

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 041**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64 (2015.01)

A61K 31/121 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2009 E 09820334 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2344170**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas**

30 Prioridad:

14.10.2008 JP 2008265342

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

23.05.2016

73 Titular/es:

**MANUKA HEALTH NEW ZEALAND LIMITED
(100.0%)**

**66 Weona Court Te Awamutu
Te Awamutu 3800, NZ**

72 Inventor/es:

**KEIJI, TERAO;
JO, AYAKO y
NAKATA, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 571 041 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

Composiciones antimicrobianas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas. En particular, la presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas que contienen metilglioxal y ciclodextrina, que incluyen composiciones antimicrobianas que contienen uno o más materiales con una presencia de metilglioxal y uno o más materiales con una presencia de ciclodextrina. Particularmente se contemplan composiciones antimicrobianas que comprenden miel de manuka como el uno o más materiales con una presencia de metilglioxal, y ciclodextrina.

Antecedentes de la invención

15 La miel de manuka es la miel natural que se produce por abejas que recogen néctar del arbusto manuka (*Leptospermum scoparium*) que crece en toda Nueva Zelanda. Esta especie también se encuentra en Australia, en la que la miel se conoce bajo diferentes nombres, tales como miel del arbusto de la jalea. Contiene activos constituyentes que presentan estabilidad en presencia de calor, luz, jugo gástrico, enzima, etc. Se ha informado que la miel de manuka inhibe el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* y *Escherichia coli*, etc. J. Roy. Soc. Med. 1994;87:9-12.

La identificación del (de los) constituyente(s) antimicrobiano(s) presente(s) en la miel de manuka ha sido difícil, y se ha denominado "factor de manuka único" o actividad no de peróxido (NPA). Ésta es la actividad antibacteriana que existe en la miel de manuka, además de la actividad antibacteriana inestable informada en todas las mieles que se cree que es debida a peróxido de hidrógeno. Recientemente se ha informado de que el metilglioxal es el constituyente antibacteriano específico de la manuka dominante, Mol. Nutr. Food Res. abril de 2008; 52(4) 483-489.

Se ha sugerido el metilglioxal como un componente antimicrobiano eficaz de disolución de desprendimiento soluble en agua para desinfectantes de lavado o de uso industrial que comprenden aditivos alimentarios o componentes de agente interno. Publicación sin examinar JP2008-7408 y publicación sin examinar JPH8-239693.

Se ha informado que el metilglioxal producido naturalmente está contenido en productos lácteos y productos fermentados como la cerveza y el vino a la concentración de 3 a 11 mg/ kg, en café tostado a la concentración de 23 a 47 mg/kg y en miel de manuka a concentraciones de 38 a 761 mg/kg.

Por tanto, con esta alta actividad antimicrobiana, ha existido la esperanza de que la miel de manuka pudiera usarse para el tratamiento de infecciones de la piel y de heridas producidas por *Staphylococcus aureus* por Lis Balchin M., et. al. informaron de estudios farmacológicos y antimicrobianos en diferentes aceites del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*, *Leptospermum scoparium* o manuka y *Kunzea ericoides* o kanuka), que se originan en Australia y Nueva Zelanda (Phytotherapy Research vol. 14, no. 8, 1 de enero de 2000 (01-01-2000), páginas 623-629). Porter N. G., et. al. desvelaron las propiedades químicas, físicas y antimicrobianas de los aceites esenciales de *Leptospermum scoparium* y *Kunzea ericoides* (Phytochemistry, vol. 50, no. 3, 10 de febrero de 1998 (10-02-1998), páginas 407-415). Filoche S K et al. informaron de los efectos antimicrobianos de aceites esenciales en combinación con digluconato de clorhexidina (Oral Microbiology and Immunology, vol. 20, no. 4, 1 de agosto de 2005 (01-08-2005), páginas 221-225), administración tópica, o para el tratamiento de úlcera duodenal, úlcera gástrica, cáncer gástrico, etc., producidos por *Helicobacter pylori*, mediante ingestión. Sin embargo, para que la miel de manuka sea eficaz, es necesaria la aplicación o ingestión frecuente. Para estas y otras aplicaciones se desearía tener productos y composiciones en las que la actividad antimicrobiana se mantuviera, preferentemente durante largas duraciones.

