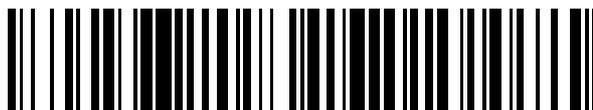


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 159**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 10785554 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2504064**

54 Título: **Composición disruptivas de biopelículas**

30 Prioridad:

23.11.2009 US 623881

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

11.04.2016

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**MORDAS, CAROLYN J. y
GAMBOGI, ROBERT J.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 566 159 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).

Composición disruptivas de biopelículas**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos, composiciones y métodos para romper biopelículas. En realizaciones particulares, la presente invención se refiere al uso de alcoholes y/o aldehídos de cadena larga insaturados, o combinaciones de dichos compuestos en composiciones para romper biopelículas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las biopelículas son comunidades mucilaginosas de microorganismos como bacterias, arqueas, hongos, mohos, algas o protozoos o mezclas de los mismos que crecen en varias superficies. Las biopelículas se forman cuando los microorganismos se establecen en una superficie y activan genes implicados en la producción de una matriz que incluye polisacáridos. Esta matriz puede proporcionar protección a las bacterias que forman la biopelícula de biocidas.

15

Bajo ciertas circunstancias, sin embargo, las biopelículas pueden no ser deseables. Por ejemplo, las biopelículas pueden causar daños a equipos como sistemas de refrigeración, o equipos de acuicultura por la corrosión del equipo por microorganismos que residen en la biopelícula o por el recubrimiento excesivo o acumulación de película que compromete la mecánica normales del equipo. Las biopelículas también pueden tener muchos efectos en la salud perjudiciales. Por ejemplo, muchas infecciones adquiridas en hospitales implican biopelículas, que pueden contaminar implantes y catéteres y evitar el tratamiento antimicrobiano adecuado de dichos dispositivos. Las biopelículas también resultan en condiciones de la salud adversas que varían desde infecciones pulmonares como fibrosis quística a enfermedades más prevalentes como la caries dental.

20

25

En referencia a las biopelículas orales, ciertas bacterias pueden producir polisacáridos altamente ramificados, que junto con otros microorganismos de la cavidad oral forman películas de matriz adhesivas que facilitan la proliferación de la placa. Si no se tratan, estas biopelículas orales pueden finalmente llevar a caries dental, inflamación gingival, enfermedad periodontal y pérdida de dientes. A medida que la biopelícula oral continúa acumulándose, pueden aparecer depósitos amarillentos o blancos duros como piedras. Estos depósitos se llaman placa, cálculo o sarro calcificado, y se forman en la saliva a partir de la placa y minerales, en particular el calcio. La película oral establecida puede ser muy difícil de romper ya sea por medios mecánicos o químicos. Esto puede ser particularmente problemático en dominios donde la eliminación mecánica no es factible (dependiendo de la implementación).

30

35

La eliminación mecánica es una metodología efectiva usada para dispersar biopelículas. En el caso de biopelículas orales, se han usado cepillos de dientes, hilo dental, palillos, etc. Una limitación de la eliminación mecánica es la capacidad de la acción mecánica de llegar a las superficies recubiertas de biopelícula. Esto es particularmente difícil entre los dientes y la interfaz de la línea diente/encía.

40

Otro método para evitar o romper una película es interferir con las señales de detección de quórum. Las señales de detección de quórum son moléculas que ayudan a activar y coordinar parte del proceso de formación de una biopelícula. Las bacterias secretan constantemente niveles bajos de señales y las detectes o a través de receptores en sus superficies, o internamente. Los receptores activan cambios de comportamiento cuando hay suficientes bacterias para permitir que las concentraciones de señales alcancen un umbral crítico. Una vez que este tiene lugar, las bacterias responden adoptando un comportamiento comunal, como formar una biopelícula, y en el caso de bacterias patógenas, desplegar factores virulentos como toxinas. Además de comunicarse con los miembros de su propia especie, las bacterias también realizan comunicaciones inter-especies, de tal manera que una biopelícula puede implicar y/o contener más de una especie de bacteria. También se han desarrollado agentes químicos que enlazan pero no activan los receptores de señales de detección de quórum o que interfieren con la síntesis de las señales. También se han desarrollado enzimas que degradan las señales.

45

50

Se pueden usar antimicrobianos fuertes para matar bacterias en una biopelícula, controlar su desarrollo y crecimiento. Sin embargo, una vez que se han establecido las biopelículas, los antimicrobianos no están asociados con la eliminación de biopelícula viva o muerta. Está bien documentado que, debido a que los antimicrobianos tienen dificultad para penetrar la capa de superficie de biopelículas, son menos efectivos en bacterias en una biopelícula establecida en comparación con bacterias planctónicas. Los agentes que ayudan a los antimicrobianos a penetrar la capa de superficie de biopelículas mejoran la eficacia de los antimicrobianos.

55

60

Recientemente, se han identificado varios agentes dispersantes de biopelículas que pueden usarse para señalar bacterias seleccionadas para desprenderse de una biopelícula establecida. Los agentes de señalización podrían ayudar a dispersar bacterias, sin embargo, los compuestos de señalización no han mostrado ser efectivos en todas las especies bacterianas orales, y a menudo necesitan condiciones optimizadas y tiempos de contacto

65

largos para mostrar funcionalidad.

Existe, por lo tanto, una necesidad continua de identificar agentes que funcionen como compuestos, composiciones y métodos para romper biopelículas. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona ciertos alcoholes y/o aldehídos de cadena larga insaturados que rompen biopelículas y dispersan especies individuales y mixtas de bacterias de la biopelícula.

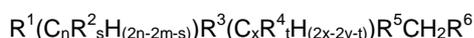
RESUMEN DE LA INVENCION

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a composiciones y métodos para romper biopelículas.

La presente invención comprende un disruptor de biopelículas que comprende al menos un alcohol y/o aldehído de cadena larga alifático insaturado, o combinaciones de dichos compuestos. También se describen activos terapéuticos para facilitar la reducción y/o erradicación de bacterias en la película una vez que la película está rota.

La presente invención se refiere a una composición para romper biopelículas, que comprende:

i. de un 0,005% a un 10% de un disruptor de biopelícula que comprende al menos un alcohol y/o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -, $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, $(-OCH_2)_z$, $(-OCH_2CH_2)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -; n es un número entero de 1 a 10; m (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a n/2 si n es par o (n-1)/2 si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a x/2 si x es par o (x-1)/2 si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero $\leq n$; y t es un número entero $\leq x$, siempre que:

si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces m+y es al menos 1;

R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea $(-OCH_2)_z$, $(-OCH_2CH_2)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$, y R^6 sea $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$;

la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de al menos 7, opcionalmente de 8 a 13 carbonos, u opcionalmente, de 9 a 12; y

al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-;

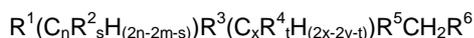
ii. opcionalmente, un activo terapéutico; y

iii. un portador seleccionado del grupo consistente de un portador no oral, portador farmacéuticamente aceptable, portador oralmente aceptable y portador dermatológicamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un artículo o dispositivo, que comprende:

i. un artículo o dispositivo;

ii. de un 0,005% a un 10% de un disruptor de biopelícula aplicado al dispositivo o artículo, el disruptor de biopelícula comprende al menos un alcohol y/o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -, $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, $(-OCH_2)_z$, $(-OCH_2CH_2)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -; n es un número entero de 1 a 10; m (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a n/2 si n es par o (n-1)/2 si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a x/2 si x es par o (x-1)/2 si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero $\leq n$; y t es un número

entero $\leq x$, siempre que:

si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces $m+y$ es al menos 1;

5 R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea $(-OCH_2-)_z$, $(-OCH_2CH_2-)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_z$, y R^6 sea $(-OCH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_zR^7$;

la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de al menos 7, opcionalmente de 8 a 13 carbonos, u opcionalmente, de 9 a 12; y

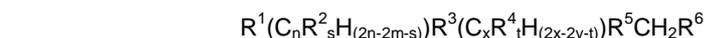
10 al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-;

iii. opcionalmente, un activo terapéutico aplicado al dispositivo o artículo.

