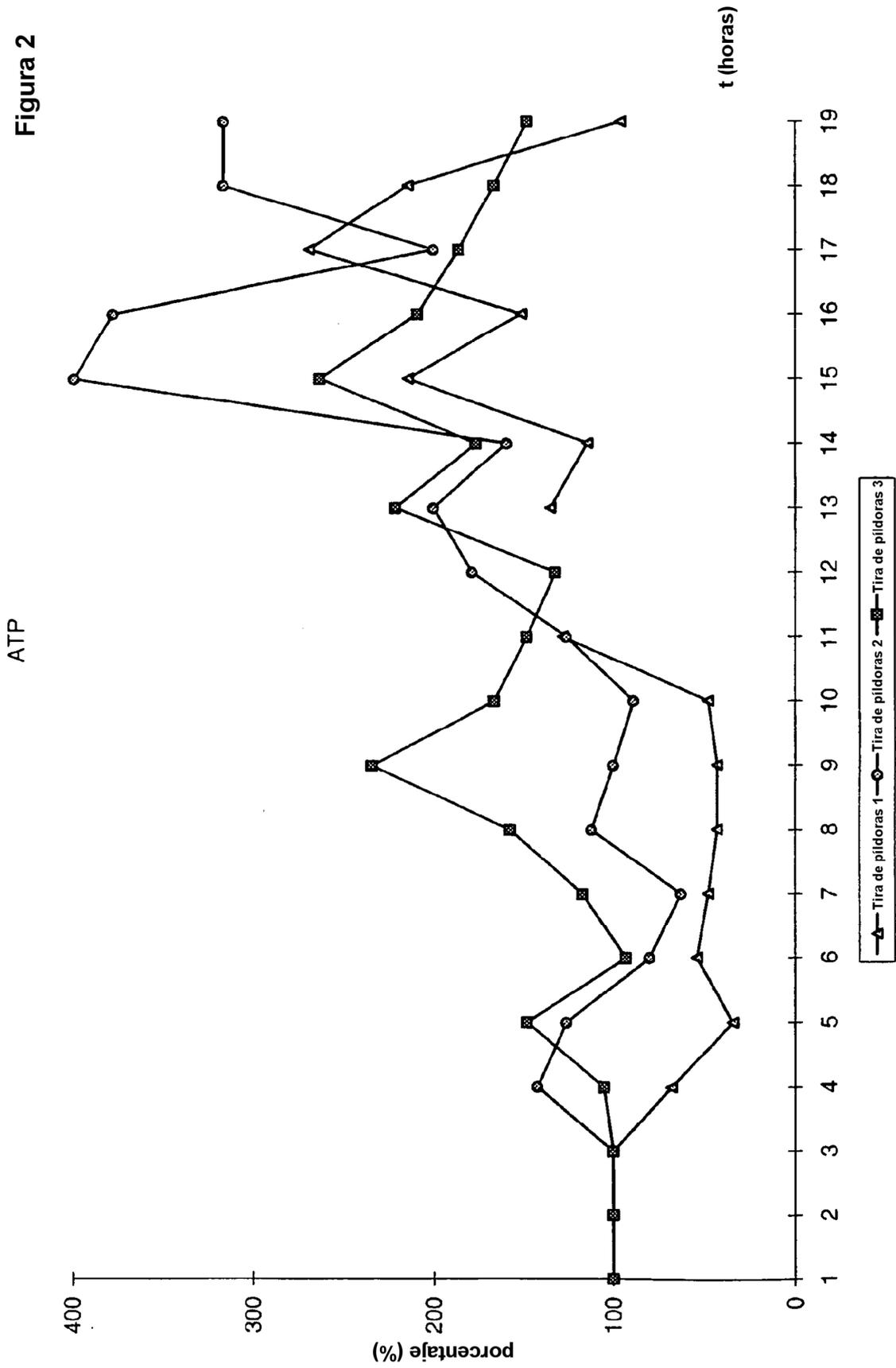


Figura 3