Por consiguiente, existe la necesidad de composiciones antimicrobianas, que incluyen aquellas adecuadas para su uso en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos en los que la actividad microbiana está asociada o implicada, y aquellas adecuadas para su uso en controlar las poblaciones microbianas, que sean capaces de soportar el mantenimiento de actividad antimicrobiana o aumentar la actividad antimicrobiana.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones antimicrobianas, que incluyen composiciones antimicrobianas estables, o que al menos proporcionan al público una elección útil.

Sumario de la invención

60 Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición antimicrobiana que comprende metilglioxal y ciclodextrina.

En una realización, la composición antimicrobiana comprende uno o más materiales que comprenden metilglioxal.

65 En una realización, el material que comprende metilglioxal es miel de manuka.

- 5 En una realización, la miel de manuka tiene una concentración de metilglioxal superior a aproximadamente 30 mg/kg, a aproximadamente 38 mg/kg, a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 350 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 450 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 550 mg/kg, aproximadamente 600 mg/kg, aproximadamente 650 mg/kg, aproximadamente 700 mg/kg, aproximadamente 750 mg/kg, aproximadamente 800 mg/kg, aproximadamente 850 mg/kg, aproximadamente 900 mg/kg, aproximadamente 950 mg/kg, superior a aproximadamente 1000 mg/kg, superior a aproximadamente 1100 mg/kg, superior a aproximadamente 1200 mg/kg, superior a aproximadamente 1300 mg/kg, superior a aproximadamente 1400 mg/kg, superior a aproximadamente 1500 mg/kg, superior a aproximadamente 1600 mg/kg, superior a aproximadamente 1700 mg/kg, superior a aproximadamente 1800 mg/kg, superior a aproximadamente 1900 mg/kg, o aproximadamente 2000 mg/kg.
- 10
- 15 En una realización, la miel de manuka tiene una clasificación NPA superior a 10, a 15, a 20, a 25, 26, 27, 28, 29, 30, a 31, 32, 33, 34, o superior a 35.
- 20 En diversas realizaciones, la ciclodextrina es alfa-ciclodextrina, o la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina, o la ciclodextrina está presente como una combinación de alfa-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina.
- 20 En una realización, la ciclodextrina es ciclodextrina químicamente modificada.
- En una realización, la composición comprende de aproximadamente el 10,0 % en peso a aproximadamente el 99,0 % en peso de miel de manuka.
- 25 En diversas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,003 % en peso a aproximadamente el 0,2 % en peso de metilglioxal, de aproximadamente el 0,003 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso de metilglioxal, de aproximadamente el 0,006 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso de metilglioxal, de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, de aproximadamente el 0,02 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, de aproximadamente el 0,03 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, de aproximadamente el 0,04 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, de aproximadamente el 0,06 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, de aproximadamente el 0,07 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, de aproximadamente el 0,08 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso, o de aproximadamente el 0,09 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso de metilglioxal.
- 30
- 35 En una realización, el contenido de metilglioxal está dentro del intervalo del 0,006 % en peso al 0,079 % en peso por composición antimicrobiana.
- 40 En una realización, la composición es un bien de consumo.
- 40 En una realización la composición es un alimento, bebida, aditivo alimentario, aditivo de bebida, suplemento dietético, producto nutricional, alimento médico, nutracéutico, medicamento o fármaco.
- 45 En diversas realizaciones, la composición puede formularse para administración oral, tópica o parenteral.
- 45 En una realización, la composición comprende uno o más agentes antimicrobianos adicionales.
- En una realización, la composición es una composición farmacéutica.
- 50 En una realización, la composición es o está presente en un dispositivo médico o un artículo médico, que incluye desinfectantes, agentes de limpieza, y toallitas quirúrgicas, vendas, apósitos, y similares.
- 55 En una realización, la composición es un producto industrial, que incluye soluciones industriales tales como soluciones de limpieza o desincrustantes.
- 55 En un segundo aspecto la invención proporciona una composición antimicrobiana que comprende miel de manuka y ciclodextrina.
- 60 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina, comprendiendo el método mezclar metilglioxal, o un material que comprende metilglioxal, o ambos, con ciclodextrina o un material que comprende ciclodextrina, o ambos.
- 60 En una realización, la mezcla es de un material pulverizado con una presencia de metilglioxal con ciclodextrina o un material que comprende ciclodextrina, o ambos.
- 65 En una realización, la mezcla es de miel de manuka pulverizada con ciclodextrina.