15 La presente invención también se refiere a un método no terapéutico de romper biopelículas, que comprende los pasos de :

20 i. proporcionar una superficie o sustrato que comprende una biopelícula; y

ii: aplicar a la superficie o sustrato de un 0,005% a un 10% de un disruptor de biopelícula que comprende al menos un alcohol y/o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH_3- o $CH_2=CH-$, $(-OCH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_zR^7$; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, $(-OCH_2-)_z$, $(-OCH_2CH_2-)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_z$; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH_3- o $CH_2=CH-$; n es un número entero de 1 a 10; m (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a $n/2$ si n es par o $(n-1)/2$ si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a $x/2$ si x es par o $(x-1)/2$ si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero $\leq n$; y t es un número entero $\leq x$, siempre que:

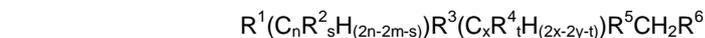
35 si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces $m+y$ es al menos 1;

40 R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea $(-OCH_2-)_z$, $(-OCH_2CH_2-)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_z$, y R^6 sea $(-OCH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_zR^7$;

la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de al menos 7, opcionalmente de 8 a 13 carbonos, u opcionalmente, de 9 a 12; y

45 al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-;

La presente invención también se refiere a un disruptor de biopelículas que comprende al menos un alcohol o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH_3- o $CH_2=CH-$, $(-OCH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_zR^7$; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, $(-OCH_2-)_z$, $(-OCH_2CH_2-)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_z$; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH_3- o $CH_2=CH-$; n es un número entero de 1 a 10; m (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a $n/2$ si n es par o $(n-1)/2$ si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a $x/2$ si x es par o $(x-1)/2$ si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero $\leq n$; y t es un número entero $\leq x$, siempre que:

60 si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces $m+y$ es al menos 1;

R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea $(-OCH_2-)_z$, $(-OCH_2CH_2-)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_z$, y R^6 sea $(-OCH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2-)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3)-)_zR^7$;

65 la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de 8 a 13

carbonos; y

al menos uno de cualquiera de R¹, R², R⁴ y R⁶ contiene HO- o O=CH-; para su uso en un método terapéutico de romper biopelículas, dicho método comprende los pasos de:

5

i. proporcionar una superficie o sustrato que comprende una biopelícula; y

ii. aplicar a la superficie o sustrato del 0,005% al 10% de disruptor de biopelícula.

10

En ciertas realizaciones, esta invención también está dirigida a métodos para romper biopelículas en la superficie de entidades vivas y/o cosas no vivas. En otras realizaciones, los alcoholes y/o aldehídos divulgados en la presente se ponen en contacto con la superficie de la biopelícula en una cantidad terapéuticamente efectiva para romper la biopelícula, y facilitar la reducción y/o erradicación de las bacterias en la biopelícula una vez que la biopelícula se ha roto.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir de, o consistir esencialmente de los elementos y limitaciones esenciales de la invención descritos en la presente, así como de cualquiera de los ingredientes, componentes o limitaciones adicionales u opcionales.

25

El término "comprende" (y sus variaciones gramaticales) como se usan en la presente se usa en el sentido inclusivo de "tener" o "incluir" y no en el sentido exclusivo de "consistir sólo de".

30

Los términos "un" y "el" como se usan en la presente se entiende que abarcan el plural así como el singular.

35

La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para romper biopelículas en la superficie de entidades vivas y/o cosas no vivas. La invención también proporciona métodos para eliminar biopelículas orales de la superficie de entidades vivas y/o cosas no vivas, y evitar el restablecimiento de biopelículas facilitando la reducción y/o erradicación de cualquier bacteria antes de que la película pueda restablecerse.

40

El término "biopelícula" significa una comunidad mucilaginoso de microorganismos como bacterias, arqueas, hongos, mohos, algas o protozoos o mezclas de los mismos que crecen en varias superficies cuando los microorganismos se establecen en una superficie y activan genes implicados en la producción de una matriz que incluye polisacáridos.

45

La frase "biopelícula oral" significa una mezcla de bacterias, células epiteliales, leucocitos, macrófagos y otros exudados orales que se forman en la superficie de dientes sucios. Una biopelícula oral puede comprender una o más de una de estas especies de bacterias.

50

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la concentración o cantidad o nivel del compuesto de la presente invención que puede alcanzar un fin médico particular para romper biopelículas, como disminuir la formación de biopelículas, dispersar biopelículas o tener una actividad tóxica para las biopelículas.

55

La frase "portador no oral y no dermatológico" significa que el portador no es adecuado para la ingestión oral o la aplicación en las superficies de la cavidad oral, piel y/o superficies de las mucosas de organismos vivos incluyendo la aplicación en mamíferos o humanos o la ingestión por un mamífero sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica indebidas, y similares.

60

La frase "farmacéuticamente aceptable" significa que los fármacos, medicaciones o ingredientes inertes que describe el término son adecuados para el uso en humanos y animales inferiores sin toxicidad, incompatibilidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares.

65

La frase "oralmente aceptable" significa que el portador es adecuado para la aplicación a las superficies de la cavidad oral o ingestión por un organismo vivo incluyendo mamíferos y humanos sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica indebidas, y similares.

70

La frase "portador dermatológicamente aceptable" significa que el portador es adecuado para la aplicación tópica al tejido queratinoso, tiene buenas propiedades estéticas, es compatible con los activos de la presente invención y cualquier otro componente, y no provocará ningún problema de seguridad o toxicidad.

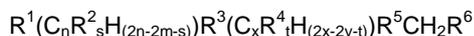
75

El término "disruptor", "disruptivo" o "disrupción" significa la eliminación parcial o completa de biopelícula o matriz de biopelícula y/o compromete la integridad de la biopelícula.

80

Disruptor de biopelículas

5 La presente invención incorpora y/o se refiere al uso de un disruptor de biopelículas. Los disruptores de biopelículas de la presente invención son o comprenden al menos un alcohol o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



10 donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -, $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$ -, $-CH_2CH_2OH$ -; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, $(-OCH_2)_z$ -, $(-OCH_2CH_2)_z$ -, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$ -, R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -; n es un número entero de 1 a 10; m (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a $n/2$ si n es par o $(n-1)/2$ si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y (el grado de insaturación) es un número entero de 0 a $x/2$ si x es par o $(x-1)/2$ si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero $\leq n$; y t es un número entero $\leq x$, siempre que:

20 si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces $m+y$ es al menos 1;

R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea $(-OCH_2)_z$ -, $(-OCH_2CH_2)_z$ -, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$ -, y R^6 sea $(-OCH_2)_zR^7$ -, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$ -, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$ -;

25 la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de al menos 7, opcionalmente de 8 a 13 carbonos, u opcionalmente, de 9 a 12; y

al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-;

30 En ciertas realizaciones, R^1 , R^2 , R^4 y R^6 no son tales que una de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 sea O=CH- y cualquier otra de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 sea HO-.

35 En algunas realizaciones, al menos dos de cualquiera de, u opcionalmente, al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 es HO- o O=CH-. En otras realizaciones, R^3 y R^5 son enlaces simples. En otras realizaciones, al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 es HO-. En una realización alternativa, al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 es O=CH-.

En ciertas realizaciones, $s+t$ es al menos 1. En ciertas otras realizaciones, el disruptor de biopelículas es un alcohol o aldehído de cadena larga alifático insaturado.

40 En ciertas realizaciones, el disruptor de biopelículas comprende un compuesto seleccionado del grupo consistente de alcoholes y/o aldehídos de cadena larga insaturados de las fórmulas: $CH_3(C_nR^1_sH_{(2n-2m-s)})CH_2R^2$ -, $CH_2=CH(C_nR^1_sH_{(2n-2m-s)})CH_2R^2$ y mezclas de las mismas en donde cada una de R^1 y R^2 son, independientemente de ellas mismas e independientemente entre sí, H-, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$ -, $-CH_2CH_2OH$ -; y n es un número entero de 5 a 11; m es un número entero de 1 a 3 y s es un número entero $\leq n$, siempre que al menos uno de cualquiera de R^1 y R^2 contenga HO- o O=CH- y siempre que R^1 y R^2 no sean tales que uno contenga O=CH- y el otro contenga HO-.

45 En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas comprende un compuesto seleccionado del grupo consistente de alcoholes y/o aldehídos de cadena larga insaturados de las fórmulas: $CH_3(C_nR^1_sH_{(2n-2s)})CH_2R^2$ -, $CH_2=CH(C_nR^1_sH_{(2n-2s)})CH_2R^2$ y mezclas de las mismas en donde cada una de R^1 y R^2 son, independientemente de ellas mismas e independientemente entre sí, H-, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$ -, $-CH_2CH_2OH$ -; y n es un número entero de 5 a 11 y s es un número entero $\leq n$, siempre que al menos uno de cualquiera de R^1 y R^2 contenga HO- o O=CH- y siempre que R^1 y R^2 no sean tales que uno contenga O=CH- y el otro contenga HO-.

50 En ciertas realizaciones, el disruptor de biopelículas es un alcohol o aldehído insaturado seleccionado del grupo que consiste de 1-decen-3-ol; cis-4-decen-1-ol, trans-2-decen-1-ol, cis-2-nonen-1-ol, cis-4-decenal, trans-2-decenal, cis-7-Decenal, cis-5-octen-1-ol, trans-2-octen-1-ol, 1-octen-3-ol, cis-3-nonen-1-ol, trans-2-nonen-1-ol, cis-6-nonen-1-ol, 9-decen-1-ol, trans-2-undecen-1-ol, trans-2-dodecen-1-ol, trans-2-octenal, trans-2-nonenal, 6-nonenal, cis-2-decenal, trans-2-undecenal, trans-2-dodecenal, cis-3-octen-1-ol, 3-octen-2-ol, 10-undecen-1-ol, trans-2-tridecen-1-ol, estereoisómeros de los mismos o mezclas de los mismos.