ATP/contaje bacteriano

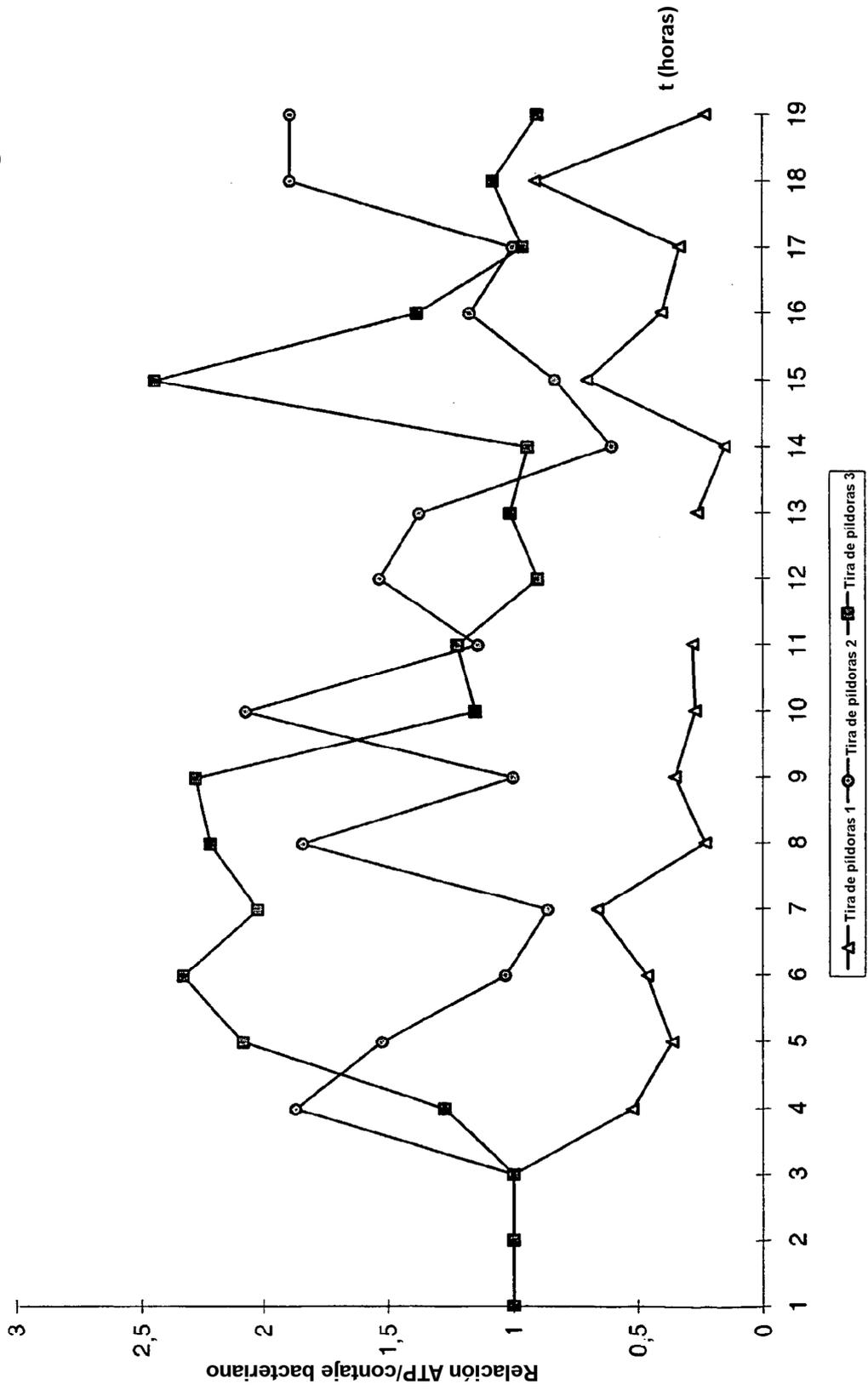