En una realización, el método comprende la etapa preliminar de secar miel de manuka antes o durante la pulverización, tal como por liofilización, secado por pulverización, deshidratación, secado por congelación, etc.

5 En otra realización, el método comprende la etapa adicional de secar la mezcla, tal como por liofilización, secado por pulverización, deshidratación, secado por congelación, etc.

En una realización, el método comprende la etapa adicional de pulverizar la mezcla seca.

10 En una realización, el método comprende la etapa adicional de granular la mezcla seca, o de granular la mezcla pulverizada.

En una realización, el método comprende la etapa adicional de comprimir o encapsular la mezcla seca, o de comprimir o encapsular la mezcla pulverizada, o de comprimir o encapsular la mezcla granulada.

15 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno microbiano, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de promoción de la cicatrización, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina.

25 En diversas realizaciones, la composición puede aplicarse directamente a la herida, por ejemplo, por administración tópica a la herida o tejido de alrededor, o aplicarse indirectamente a la herida, por ejemplo, por aplicación a vendas, apósitos, equipo quirúrgico.

En otro aspecto la presente divulgación proporciona un método de control de uno o más microbios, comprendiendo el método poner en contacto el uno o más microbios con una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina.

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de control de uno o más microbios presentes sobre o en un sustrato, tanto animados como inanimados, comprendiendo el método poner en contacto el uno o más microbios o el sustrato con una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de metilglioxal y ciclodextrina en la preparación de un medicamento adecuado para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno microbiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de metilglioxal y ciclodextrina en la preparación de un medicamento adecuado para su uso en promover la cicatrización en un sujeto que lo necesita.

40 En una realización, el uso es de una mezcla de metilglioxal o un material que comprende metilglioxal, y ciclodextrina.

La presente invención proporciona además metilglioxal y ciclodextrina para el tratamiento de una enfermedad o trastorno microbiano.

45 La presente invención proporciona además metilglioxal y ciclodextrina para promover la cicatrización en un sujeto que lo necesita.

50 Se pretende que referencia a un intervalo de números desvelado en el presente documento (por ejemplo, 1 a 10) también incorpore referencia a todos los números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 1, 1,1, 2, 3, 3,9, 4, 5, 6, 6,5, 7, 8, 9 y 10) y también cualquier intervalo de números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 2 a 8, 1,5 a 5,5 y 3,1 a 4,7) y, por tanto, todos los sub-intervalos de todos los intervalos desvelados explícitamente en el presente documento se desvelan explícitamente por este documento. Estos son solo ejemplos de lo que se pretende específicamente y debe considerarse que todas las posibles combinaciones de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto enumerado se establecen explícitamente en la presente solicitud de una manera similar.

55 En esta memoria descriptiva en la que se ha hecho referencia a memorias descriptivas de patente, otros documentos externos, u otras fuentes de información, esto es generalmente con el fin de proporcionar un contexto para tratar las características de la invención. A menos que se establezca específicamente de otro modo, referencia a tales documentos externos no debe interpretarse como una admisión de que tales documentos, o tales fuentes de información, en cualquier jurisdicción, sean estado de la técnica, o formen parte del conocimiento general común en la materia.