60 En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas es un alcohol insaturado seleccionado del grupo consistente de cis-2-nonen-1-ol, 1-decen-3-ol, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas es 1-decen-3-ol.

En realizaciones alternativas, el disruptor de biopelículas es un aldehído insaturado seleccionado del grupo consistente de trans-2-dodecenal, cis-4-decenal, trans-2-decenal, trans-2-nonenal, trans-2-undecenal, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disruptor de biopelículas es un aldehído insaturado seleccionado del grupo consistente de trans-2-dodecenal, cis-4-decenal, trans-2-decenal, trans-2-nonenal, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas es un aldehído insaturado seleccionado del grupo que consiste de trans-2-dodecenal, cis-4-decenal, trans-2-decenal, trans-2-nonenal, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas es un aldehído insaturado seleccionado del grupo consistente de trans-2-dodecenal, cis-4-decenal, trans-2-decenal, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos.

En ciertas otras realizaciones, la presente invención también proporciona un disruptor de biopelículas para su uso en métodos para romper biopelículas. En dichas realizaciones no limitativas, el método comprende poner en contacto una superficie o sustrato con una cantidad terapéuticamente efectiva de los disruptores de biopelículas o composiciones descritos anteriormente. En ciertas realizaciones de la invención, la superficie o sustrato se trata con los disruptores de biopelículas de la presente invención aplicando el disruptor de biopelículas sobre una superficie o sustrato para dejar un residuo o depósito del disruptor de biopelículas en la superficie o sustrato que permanece en la superficie o sustrato durante al menos alrededor de 1 (o alrededor de 1), opcionalmente 4 (o alrededor de 4), opcionalmente 10 (o alrededor de 10), opcionalmente 30 (o alrededor de 30), opcionalmente 60 (o alrededor de 60) u opcionalmente 120 (o alrededor de 120) segundos. En algunas realizaciones, el disruptor de biopelículas se impregna en una superficie para inhibir la formación de una biopelícula en la superficie. En realizaciones alternativas, el disruptor de biopelículas puede estar en un copolímero o recubrimiento de gel sobre la superficie.

En el caso de ciertas realizaciones de composiciones para el cuidado oral u oralmente ingeribles, el disruptor de biopelículas de la presente invención está presente a un nivel del 0,005% al 0,5%, opcionalmente del 0,01% al 0,3%, opcionalmente del 0,025% al 0,2%, u opcionalmente del 0,05% a menos del 0,1%.

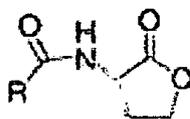
En el caso de ciertas realizaciones de composiciones para uso dermatológico y/o para recubrimiento sobre o romper biopelículas en superficies no orales y no dermatológicas, el disruptor de biopelículas de la presente invención está presente a un nivel del 0,005% al 10%, opcionalmente del 0,01% al 8%, opcionalmente del 0,025% al 6%, u opcionalmente del 0,05% a menos del 4%.

Actividades Terapéuticas

En ciertas realizaciones, la presente invención además incorpora o usa en conjunción con el disruptor de biopelículas un activo terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el activo incluye, pero no está limitado a, señales difusibles, activos antimicrobianas, activos antiinflamatorias, activos para el cuidado oral, activos para el cuidado de la piel y mezclas de los mismos.

Señales Difusibles

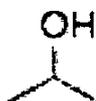
Las señales difusibles son moléculas sintetizadas, liberadas y/o detectadas por células microbianas como un mecanismo para la comunicación célula-célula. Las señales difusibles útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, al menos una N-acilhomoserina lactona de fórmula



donde R es



(V. fischeri [LuxI]),



(V. Harveyi [LuxM]),

5



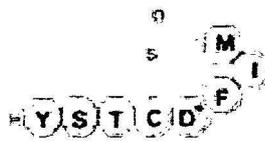
(P. aeruginosa [RhlI]),

10



15 (P. aeruginosa [LasI]); al menos un oligopéptido autoinductor como

20



(AIP-I [S. aureus]),

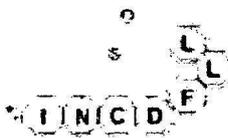
25



30

(AIP-II [S. aureus]),

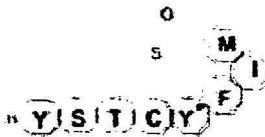
35



40

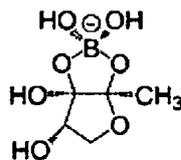
(AIP-III [S. aureus]),

45



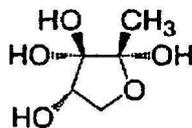
50 (AIP-IV [S. aureus]), ADPITRQWGD (ComX [B. subtilis]), ERGMT (CSF [B. subtilis]), EMRLSKFFRDFILQRKK (CSP [S. pneumoniae]); al menos un compuesto autoinductor-2 como

55



(molécula V. harveyi AI-2) y

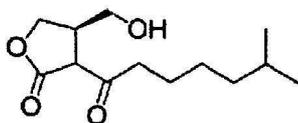
60



65

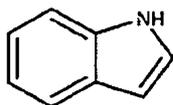
(Molécula S. typhimurium AI-2); al menos un Streptomyces butyrolactores como

5



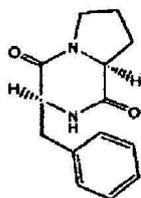
10 (A-factor [S. griseus]); al menos uno

15



(indol); al menos una dicetopiperazina, como

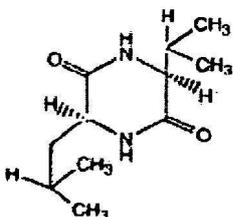
20



25

(Ciclo(L-Phe-L-Pro) [P. putida]) y

30



35

40

(ciclo(L-Leu-L_Val) [P.putida]); al menos un factor de señal difusible (DSF) como, pero no limitado a ácido cis-2-dodecenoico (BDSF B. cenocepacia), ácido cis-11-metil-2-dodecenoico (DSF [X. campestris]), ácido 12-metiltetradecanoico (Xf DSF [X fastidiosus]); al menos un derivado de DSF incluyendo, pero no limitado a, ácido cis o trans 2-decenoico, ácido cis o trans 2-hexenoico; ácido cis o trans 2-heptenoico; ácido cis o trans 2-octenoico; ácido cis o trans 2-nonenico, ácido cis o trans 2-undecenoico; ácido cis o trans 2-dodecenoico; ácido cis o trans 2-tridecenoico; ácido cis o trans 2-tetradecenoico; ácido cis o trans 2-pentadecenoico; ácido cis o trans 2-hexadecenoico; ácido cis o trans 2-heptadecenoico; ácido cis o trans 2-octadecenoico, ácido cis o trans 2-nonadecenoico. Los organismos enumerados anteriormente en paréntesis describen los organismos que sintetizan, liberan y/o detectan la molécula señal especificada. Un análisis más detallado de DSF o compuestos tipo DSF se puede encontrar en las publicaciones de patente US US2006026007 de Wang et al. y US20080317815 de Davies. Un análisis más detallado de factores de señal difusibles se puede encontrar de manera general en RP Ryan y JM Dow (2008), "Diffusible signals and interspecies communication in bacteria", Microbiology, 154, 1845-1858.

50

Activos Antimicrobianos

55

Los activos antimicrobianos adecuados para su uso en la presente incluyen, pero no están limitados a, triclosán, metronidazol, tetraciclinas, quinolonas, aceites esenciales de plantas, alcanfor, timol, carvacrol, mentol, eucaliptol, metil salicilato, tobramicina, cloruro de cetilpiridinio, neomicina, polimixina, bacitracina, clindamicina, ciprofloxacina, rifampicina, ofloxacina, macrólidos, penicilinas, cefalosporinas, amoxicilina/clavulánico, quinupristina/dalfopristina, amoxicilina/sulbactam, fluoroquinolonas, ketolidos, aminoglucósidos y mezclas de los mismos.

60

Activos Antiinflamatorios

65

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen además activos antiinflamatorios. Los activos antiinflamatorios útiles en la presente invención incluyen activos antiinflamatorios esteroideos, activos antiinflamatorios no esteroideos y mezclas de los mismos. Los antiinflamatorios esteroideos

5 adecuados incluyen, pero no están limitados a, hidrocortisona, acetónido de fluocinolona, halcinonida, propionato de halobetasol, propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, acetónido de triamcinolona y mezclas de los mismos. Los activos antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen, pero no están limitados a, derivados de ácido salicílico como aspirina, salicilato de sodio, salicilato de colina magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol como acetaminofeno; ácidos acéticos de indeno e indol como indometacina, sulindac, y etodolac; ácidos acéticos de heteroarilos como tolmetina, diclofenaco y ketorolaco; ácidos arilpropiónicos como ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, y oxaprozina; ácidos antranílicos (fenamatos) como oxicams (piroxicam, tenoxicam), pirazolidineones (fenilbutazona, oxfentatrazona); alcanonas, como nabumetona; apazona (azapropazona); nimesulida; y mezclas de los mismos.