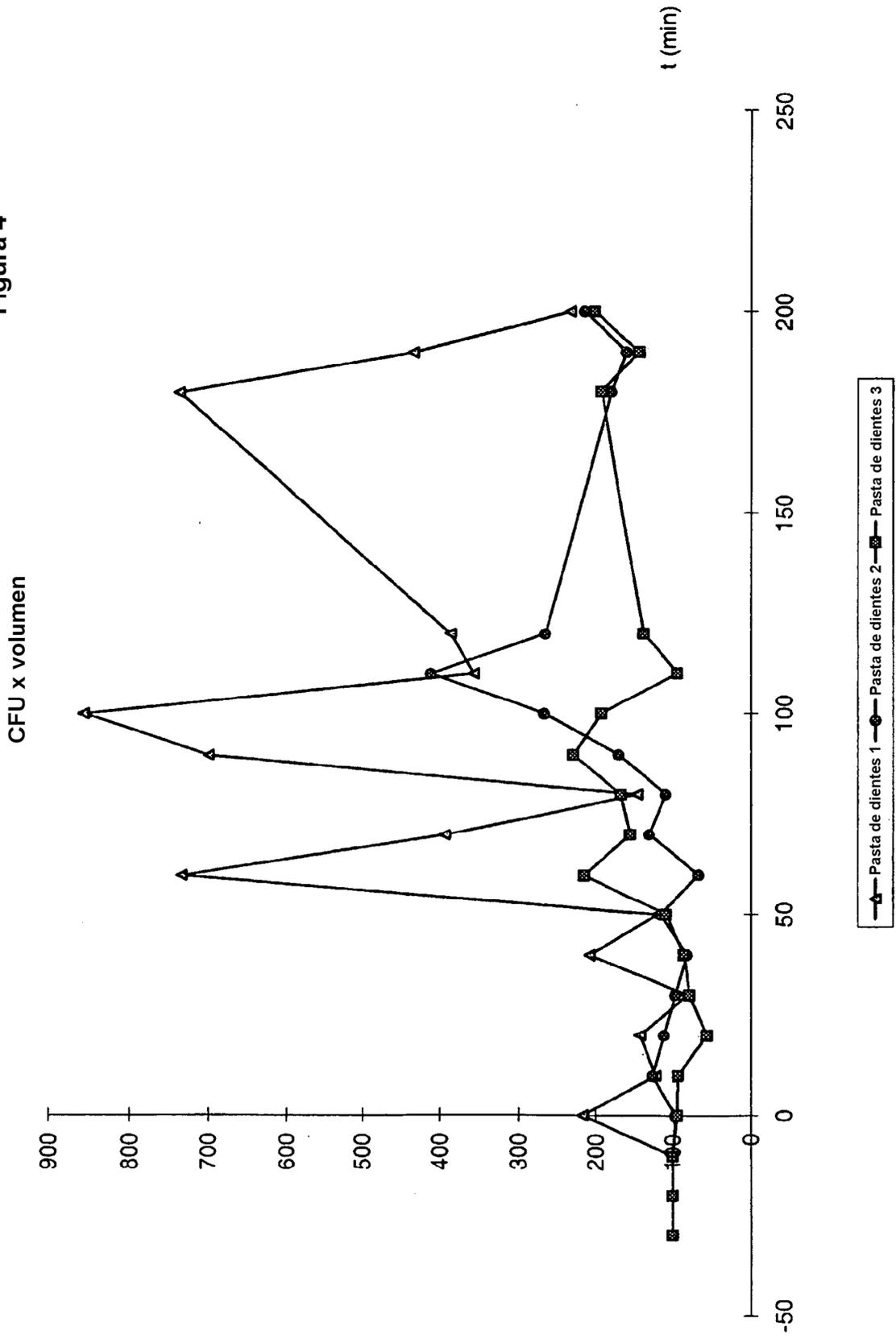
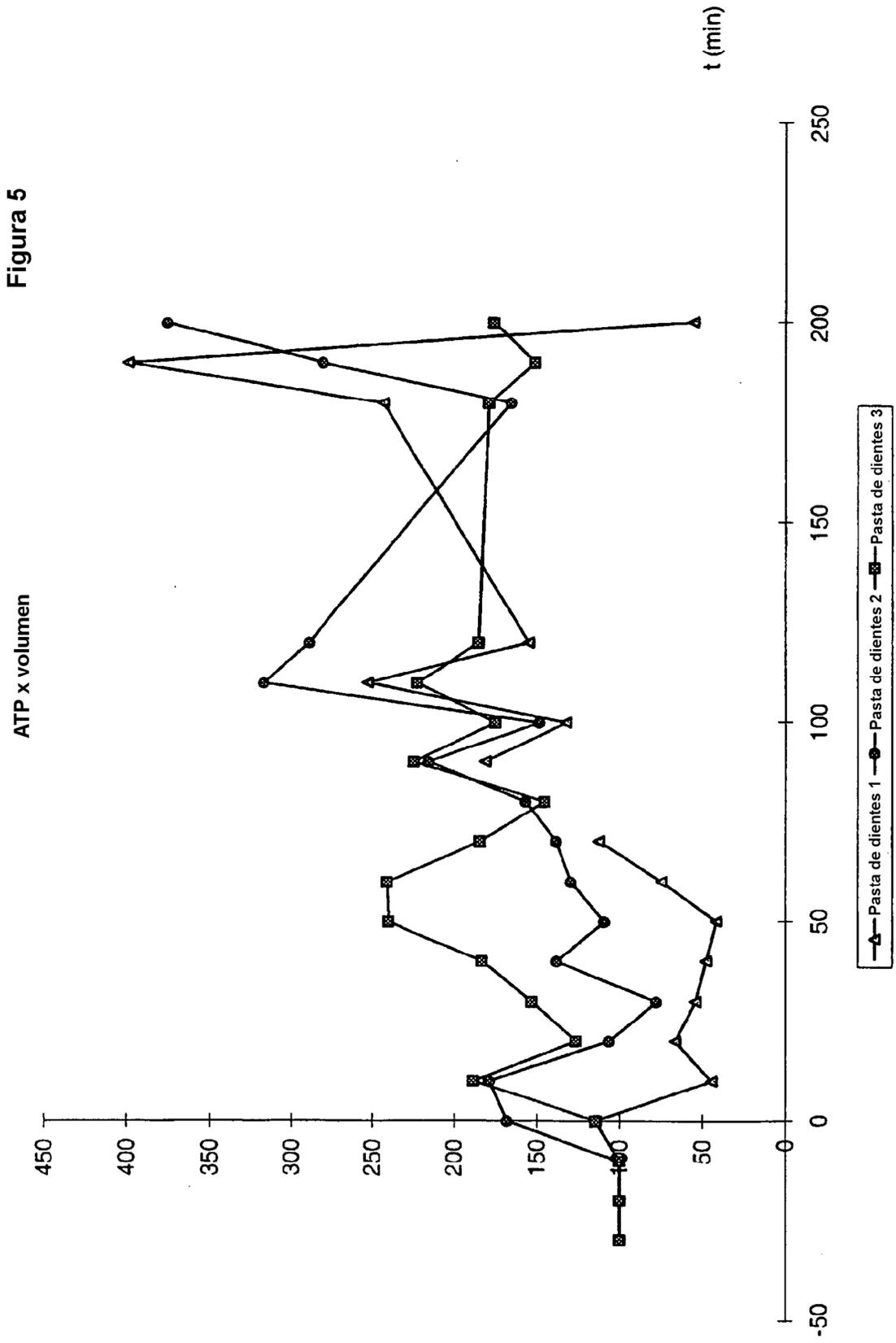


Figura 4





ATP / CFU **Figura 6**