Breve descripción de las figuras

65 **Figura 1** Se muestra la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* de la composición antimicrobiana A (resultados de pruebas). ◆ Control; ■ Alfa-CD (4,0 % en peso/volumen); ▲ Miel de manuka

(3,27 % en peso/volumen); >< Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 0,82 % en peso/volumen, Alfa-CD 1,0 % en peso/volumen); * Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 1,64 % en peso/volumen, α -CD 2,0 % en peso/volumen); ● Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen, Alfa-CD 4,0 % en peso/volumen); + Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 7,14 % en peso/volumen, Alfa-CD 8,7 % en peso/volumen).

Figura 2 Se muestra la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* de la composición antimicrobiana A (resultados de pruebas). ◆ Control; ■ Alfa-CD (4,0 % en peso/volumen); ▲ Miel de manuka (3,27 % en peso/volumen); >< Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen, Alfa-CD 4,0 % en peso/volumen); * Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 7,14 % en peso/volumen, Alfa-CD 8,7 % en peso/volumen).

Figura 3 Se muestra la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* de la composición antimicrobiana B (resultados de pruebas). ◆ Control; ■ Gamma-CD (4,0 % en peso/volumen); ▲ Miel de manuka (3,27 % en peso/volumen); >< Mezcla antimicrobiana B (Miel de manuka 0,82 % en peso/volumen, Gamma-CD 1,0 % en peso/volumen); * Mezcla antimicrobiana B (Miel de manuka 1,64 % en peso/volumen, Gamma-CD 2,0 % en peso/volumen); ● Mezcla antimicrobiana B (Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen, Gamma-CD 4,0 % en *lv*).

Figura 4 Se muestra la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* de la composición antimicrobiana A y las soluciones de composición antimicrobiana E y F (resultados de pruebas). ◆ Control; ■ Miel de manuka (7,14 % en peso/volumen); ▲ Polvo de miel MGO (7,14 % en peso/volumen); >< Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 7,14 % en peso/volumen, Alfa-CD 8,7 % en peso/volumen); * Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen, Alfa-CD 4,0 % en peso/volumen); ● Solución de mezcla antimicrobiana E (Miel de manuka 7,14 % en peso/volumen, Alfa-CD 8,7 % en peso/volumen); + Soluciones de mezcla antimicrobiana F (Miel MGO 7,14 % en peso/volumen, Alfa-CD 8,7 % en peso/volumen).

Figura 5 Se muestra la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* de composiciones antimicrobianas A y las soluciones de composición antimicrobiana C y D (resultados de pruebas). ◆ Control; ■ Miel de manuka (7,14 % en peso/volumen); ▲ Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 7,14 % en peso/volumen, Alfa-CD 8,7 % en peso/volumen); >< Mezcla antimicrobiana A (Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen, Alfa-CD 4,0 % en peso/volumen); * Solución de mezcla antimicrobiana C (Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen, Alfa-CD 4,0 % en peso/volumen) + α -CD 4,0 % en peso/volumen; ● Solución de mezcla antimicrobiana D (Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen, Alfa-CD 4,0 % en peso/volumen) + Miel de manuka 3,27 % en peso/volumen.

Descripción detallada

La presente invención se basa en el hallazgo de que mezclando, por ejemplo, mezclando y pulverizando, materiales que comprenden metilglioxal y materiales que comprenden ciclodextrina, la actividad antimicrobiana de los materiales originales se mantiene al menos o preferentemente se potencia.

Así, las composiciones antimicrobianas de la presente invención mantienen o potencian la actividad antimicrobiana del metilglioxal original o materiales con metilglioxal contenido.

Por consiguiente, a condición de que las composiciones antimicrobianas se formulen de manera que sean adecuadas para administración a un sujeto mamífero, por ejemplo, consistan en materiales que son seguros para el cuerpo humano, pueden usarse para la fabricación de bienes de consumo antimicrobianos tales como bebidas, alimentos y similares, además de composiciones farmacéuticas, fármacos y similares.

Como la actividad antimicrobiana del metilglioxal o materiales con una presencia de metilglioxal se mantiene en las composiciones de la invención durante un periodo sostenido, la dosificación o frecuencia de administración de la composición puede reducirse, o proporcionarse mayor eficacia, o ambos.