Activos para Cuidado Oral

15 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen además activos para el cuidado oral. En ciertas realizaciones, los activos para el cuidado oral incluyen, pero no están limitados a, aceites esenciales (como mentol, salicilato de metilo, eucaliptol, timol y mezclas de los mismos), agentes antiplaca, fuentes de iones de fluoruro como fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño y fluoruros de amina (proporcionando, por ejemplo, 1- 5000 ppm de iones de fluoruro, opcionalmente 200-1150 ppm iones de fluoruro); agentes anti-cálculo como sales de pirofosfato solubles en agua, preferiblemente, pirofosfatos de metales alcalinos; agentes quelantes; agentes de desensibilización dental que reducen la sensibilidad dental incluyendo sales de potasio como nitrato de potasio y cloruro de potasio (por ejemplo, del 1% al 5% en peso) y sales de estroncio como cloruro de estroncio y acetato de estroncio (por ejemplo del 2% al 10% en peso); agentes de blanqueamiento dental y vitaminas como la vitamina A.

25 En ciertas realizaciones, los agentes anti placa adecuados incluyen, pero no están limitados a, agentes antibacterianos no iónicos como bromoclorofeno y triclosan y agentes catiónicos como cloruro de cetilpiridinio y sales de clorhexidina, y mezclas de los mismos. En general los agentes antibacterianos no iónicos tienen una solubilidad muy baja en agua y no se han incorporado en preparaciones para el enjuague bucal que no sean las que contienen altos niveles de alcohol. Además, se sabe que ciertos aceites aromatizantes insolubles en agua como el anetol y mentol tienen un efecto antibacteriano a concentraciones altas. En otras realizaciones, una ventaja principal proporcionada por las composiciones para el cuidado oral de la presente invención es que permiten la incorporación en composiciones no alcohólicas de agentes antibacterianos insolubles en agua y/o agentes anti-cálculo insolubles en agua a niveles efectivos como emulsiones o suspensiones. En ciertas realizaciones, las composiciones para el cuidado oral de la presente invención comprenden del 0,001% al 1%, opcionalmente del 0,01% al 0,5% por peso de un agente antibacteriano no iónico. En algunas realizaciones, los agentes anti-sarro comprenden sales de zinc como citrato de zinc. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden comprender del 0,1% al 1% de un agente anti-cálculo insoluble en agua.

40 Un análisis más detallado de abrasivos activos para el cuidado oral surfactantes y/o otros ingredientes útiles en las composiciones de la presente invención se puede encontrar en la Patente US 7.025.950 de Majeti et al.; Patente US 6.682.722 de Majeti et al; Patente US 6.782.307 de Wilmott et al. y la Patente US 6.121.315 de Nair et al.

Activos para el Cuidado de la Piel.

45 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen además activos para el cuidado de la piel. En ciertas realizaciones, los activos para el cuidado de la piel incluyen, pero no están limitados a, ácidos alfa-o beta-hidroxi, y derivados, sales, isómeros y tautómeros de los mismos. Ejemplos no limitativos de ácidos alfa- y beta- hidroxi incluyen el ácido salicílico, ácido alfa-hidroxi-butírico, ácido alfa-hidroxiisobutírico, ácido alfa-hidroxiisocaproico, ácido atroláctico, alfa-hidroxiisovalérico, ácido beta-hidroxi-butírico, ácido beta-fenil láctico, ácido beta-fenilpirúvico, piruvato etílico de ácido cítrico, ácido galacturónico, ácido glucoheptónico, glucoheptono 1,4-lactona, ácido glucónico, ácido gluconolactona glucurónico, glucuronolactona, ácido glicólico, piruvato de isopropilo, ácido láctico, ácido málico, ácido mandelico, metil piruvato, ácido mícico, ácido pirúvico, ácido sacárico, 1,4-lactona de ácido sacárico, ácido tartárico y ácido tartrónico, y mezclas de los mismos.

Portadores

55 En ciertas realizaciones, los alcoholes grasos de la presente invención se mezclan además con materiales o ingredientes portadores adecuados para formar las formas de dosificación deseadas. En algunas realizaciones, los alcoholes grasos y composiciones descritas en la presente pueden prepararse como formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración oral, percutánea, por inyección parenteral (incluyendo, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), tópica, intranasal, por inhalación o por la aplicación a un dispositivo médico, como un implante, catéter u otro dispositivo.

65 Para los portadores farmacéuticamente aceptables que permiten la administración parenteral, los

portadores farmacéuticamente aceptables a menudo comprenden agua estéril, que puede suplementarse con varios solutos para, por ejemplo, aumentar la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables en las que el portador farmacéuticamente aceptable comprende solución salina, solución de glucosa, o una mezcla de las mismas, que pueden incluir ciertos antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, bien conocidos y otros solutos que vuelvan a la solución isotónica con la sangre del paciente previsto.

Para los portadores farmacéuticamente aceptables que permiten la administración intranasal, los portadores farmacéuticamente aceptables comprenden a menudo ácidos poli acrílicos como Carbopol® 940, un aceite de ricino hidrogenado como Cremophor® RH40, glicerol, vinilpirrolidonas como PVP-K90® o PVP K30®, polietilenglicoles como PEG 1450®, alcohol bencílico, edetato de sodio, hidroxigelulosa, cloruro de potasio, fosfato de potasio, y fosfato de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones utilizadas para la administración intranasal también incluyen comúnmente cloruro de benzalconio como un conservante antimicrobiano.

Para los portadores farmacéuticamente aceptables que permiten la administración por inhalación, los portadores farmacéuticamente aceptables comprenden a menudo mezclas de solvente/portador/agua que se dispersan fácilmente y se inhalan a través de un nebulizador o inhalador. En algunas realizaciones, por ejemplo, se puede usar una mezcla de etanol/propilenglicol/agua en la proporción de alrededor de 85:10:5 (partes etanol; partes de propilenglicol; partes de agua) para administrar los compuestos y composiciones de la invención por inhalación.

Para los portadores oralmente aceptables, el portador oralmente aceptable puede estar en la forma de enjuague bucal, pasta de dientes, gel dental, dentífrico, espray para el aliento, o pasta de profilaxis, y comprenden al menos un 24%, opcionalmente, al menos el 60%, opcionalmente al menos del 80% al 99%, u opcionalmente, al menos del 80% al 90% por peso de un portador líquido. En ciertas realizaciones, el portador líquido puede estar en la forma de una solución, emulsión o microemulsión de componentes y, en algunas realizaciones, contiene al menos un 5% por peso de agua, opcionalmente al menos un 10% por peso de agua. En ciertas realizaciones, un alcohol como el etanol puede formar opcionalmente parte del portador líquidos, por ejemplo, del 5% al 35% por peso del portador líquido y, en algunas realizaciones, es particularmente útil en las composiciones para el cuidado oral tener un alto impacto de sabor y frescor en la respiración y/o propiedades antisépticas.

En ciertas realizaciones, la composición oral puede estar en la forma de goma de mascar, una tira para el e aliento, una pastilla, o una pastilla de menta que contenga o esté recubierta con una composición disruptiva de biopelículas.

En otras realizaciones, los portadores farmacéuticamente aceptables son suspensiones, jarabes, elixires y soluciones. En realizaciones alternativas, los portadores oralmente aceptables son portadores sólidos que contienen o están recubiertos con los alcoholes de cadena larga, aldehídos o combinaciones de los mismos, incluyendo, pero no limitados a, polvos dentífricos, polvos, tiras de blanqueamiento, tiras para el aliento, pastillas, píldoras, cápsulas, supositorios y comprimidos. En otras realizaciones, los portadores sólidos se preparan para ser adecuados para la aplicación rectal o vaginal.

En ciertas realizaciones, el pH de las composiciones para el cuidado oral de acuerdo con la presente invención está generalmente en el intervalo de 3,5 a 9,0, opcionalmente de 4,0 a 8,0 u opcionalmente de 4,0 a 7,0. En otras realizaciones, si se desea, el pH puede controlarse con ácido, por ejemplo ácido cítrico, o con base, por ejemplo hidróxido de sodio, o tamponarse, por ejemplo con sales de tamponamiento de citrato, fosfato, benzoato o bicarbonato.

En ciertas realizaciones administradas de forma oral, se pueden usar edulcorantes incluyendo, pero no limitado a, sucralosa, aspartamo, acesulfamo K, sacarina, ciclamato y mezclas de los mismos.

50 Métodos de Usar los Disruptores de Biopelículas

En ciertas realizaciones, los disruptores de biopelículas se usan para tratar artículos, dispositivos, sustratos y superficies (mamíferas o inanimadas) para romper la formación de o romper biopelículas ya formadas.

En algunas realizaciones, la superficie a ser tratada con los disruptores de biopelículas incluye dispositivos médicos como catéteres, respiradores y ventiladores. En otras realizaciones, la superficie puede ser la de dispositivos médicos implantados, incluyendo stents, válvulas artificiales, articulaciones, pasadores, implantes óseos, suturas, grapas, marcapasos, y otros dispositivos médicos temporales o permanentes.