Y además, otras realizaciones de la invención proporcionan composiciones antimicrobianas formuladas para uso industrial, por ejemplo, en las que las composiciones comprenden materiales industrialmente disponibles o aceptables. Tales composiciones pueden usarse para productos industriales tales como desinfectante para agua de refrigeración o agua de lavado en la industria, o en diversos procesos industriales conocidos para aquellos expertos en la materia.

Las expresiones “composiciones antimicrobianas” o “composiciones que tienen actividad antimicrobiana” (usadas indistintamente en el presente documento) de la presente invención contemplan cualquier tipo de composición, en tanto que las composiciones antimicrobianas sean tanto composiciones antimicrobianas que contienen metilglioxal y ciclodextrina como composiciones antimicrobianas que contienen materiales con metilglioxal contenido y ciclodextrina. Se contemplan particularmente composiciones que mantienen o potencian la actividad antimicrobiana original del metilglioxal o materiales con metilglioxal contenido.

El término “y/o” pueden significar “y” u “o”.

El término “que comprende”, como se usa en esta memoria descriptiva, significa “que consiste al menos en parte de”. Cuando se interpretan afirmaciones en esta memoria descriptiva que incluyen ese término, las características, introducidas por ese término en cada afirmación, necesitan todas estar presentes, pero también pueden estar presentes otras características. Términos relacionados tales como “comprenden” y “que comprende” deben interpretarse del mismo modo.

El término “control” o “controlar”, como se usa en el presente documento, generalmente comprende prevenir, reducir o erradicar la infección microbiana o inhibir la tasa y grado de tal infección, o reducir la población microbiana, tal como una población microbiana presente en o sobre un cuerpo o estructura, superficie, líquido, sujeto, etc., en la que tal prevención o reducción en la(s) infección (infecciones) o población (poblaciones) es estadísticamente significativa con respecto a infección (infecciones) o población (poblaciones) sin tratar. También se contempla tratamiento curativo. Preferentemente, tal control se logra por la elevada mortalidad entre la población microbiana.

Una “cantidad eficaz” es la cantidad requerida para conferir el efecto terapéutico. La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe por Freireich, et al. (1966). El área superficial del cuerpo puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del sujeto. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537. Las dosis eficaces también varían, como se reconoce por aquellos expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración, uso de excipientes y similares.

Un “dispositivo médico”, como se usa en el presente documento, incluye, por ejemplo, pero no se limita a, cualquier dispositivo temporalmente o permanentemente implantado en o sobre un huésped humano o animal, por ejemplo, prótesis endovasculares, globos, válvulas cardíacas protésicas, anillos de anuloplastia, injertos, derivaciones, anillos de sutura que tienen insertos de silicona o de poliuretano, envolturas de tela de poliéster, prótesis endovasculares, derivaciones médicas, placas ortopédicas, catéteres, marcapasos, suturas, y/o uno cualquiera o más de los anteriores dispositivos médicos pueden incluir un revestimiento de material no tejido de cualquier tipo, que incluye, por ejemplo, una vaina, una envoltura, una capa o un recubrimiento, de forma que el revestimiento de material no tejido esté en contacto con el tejido del cuerpo o fluidos tales como sangre. Alternativamente, en lugar del dispositivo médico que incluye revestimiento de material no tejido, el dispositivo médico puede incluir una malla, bobina, hilo, globo inflable, perla, hoja, o cualquier otra estructura que sea capaz de colocarse o implantarse en una localización diana, que incluye localizaciones diana intravasculares, localizaciones diana intraluminales, localizaciones diana dentro de tejido sólido, y similares. Se contempla particularmente la implantación en heridas, tales como heridas quirúrgicas.

Un “artículo médico”, y equivalentes gramaticales como se usa en el presente documento, incluye, por ejemplo, pero no se limita a, cualquier producto consumible comúnmente usado en la práctica de la medicina, que incluye, por ejemplo, desinfectantes, germicidas, lavados, soluciones, apósitos, vendas y similares.

Como se usa en el presente documento, “enfermedad o trastorno microbiano” se refiere a una enfermedad o trastorno producido por o agravado por uno o más microbios, que incluye aquellas enfermedades o trastornos de los que uno o más síntomas son causados o agravados por uno o más microbios.

Como se usa en el presente documento, “miel de manuka” se refiere a una miel producida por abejas del néctar de la flora de *Leptospermum spp.*, en particular *Leptospermum scoparium*. Otras mieles con una concentración de metilglioxal de por encima de aproximadamente 15 mg/kg, preferentemente por encima de aproximadamente 30 mg/kg, más preferentemente por encima de aproximadamente 60 mg/kg, se contemplan como adecuadas para su uso en realizaciones de la presente invención. Ésta puede ser miel producida a partir de néctares recogidos por abejas tanto de especies de *Leptospermum* como de otras especies, como puede ser miel de especies que proporcionan un contenido tal de metilglioxal según se desee. Alternativamente, se contemplan las mieles (tanto manuka como de otro modo) aumentadas con metilglioxal.

Cuando se usa con respecto a un agente que tiene actividad antimicrobiana, tal como una composición de la invención o un componente de una composición de la invención, la expresión “que retiene la actividad antimicrobiana” y equivalentes gramaticales y derivados de la misma pretende significar que el agente todavía tiene actividad antimicrobiana útil. Preferentemente, la actividad retenida es al menos aproximadamente el 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o el 100 % de la actividad original, y pueden seleccionarse intervalos útiles entre cualquiera de estos valores (por ejemplo, de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 100 %, y de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 100 %). Por ejemplo, para ser útil en la presente invención, una composición debe retener actividad antimicrobiana, es decir, retener al menos aproximadamente el 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o el 100 % de la actividad antimicrobiana del agente antimicrobiano original, por ejemplo, el material que comprende una presencia de metilglioxal. Similarmemente, composiciones preferidas de la invención son capaces de soportar el mantenimiento de actividad antimicrobiana útil del (de los) agente(s) antimicrobiano(s) que comprenden, y puede decirse que retienen la actividad antimicrobiana, idealmente hasta que se aplican usando los métodos contemplados en el presente documento.

5 Cuando se usa con respecto a una composición de la invención o un componente de una composición de la invención, la expresión “que potencia la actividad antimicrobiana”, y equivalentes gramaticales y derivados de la misma, pretende significar que cuando está presente en la composición, una cantidad o concentración equivalente del agente antimicrobiano tiene elevada actividad antimicrobiana en comparación con la del agente en ausencia de la composición (tal como el agente aislado). Preferentemente, la actividad potenciada es al menos aproximadamente el 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 %, o más de la actividad original, y pueden seleccionarse intervalos útiles entre cualquiera de estos valores (por ejemplo, de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 100 %, y de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 100 %). En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden presentar actividad antimicrobiana potenciada, es decir, presentar al menos aproximadamente el 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 %, o más de la actividad antimicrobiana del agente antimicrobiano original, por ejemplo, el material que comprende una presencia de metilglioxal. Similarmen-
10 te, las composiciones preferidas de la invención son capaces de soportar el mantenimiento de actividad antimicrobiana potenciada del (de los) agente(s) antimicrobiano(s) que comprenden, y puede decirse que retienen la actividad antimicrobiana, idealmente hasta que se aplican usando los métodos contemplados en el presente documento. La actividad potenciada (incluyendo mantenimiento de actividad potenciado) puede resultar de sinergia entre los diversos componentes de las composiciones de la invención.

20 Como se usa en el presente documento, el término “estable”, cuando se usa en relación con una composición de la invención, significa una composición capaz de soportar la actividad antimicrobiana durante preferentemente más de dos horas, más de tres horas, 6 horas, 9 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas, más de un día, preferentemente aproximadamente dos, aproximadamente tres, aproximadamente cuatro, preferentemente
25 aproximadamente cinco, más preferentemente aproximadamente seis días, preferentemente una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, o más. Se apreciará que en ciertas realizaciones las composiciones estables incluyen aquellas que tienen actividad antimicrobiana durante un periodo superior al del agente antimicrobiano solo.