En otras realizaciones, la superficie a ser tratada con los disruptores de biopelículas incluye artículos como desagües, tubos, aparatos de cocina, encimeras, cortinas de baño, lechadas, aseos, instalaciones de producción de alimentos y bebidas industriales, solares, y equipos de procesamiento de alimentos y similares.

La superficie a ser tratada con disruptores de biopelículas en otra realización incluye superficies de artículos como superficies de filtros o de intercambiadores de calor, proporcionando medios para reducir y/o eliminar

contaminación biológica de intercambiadores de calor o filtros.

Otras realizaciones de la presente invención, se refieren al uso sobre o la aplicación de los disruptores de biopelículas a artículos, dispositivos, sustratos o superficies asociadas con estructuras marinas incluyendo, pero no limitadas a, botes, muelles, plataformas petrolíferas, puertos de entrada de agua, tamices y puertos de visualización.

En ciertas realizaciones, la superficie de los artículos, sustrato o dispositivo que se está tratando con los disruptores de biopelículas pueden asociarse alternativamente con un sistema para el tratamiento y/o distribución de aguas (como tratamiento de agua potable y/o sistemas de distribución, sistemas de tratamiento de aguas de piscinas y spas, tratamiento de aguas y/o sistemas de distribución en operaciones de fabricación, y un sistema para el tratamiento y/o distribución de agua dental). En algunas realizaciones, la superficie del artículo, sustrato o dispositivo tratada con disruptor de biopelículas puede asociarse también con un sistema para perforación, almacenamiento, separación, refinado y/o distribución de petróleo (como trenes de separación de petróleo, un contenedor de petróleo, tuberías de distribución de petróleo y equipo para perforaciones petrolíferas). En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas puede incluirse también en formulaciones dirigidas a reducir o eliminar depósitos de biopelículas o contaminación biológica en medio poroso, como con formaciones geológicas que tienen petróleo y gas. En realizaciones particulares, el tratamiento con disruptor de biopelículas puede conseguirse aplicando un recubrimiento del disruptor de biopelículas, como por pintura, a la superficie de los artículos, sustrato o dispositivo.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere además a los disruptores de biopelículas para su uso en el tratamiento y/o prevención de la placa dental, la caries dental, enfermedad gingival, enfermedad periodontal, e infección oral en un sujeto. En dichas realizaciones no limitativas, el método implica tratar las superficies de la cavidad oral del sujeto con el disruptor de biopelículas de acuerdo con la presente invención. En realizaciones particulares, el tratamiento se puede llevar a cabo con un dentífrico, colutorio, enjuague bucal, hilo dental, goma, tira, pasta de dientes, un cepillo de dientes que contenga el disruptor de biopelículas, y otras preparaciones que contengan el disruptor de biopelículas. En ciertas otras realizaciones, la composición puede también contener otros compuestos conocidos en las técnicas dentales que se añaden típicamente a las composiciones dentales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición del disruptor de biopelículas puede también incluir dichos activos para el cuidado oral como fluoruro, agentes desensibilizantes, agentes anti-sarro, agentes antibacterianos, agentes de remineralización, agentes blanqueadores, abrasivos y agentes anti-caries.

En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas se usa con un dispositivo o artículo dental que se coloca en la cavidad oral. El disruptor de biopelículas está recubierto sobre, encapsulado en, o impregnado en el artículo/dispositivo dental. Los artículos/dispositivos dentales adecuados incluyen, pero no están limitados a, prótesis dentales, protectores dentales y ciertos tipos de aparatos de ortodoncia. Se pueden incluir componentes o ingredientes adicionales en o con el disruptor de biopelículas.

En ciertas otras realizaciones, el artículo dental es un hilo dental. Cualquier fibra conocida en la técnica puede usarse en el hilo dental. Las fibras adecuadas incluyen poliamidas (como nylon), poliésteres, polipropileno, politetrafluoroetileno, celulosa, y algodón. La composición disruptiva de biopelículas puede impregnarse en la fibra, recubrirse sobre la fibra, o incorporarse de otra manera en el hilo dental. En algunas realizaciones, el hilo dental puede estar recubierto o impregnado con una cera u otra sustancia hidrófoba para facilidad de uso durante el proceso de uso del hilo dental. Las ceras adecuadas incluyen ceras microcristalinas, cera de abejas, ceras de parafina, ceras de carnauba, y ceras de polietileno. En ciertas realizaciones, la composición disruptiva de biopelículas puede recubrirse sobre el hilo dental como parte de la capa de cera, como una segunda o capa adicional en conjunción con la capa de cera, o aplicarse a la fibra como se ha tratado con anterioridad.

En ciertas realizaciones, el artículo dental puede ser un palillo que está impregnado con o recubierto con la composición disruptiva de biopelículas. En algunas realizaciones, los palillos pueden estar hechos de productos naturales como madera, o componentes artificiales, incluyendo varios plásticos.

En ciertas realizaciones, el artículo dental puede ser también un instrumento odontológico como un aspirador dental, bloque de mordida, protector bucal, estabilizador de la lengua, desviador de la lengua, o cualquier otra pieza de equipo dental que un dentista o ayudante de dentista pueda usar en la boca de un paciente. La porción del instrumento odontológico que entra en contacto con la cavidad oral de un paciente puede recubrirse con la composición disruptiva de biopelículas.

El artículo dental puede ser también una construcción dental, como carillas, coronas, inlays, onlays, o puentes que se colocan en los dientes. Las construcciones dentales se hacen típicamente de aleaciones metálicas, porcelana, cerámica, amalgama, acrilato, polímeros o una combinación de estos materiales. La composición disruptiva de biopelículas puede embeberse en la composición usada para hacer la construcción dental. Alternativamente, la composición disruptiva de biopelículas puede recubrirse sobre el constructo dental después de que se haya preparado.

En algunas realizaciones, el disruptor de biopelículas puede incorporarse en las varias partes de un cepillo

de dientes por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la composición disruptiva de biopelículas puede contenerse en los agujeros de los penachos del cepillo de dientes. Alternativamente, en otras realizaciones, la composición disruptiva de biopelículas puede recubrirse o embeberse en las cerdas del cepillo de dientes. Opcionalmente, también se pueden recubrir o embeber otras partes del cepillo de dientes con la composición disruptiva de biopelículas, incluyendo cualquier parte del cepillo de dientes que suplemente a las cerdas y esté diseñado para entrar en contacto con la cavidad oral. En ciertas realizaciones, los cepillos de dientes pueden contener paletas de goma, limpiadores de lengua u otras piezas que se extienden desde la cabeza con el propósito de entrar en contacto con los dientes, lengua, encías u otras áreas de la cavidad oral. En dichas realizaciones, estas partes pueden ser embebidas con la composición disruptiva de biopelículas y, opcionalmente, un surfactante, un biocida y/o otro aditivo.

En ciertas realizaciones, el disruptor de biopelículas puede también incorporarse en o usarse para formar un sistema encapsulado para permitir una liberación controlada. En estas realizaciones, la composición disruptiva de biopelículas puede estar opcionalmente en la forma de una pluralidad de microesferas pequeñas que encapsulan el disruptor de biopelículas. Las microesferas pueden tener opcionalmente un recubrimiento exterior de material soluble que permite al disruptor de biopelículas liberarse lentamente durante repetidos cepillados.

En ciertas realizaciones, la presente invención también se refiere a un método de limpiar y/o desinfectar artículos como lentes de contacto. El método de estas realizaciones implica tratar lentes de contacto con una solución limpiadora y/o desinfectante que contiene el disruptor de biopelículas de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, las lentes de contacto pueden tratarse de esta manera mientras se almacenan en solución o mientras se usan in vivo. En realizaciones alternativas, el disruptor de biopelículas puede usarse en gotas para los ojos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere además a un método para tratar y/o prevenir el acné y otras infecciones cutáneas asociadas a biopelículas en la piel de un sujeto. Los métodos de estas realizaciones implican tratar la piel del sujeto sistemáticamente o la superficie de la piel tópicamente con el disruptor de biopelículas de acuerdo con la presente invención bajo condiciones efectivas para tratar y/o prevenir el acné o las infecciones cutáneas asociadas a biopelículas. En algunas realizaciones, el disruptor de biopelículas puede estar presente en una pomada, crema, linimento, ungüentos, lociones de afeitado, o loción para después del afeitado. En estas realizaciones, el disruptor de biopelículas puede estar también presente en un polvo, cosmético, pomada, crema, líquido, jabón, gel, suspensión, loción, solución, pasta espray, aerosol, aceite, aplicador cosmético, y/o sólido material tejido o no tejido pretendido para el contacto o para estar próximo a la piel. En otras realizaciones, el disruptor de biopelículas puede estar presente en suspensiones, jarabes, elixires, soluciones, píldoras, cápsulas, supositorios y comprimidos para uso sistémico oral.

En ciertas realizaciones, la presente invención también se refiere a un disruptor de biopelículas para su uso en un método de tratar y/o prevenir una enfermedad asociada a biopelículas crónica en un sujeto. Los métodos de estas realizaciones implican administrar a un sujeto el disruptor de biopelículas de acuerdo con la presente invención bajo condiciones efectivas para tratar y/o prevenir la enfermedad asociada a biopelículas crónica. Las enfermedades asociadas a biopelículas crónicas a ser tratadas y/o prevenidas incluyen, pero no están limitadas a, infecciones del oído medio, osteomielitis, prostatitis, colitis, vaginitis, uretritis, placas arteriales, infecciones sinoviales, infecciones a lo largo de la fascia de los tejidos, infecciones de las vías respiratorias (por ejemplo, infecciones asociadas con infecciones pulmonares de pacientes con fibrosis quística, neumonía, pleuresía, infecciones pericárdico), infecciones genito -urinarias, e infecciones de úlcera gástrica o duodenal. En algunas realizaciones, el disruptor de biopelículas puede administrarse en combinación con los activos antimicrobianos descritos anteriormente. En una realización, el disruptor de biopelículas y el tratamiento antimicrobiano se administran simultáneamente. En otra realización, el disruptor de biopelículas y el tratamiento antimicrobiano se administran de manera separada. En el caso de terapias gástricas, los activos gastrointestinales también pueden emplearse como se describe en la Patente US 6.986.901 de Meisel et al.

El disruptor de biopelículas puede impregnarse en una superficie para inhibir la formación de una biopelícula en la superficie. Alternativamente, el disruptor de biopelículas puede estar en un copolímero o un gel recubriendo la superficie.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere además a kits que comprenden el disruptor de biopelículas e instrucciones del uso del disruptor de biopelículas con los envases que contienen el disruptor de biopelículas o con otras formas de publicidad asociadas con la venta o uso del disruptor de biopelículas. En ciertas realizaciones, las instrucciones pueden incluirse de cualquier manera usada típicamente por compañías de suministro o de producción de productos de consumo. Ejemplos no limitativos incluyen proporcionar instrucciones en una etiqueta unida al contenedor que contiene los compuestos y/o composiciones; en una hoja o unida al contenedor o que lo acompaña cuando se adquiere; o en anuncios, demostraciones y/o otras instrucciones escritas u orales que pueden estar relacionadas con la adquisición o uso de los compuestos y/o composiciones.

En realizaciones particulares, las instrucciones incluirán una descripción del uso de disruptores de

biopelículas. En estas realizaciones, las instrucciones, por ejemplo, pueden incluir adicionalmente información referente a la cantidad recomendada de compuestos y/o composiciones a aplicar al sustrato.

5 Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden prepararse por síntesis orgánicas convencionales, fácilmente disponibles a alguien experto en la técnica sin experimentación indebida. En la presente se describen ejemplos específicos a continuación.

EJEMPLOS

10 EJEMPLO 1

Selección de Agentes Disruptores de Biopelículas

15 Las formulaciones que contienen alcoholes de cadena larga insaturados como los agentes disruptores de biopelículas se prepararon de acuerdo con la fórmula siguiente:

Materia prima	% (p/v)
Agua	77.75
Etanol (190 prueba)	22
Alcohol de cadena larga insaturado	0.05
Pluronic F-127	0.2

20 Se prepararon formulaciones separadas de los ingredientes anteriores con cada formulación conteniendo uno de los alcoholes de cadena larga insaturados de la Tabla 1. Las formulaciones se probaron después como se indica a continuación. Además, también se preparó el siguiente control negativo sin ningún alcohol de cadena larga insaturado.

Materia prima	% (p/v)
Agua	77.80
Etanol (190 prueba)	22
Pluronic F-127	0.2

40 Se cultivó una biopelícula salival de 48 horas en un sustrato de placa de clavijas de poliestireno (96 clavijas, N=8 por grupo de prueba). Las clavijas se trataron posteriormente durante veinte minutos con cada una de las formulaciones de alcoholes de cadena larga descritas anteriormente, así como el control negativo. Después del tratamiento, las bacterias viables que permanecían en el sustrato se eliminaron por sonicación usando un procesador ultrasónico XL de Misonix (Farmingdale, NY), se lisaron con Celsis Luminex (Celsis Rapid Detection Rapiscreen (Celsis International PLC, Chicago)) y se midieron las ATP de las bacterias usando el marcados de bioluminiscencia Celsis LuminATE (Celsis Rapid Detection Rapiscreen (Celsis International PLC, Chicago)). Los datos se proporcionaron en RLU logarítmicas (unidades de luz relativas), donde RLU logarítmicas decrecientes indica menos bacterias restantes en el sustrato y en las unidades de factor M donde el factor M es la diferencia entre los valores de RLU logarítmicos del compuesto probado y el control negativo. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 1.

55

60

65

Tabla 1: Resultados de Prueba de Tratamiento de Biopelículas

Alcohol de Cadena Larga Insaturado	Información del Suministrador	Compuesto RLU logarítmico	Control negativo RLU logarítmico	factor M
cis-2-hexen-1-ol	Sigma-Aldrich St. Louis, MO 63103	5.21	5.32	0.11
cis-3-hexen-1-ol	TCI America Portland, OR 97203	5.22	5.28	0.06
trans-2-hexen-1-ol	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	5.20	5.32	0.12
cis-3-hepten-1-ol	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	5.07	5.32	0.25
cis-5-octen-1-ol,	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	5.01	5.32	0.31
trans-2-octen-1-ol	Sigma-Aldrich St. Louis, MO 63103 Alfa Aesar Ward Hill, MA 01835	4.89	5.58	0.69
1-octen-3-ol	Acros Organics US Distributor: Morris Plains, NJ 07950	4.99	5.32	0.33
cis-2-nonen-1-ol	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.57	5.33	0.76
cis-3-nonen-1-ol	Sigma-Aldrich St. Louis, MO 63103	4.56	5.32	0.76
cis-6-nonen-1-ol	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.60	5.32	0.72
trans-2-nonen-1-ol	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.83	5.28	0.45
cis-4-decen-1-ol	Sigma-Aldrich St. Louis, MO 63103	4.71	5.33	0.62
trans-2-decen-1-ol	Sigma-Aldrich St. Louis, MO 63103	4.13	5.58	1.45
9-decen-1-ol	Sigma-Aldrich St. Louis, MO 63103	4.35	5.32	0.97
1-decen-3-ol	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.46	5.32	0.86
trans-2-dodecen-1-ol	Fluka (Sigma-Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.44	5.32	0.88
trans-2-undecen-1-ol	Alfa Aesar Ward Hill, MA 01835	4.72	5.28	0.56

La Tabla 1 muestra que los alcoholes insaturados de cadena larga de al menos 7 carbonos resultaron en una diferencia de actividad frente al control negativo (factor M) de más de 0,21.

EJEMPLO 2

Selección de Agentes Disruptores de Biopelículas

Las formulaciones que contiene aldehídos de cadena larga como los agentes disruptores de biopelículas se prepararon de acuerdo con la fórmula siguiente:

Materia prima	% (p/v)
Agua	77.75
Etanol (190 prueba)	22
Aldehído de cadena larga insaturado	0.05
Pluronic F-127	0.2

Se prepararon formulaciones separadas de los ingredientes anteriores con cada formulación conteniendo uno de los aldehídos de cadena larga insaturados de la Tabla 2. Las formulaciones se probaron después como se indica a continuación. Además, también se preparó el siguiente control negativo sin ningún aldehído de cadena larga insaturado.

Materia prima	% (p/v)
Agua	77.80
Etanol (190 prueba)	22
Pluronic F-127	0.2

Se cultivó una biopelícula salival de 48 horas en un sustrato de placa de clavijas de poliestireno (96 clavijas, N=8 por grupo de prueba). Las clavijas se trataron posteriormente durante veinte minutos con cada una de las formulaciones de alcoholes de cadena larga descritas anteriormente, así como el control negativo. Después del tratamiento, las bacterias viables que permanecían en el sustrato se eliminaron por sonicación usando un procesador ultrasónico XL de Misonix (Farmingdale, NY), se lisaron con Celsis Luminex (Celsis Rapid Detection Rapiscreen (Celsis International PLC, Chicago)) y se midieron las ATP de las bacterias usando el marcado de bioluminiscencia Celsis LuminATE (Celsis Rapid Detection Rapiscreen (Celsis International PLC, Chicago)). Los datos se proporcionaron en RLU logarítmicas (unidades de luz relativas), donde RLU logarítmicas decrecientes indica menos bacterias restantes en el sustrato y en las unidades de factor M donde el factor M es la diferencia entre los valores de RLU logarítmicos del compuesto probado y el control negativo. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de Prueba de Tratamiento de Biopelículas

Aldehído de Cadena Larga Insaturado	Información del Suministrador	Compuesto RLU logarítmico	Control negativo RLU logarítmico	factor M
trans-2-hexenal	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	5.39	5.58	0.19
trans-2-heptenal	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	5.52	5.58	0.06
cis-4-hepten-1-al	TCI America Portland, OR 97203	5.14	5.10	-0.04
2,6-dimethyl-5-hepten-1-al	TCI America Portland, OR 97203	5.07	5.28	0.21
trans-2-octenal	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	5.26	5.58	0.32
trans-2-nonenal	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.66	5.58	0.92
cis-6-nonenal	Alfa Aesar Ward Hill, MA 01835	4.84	5.28	0.44
cis-4-decenal	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.59	5.58	0.99
cis-7-decenal	Sigma Aldrich St. Louis, MO 63103	5.25	5.58	0.33
trans-2-decenal	Fluka (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.63	5.58	0.95
trans-2-undecenal	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.49	5.32	0.83
trans-2-dodecenal	SAFC (Sigma Aldrich) St. Louis, MO 63103	4.58	5.58	1.00

La Tabla 2 muestra que los aldehídos insaturados de cadena larga de al menos 7 carbonos resultaron en

una diferencia de actividad frente al control negativo (factor M) de más de 0,21.

Ejemplo 3

5 Dependencia de la Concentración de la Actividad Disruptiva de Biopelículas

10 Para determinar la dependencia de la concentración de la actividad disruptiva de biopelículas, se prepararon una serie de formulaciones con una concentración de cis-2-nonen-1-ol que varía del 0,0005% al 0,1%. Estas formulaciones se probaron contra el control negativo en el ensayo de selección de disrupción de biopelículas en los Ejemplos 1 y 2. Los datos se proporcionaron en RLU logarítmicos (unidades de luz relativas) donde RLUs logarítmicas decrecientes indican menos bacterias restantes en el sustrato y en las unidades de factor M donde el factor M es la diferencia entre los valores de RLU logarítmicos del compuesto probado y el control negativo. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 3.

15 Tabla 3: Resultados del tratamiento de biopelículas como una función de la concentración para cis-2-nonen-1-ol.

Materia Prima	A% (p/v)	B% (p/v)	C% (p/v)	D% (p/v)	E% (p/v)	F% (p/v)	G% (p/v)	Control negativo % (p/v)
Agua	77.7	77.75	77.775	77.79	77.795	77.799	77.7995	77.8
Etanol (190 prueba)	22	22	22	22	22	22	22	22
cis-2-nonen-1-ol	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005	0.001	0.0005	0
Pluronic F-127	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
RLU logarítmica	4.81	4.82	5.28	5.59	5.69	5.70	5.72	5.63
factor M	0.82	0.82	0.35	0.04	-0.06	-0.07	-0.09	NA

35 Estos resultados indican que la disrupción de biopelículas mejora (es decir, el factor M aumenta) con concentración creciente del disruptor de biopelículas.

Ejemplo 4

40 Combinaciones de Alcoholes de Cadena Larga

45 Para evaluar adicionalmente el potencial de combinar dos agentes disruptores de biopelículas, se prepararon las siguientes formulaciones que contenían cis-2-nonen-1-ol and cis-6-nonen-1-ol. Estas formulaciones se probaron contra el control negativo en el ensayo de selección de disrupción de biopelículas descrito en los Ejemplos 1 y 2. Los datos se proporcionaron en RLU logarítmicas (unidades de luz relativas) donde las RLUs logarítmicas indican la cantidad de bacterias restantes en el sustrato. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 4.

50 Tabla 4: El tratamiento de biopelículas resulta en mezclas de cis-2-nonen-1-ol y cis-6-nonen-1-ol.

Materia prima	A% (p/v)	B% (p/v)	C% (p/v)	D% (p/v)	E% (p/v)
Agua	77.75	77.75	77.75	77.75	77.75
Etanol (190 prueba)	22	22	22	22	22
cis-2-nonen-1-ol	0.05	0.01	0	0.04	0.025
cis-6-nonen-1-ol	0	0.04	0.05	0.01	0.025
Pluronic F-127	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
RLU logarítmica	4.75	4.86	4.78	4.9	4.81

65 La Tabla 4 indica la eficacia (es decir, valores de RLU logarítmicos igualmente reducidos) de usar o disruptores de biopelículas individuales o combinaciones de los disruptores de biopelículas.

Ejemplo 5

Combinaciones de Disruptores de Biopelículas y Activos Antimicrobianos

5 Las siguientes formulaciones que contienen activos antimicrobianos (mentol, timol, eucaliptol, y salicilato de metilo) se prepararon y evaluaron en un modelo de biopelícula a través de flujo para evaluar el potencial de disrupción de la placa oral después de un tratamiento de treinta segundos.

10 Los organismos del tipo salvaje recolectados de saliva humana inoculan medio que fluye pasando las clavijas en una placa de poliestireno de 96 clavijas donde los organismos se adhieren y desarrollan en biopelículas. Las biopelículas se tratan dos veces al día durante un total de cinco tratamientos durante el curso de 60 horas.

15 Los datos se proporcionaron en RLU logarítmicas (unidades de luz relativas) donde RLUs logarítmicas decrecientes indica menos bacterias restantes en el sustrato. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 4.

Tabla 5: Resultados del tratamiento de biopelículas de cis-2-nonen-1-ol y 1-decen-3-ol en formulaciones que contienen agentes antimicrobianos (mentol, timol, eucaliptol, y salicilato de metilo)

Materia prima	A (%p/v)	B (% p/v)	C (% p/v)
L-Mentol, USP	0.042	0.042	0.042
Timol NF	0.064	0.064	0.064
Salicilato de metilo NF	0.066	0.066	0.066
Eucaliptol USP	0.092	0.092	0.092
Pluronic F-127 NF Prill	0.250	0.250	0.250
Acido Benzoico	0.128	0.120	0.120
Benzoato Sódico	0.026	0.0354	0.0354
Sacarina sódica	0.020	0.117	0.117
Sucralosa	0.041	0	0
FD&C Verde N° 3	0.0005	0.0005	0.0005
Sorbitol 70%, USP	20.0	20.0	20.0
Alcohol, 190 prueba	21.6 (% v/v)	21.6 (% v/v)	21.6 (% v/v)
Aroma	0.12	0.085	0.085
cis-2-nonen-1-ol	0.05	0	0
1-decen-3-ol	0	0.05	0
agua Purificada	79.1	79.1	79.1
TOTAL	100	100	100
RLU logarítmica	4.46	4.36	4.75

50 Las formulaciones A y B que contienen agentes disruptores de biopelículas cis-2-nonen-1-ol y 1-decen-3-ol respectivamente, resulta en biopelícula reducida restante en el sustrato (es decir, RLU logarítmica reducida) cuando se comparan con el control de la Formulación C (RLU logarítmica = 4,75).

55 Se han expuesto anteriormente varias realizaciones de la invención. Cada realización se proporciona a modo de explicación de la invención, no para limitar la invención. De hecho, será aparente para los expertos en la técnica que se pueden hacer varias modificaciones y variaciones en la presente invención sin salirse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización, pueden usarse en otra realización para dar una realización adicional. Así, se pretende que la presente invención proteja dichas modificaciones y variaciones como vienen dentro del alcance de las reivindicaciones añadidas y sus equivalentes.

LISTADO DE SECUENCIAS

65 <110> MCNEIL-PPC, INC.

<120> COMPOSICIONES DISRUPTIVAS DE BIOPELICULAS

<130> P059719EP

5 <140> EP 10785554.6
<141> 2010-11-18

<150> 12/623,881
<151> 2009-11-23

10 <160> 7

<170> SeqWin99, versión 1.02

15 <210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> S.aureus

20 <220>
<221> THIOLEST
<222> DE 4 A 9

<400> 1

25 Tyr Ser Thr Cys Asp Phe Ile Met
1 5

30 <210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> S. aureus

35 <220>
<221> THIOLEST
<222> DE 5 A 9

<400> 2

40 Gly Val Asn Ala Cys Ser Ser Leu Phe
1 5

45 <210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> S. aureus

50 <220>
<221> THIOLEST
<222> DE 3 A 7

<400> 3

55 Ile Asn Cys Asp Phe Leu Leu
1 5

60 <210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> S.aureus

65 <220>
<221> THIOLEST
<222> DE 4 A 8

ES 2 566 159 T3

<400> 4
Tyr Ser Thr Cys Tyr Phe Ile Met
1 5

5 <210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> B. subtilis

10 <400> 5

Ala Asp Pro Ile Thr Arg Gln Trp Gly Asp
1 5 10

15 <210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> B. subtilis

20 <400> 6

Glu Arg Gly Met Thr
1 5

25 <210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> S. pneumoniae

30 <400> 7

Glu Met Arg Leu Ser Lys Phe Phe Arg Asp Phe Ile Leu Gln Arg Lys
1 5 10 15

35 Lys

40

45

50

55

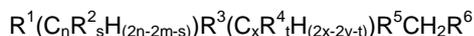
60

65

Reivindicaciones

1. Una composición para romper biopelículas, que comprende:

- 5 i. de un 0,005% a un 10% de un disruptor de biopelícula que comprende al menos un alcohol y/o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



- 10 donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -, $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, $(-OCH_2)_z$, $(-OCH_2CH_2)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -; n es un número entero de 1 a 10; m es un número entero de 0 a n/2 si n es par o (n-1)/2 si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y es un número entero de 0 a x/2 si x es par o (x-1)/2 si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero $\leq n$; y t es un número entero $\leq x$, siempre que:

- 20 si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces m+y es al menos 1; R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea $(-OCH_2)_z$, $(-OCH_2CH_2)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$, y R^6 sea $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$; la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de 8 a 13 carbonos; y al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-;

- 25 ii. opcionalmente, un activo terapéutico; y
iii. un portador seleccionado del grupo consistente de un portador no oral, portador farmacéuticamente aceptable, portador oralmente aceptable y portador dermatológicamente aceptable.

- 30 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^6 son tales que uno de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 es O=CH- y cualquier otro de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 es HO-.

- 35 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 es HO- o O=CH- y R^3 y R^5 son enlaces simples, o en donde dos de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 son HO- y R^3 y R^5 son enlaces simples o en donde dos de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 son O=CH- y R^3 y R^5 son enlaces simples.

- 40 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el disruptor de biopelículas comprende un compuesto seleccionado de alcoholes o aldehídos de cadena larga insaturados de las fórmulas: $CH_3(C_nR^1_sH_{(2n-2m-s)})CH_2R^2$, $CH_2=CH(C_nR^1_sH_{(2n-2m-s)})CH_2R^2$ y mezclas de las mismas en donde cada una de R^1 y R^2 son, independientemente de ellas mismas e independientemente entre sí, H-, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; y n es un número entero de 5 a 11; m es un número entero de 1 a 3 y s es un número entero $\leq n$, siempre que al menos uno de cualquiera de R^1 y R^2 contenga HO- o O=CH- y siempre que R^1 y R^2 no sean tales que uno contenga O=CH- y el otro contenga HO-.

- 45 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el disruptor de biopelículas comprende un compuesto seleccionado del grupo consistente de alcoholes o aldehídos de cadena larga insaturados de las fórmulas: $CH_3(C_nR^1_sH_{(2n-2s)})CH_2R^2$, $CH_2=CH(C_nR^1_sH_{(2n-2s)})CH_2R^2$ y mezclas de las mismas en donde cada una de R^1 y R^2 son, independientemente de ellas mismas e independientemente entre sí, H-, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; y n es un número entero de 5 a 11; y s es un número entero $\leq n$, siempre que al menos uno de cualquiera de R^1 y R^2 contenga HO- o O=CH- y siempre que R^1 y R^2 no sean tales que uno contenga O=CH- y el otro contenga HO-.

- 55 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 en donde dos de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 son O=CH- y R^3 y R^5 son enlaces simples, en donde el disruptor de biopelículas comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste de 1-decen-3-ol; cis-4-decen-1-ol, trans-2-decen-1-ol, cis-2-nonen-1-ol, cis-4-decenal, trans-2-decenal, cis-7-decenal, cis-5-octen-1-ol, trans-2-octen-1-ol, 1-octen-3-ol, cis-3-nonen-1-ol, trans-2-nonen-1-ol, cis-6-nonen-1-ol, 9-decen-1-ol, trans-2-undecen-1-ol, trans-2-dodecen-1-ol, trans-2-octenal, trans-2-nonenal, 6-nonenal, cis-2-decenal, trans-2-undecenal, trans-2-dodecenal, estereoisómeros de los mismos o mezclas de los mismos.

- 60 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 en donde dos de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 son O=CH- y R^3 y R^5 son enlaces simples, en donde el disruptor de biopelículas comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste de 1-decen-3-ol; cis-2-nonen-1-ol y mezclas de los mismos.

- 65 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 en donde dos de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 son O=CH- y R^3 y R^5 son enlaces simples, en donde el disruptor de biopelículas es 1-decen-3-ol.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el portador se selecciona del grupo consistente de un portador oralmente aceptable o un portador farmacéuticamente aceptable y comprende del 0,005% al 0,5% del disruptor de biopelículas.

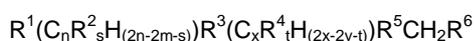
5 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el portador es un portador farmacéuticamente aceptable que comprende del 0,005% al 5% del disruptor de biopelículas.

10 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el portador es un portador no oral o no dermatológico.

12. Un artículo o dispositivo, que comprende:

i. un artículo o dispositivo;

15 ii. de un 0,005% a un 10% de un disruptor de biopelículas aplicado al dispositivo o artículo, el disruptor de biopelículas comprende al menos un alcohol o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



20 donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH₃- o CH₂=CH-, (-OCH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH(CH₃))_zR⁷; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificada o alqueno, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, (-OCH₂)_z, (-OCH₂CH₂)_z, (-OCH₂CH(CH₃))_z; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH₃- o CH₂=CH-; n es un número entero de 1 a 10; m es un número entero de 0 a n/2 si n es par o (n-1)/2 si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y es un número entero de 0 a x/2 si x es par o (x-1)/2 si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero ≤n; y t es un número entero ≤x, siempre que:

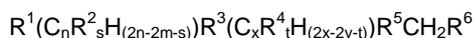
30 si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces m+y es al menos 1; R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea (-OCH₂)_z, (-OCH₂CH₂)_z, (-OCH₂CH(CH₃))_z, y R^6 sea (-OCH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH(CH₃))_zR⁷; la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de 8 a 13 carbonos; y al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-; y

35 iii. opcionalmente, un activo terapéutico aplicado al dispositivo o artículo.

13. Un método no terapéutico de romper biopelículas, que comprende los pasos de:

40 i. proporcionar una superficie o sustrato que comprende una biopelícula; y

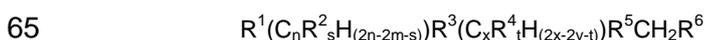
ii: aplicar a la superficie o sustrato de un 0,005% a un 10% de un disruptor de biopelícula que comprende al menos un alcohol o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



45 donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH₃- o CH₂=CH-, (-OCH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH(CH₃))_zR⁷; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificada o alqueno, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, (-OCH₂)_z, (-OCH₂CH₂)_z, (-OCH₂CH(CH₃))_z; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH₃- o CH₂=CH-; n es un número entero de 1 a 10; m es un número entero de 0 a n/2 si n es par o (n-1)/2 si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y es un número entero de 0 a x/2 si x es par o (x-1)/2 si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero ≤n; y t es un número entero ≤x, siempre que:

55 si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces m+y es al menos 1; R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea (-OCH₂)_z, (-OCH₂CH₂)_z, (-OCH₂CH(CH₃))_z, y R^6 sea (-OCH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH₂)_zR⁷, (-OCH₂CH(CH₃))_zR⁷; la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de 8 a 13 carbonos; y al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-;

14. Un disruptor de biopelículas que comprende al menos un alcohol o aldehído de cadena larga alifático insaturado de la fórmula:



donde R^1 y R^6 son, independientemente, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -, $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$; R^2 y R^4 son, independientemente de ellos mismos e independientemente uno del otro, HO-, O=CH-, alquilo C_1 a C_4 de cadena lineal o ramificada o alqueno, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$; R^3 es, independientemente, un enlace simple o -O-; R^5 es, independientemente, enlace simple, -O-, $(-OCH_2)_z$, $(-OCH_2CH_2)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$; R^7 es, independiente de sí mismos, H-, HO-, O=CH-, CH_3 - o $CH_2=CH$ -; n es un número entero de 1 a 10; m es un número entero de 0 a $n/2$ si n es par o $(n-1)/2$ si es impar; x es un número entero de 0 a 10; y es un número entero de 0 a $x/2$ si x es par o $(x-1)/2$ si x es impar y z es un número entero de 0 a 5; s es un número entero $\leq n$; y t es un número entero $\leq x$, siempre que:

si ninguno de R^1 , R^2 , R^4 ni R^6 contiene ninguna insaturación C=C, entonces m+y es al menos 1; R^5 y R^6 no son tales que R^5 sea $(-OCH_2)_z$, $(-OCH_2CH_2)_z$, $(-OCH_2CH(CH_3))_z$, y R^6 sea $(-OCH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH_2)_zR^7$, $(-OCH_2CH(CH_3))_zR^7$;

la longitud de la cadena carbono-carbono de R^1 a R^6 varía continuamente o intermitentemente de 8 a 13 carbonos; y

al menos uno de cualquiera de R^1 , R^2 , R^4 y R^6 contiene HO- o O=CH-;

para su uso en un método terapéutico de romper biopelículas, dicho método comprende los pasos de:

- i. proporcionar una superficie o sustrato que comprende una biopelícula; y
- ii. aplicar a la superficie o sustrato del 0,005% al 10% de disruptor de biopelícula.

15. El disruptor de biopelículas para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la superficie es cualquier superficie en la cavidad oral y el disruptor de biopelículas está presente a una concentración del 0,005% al 0,5%.

16. El disruptor de biopelículas para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la superficie es una piel mamífera o humana o superficie de la mucosa y el disruptor de biopelículas está presente a una concentración del 0,005% al 5%.