30 El término “administración por vía oral” incluye administración oral, bucal, enteral e intragástrica.

El término “administración parenteral” incluye, pero no se limita a, administración tópica (incluyendo administración a cualquier superficie dérmica, epidérmica o mucosa), subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular e intratumoral (incluyendo cualquier administración directa a un tumor).

35 El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” pretende referirse a un vehículo que incluye, pero no se limita a, un excipiente, diluyente o auxiliar que puede administrarse a un sujeto como componente de una composición de la invención. Vehículos preferidos no reducen la actividad de la composición y no son tóxicos cuando se administran en dosis suficientes para administrar una cantidad eficaz de metilglioxal, o, cuando se administran, de otro agente antimicrobiano.

40 El término “promueven la cicatrización”, y equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usa con referencia a los métodos y composiciones de la presente invención, contempla cicatrización mejorada en presencia de una composición de la invención que se observa o se observó en ausencia de una composición de la invención. Por ejemplo, una herida refractaria - es decir, una herida resistente al tratamiento o curación - presenta curación mejorada tras la aplicación de una composición de la presente invención. Preferentemente, la cicatrización mejora una cantidad estadísticamente significativa.

45 El término “(s)” tras un nombre contempla la forma singular o plural, o ambos.

50 El término “sujeto” pretende referirse a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un animal de compañía mamífero o ser humano. Animales de compañía preferidos incluyen gatos, perros y caballos. Otros sujetos mamíferos incluyen un animal agrícola, que incluye un caballo, un cerdo, una oveja, una cabra, una vaca, un reno, o un ave de corral, o un animal de laboratorio, que incluye un mono, una rata o un ratón.

55 El término “tratar” y sus derivados deben interpretarse en su contexto más amplio posible. No debe considerarse que el término implique que un sujeto se trata hasta la recuperación total. Por consiguiente, “tratar” incluye ampliamente mantener la progresión de la enfermedad de un sujeto o síntomas a un nivel sustancialmente estático, aumentar una tasa del sujeto de recuperación, mejora y/o prevención de la aparición de los síntomas o gravedad de una afección particular, o prolongar la calidad de vida de un paciente. El término “tratar” también incluye ampliamente el mantenimiento de buena salud para individuos sensibles y la creación de resistencia para la prevención de enfermedad.

60 Como se usa en el presente documento, “valor de NPA” significa la medición de la actividad antibacteriana determinada para una miel completa o tamizada o fracción de la misma determinada con respecto a equivalentes de fenol en un ensayo de difusión en placa de agar.

Usos a modo de ejemplo de la invención

Los métodos y composiciones de la divulgación pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos microbianos, para promover la cicatrización, y para controlar infección microbiana.

5 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno bacteriano. En una realización, la infección microbiana es una infección bacteriana.

10 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno fúngico. En otra realización, la enfermedad microbiana es una enfermedad o trastorno por levadura. En una realización, la infección microbiana es una infección fúngica. En una realización, la infección microbiana es una infección por levadura.

15 En una realización, la enfermedad microbiana es una infección microbiana de la piel, pulmón, cavidad bucal, tubo gastrodigestivo, ojo, oído, senos, riñón, superficies mucosas o vías urinarias.

20 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno de la piel o una enfermedad o trastorno de tejido, tal como psoriasis, acné, ulceración, infección por herida o herida(s) refractaria(s), quemadura(s), dermatitis, pie de atleta y eccema. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno microbiano es una infección bacteriana, tal como una infección bacteriana de una herida, que incluye una infección de una cualquiera o más de las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus*, que incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *E. coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.

25 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno pulmonar, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, también denominada enfermedad respiratoria obstructiva crónica (ERO)), tuberculosis o enfisema. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno microbiano es una infección bacteriana de *Mycobacteria tuberculosis* o *Mycobacteria paratuberculosis*.

30 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno oral, tal como caries dental, gingivitis, úlceras. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno microbiano es una infección bacteriana de una cualquiera o más de las siguientes bacterias: *Streptococcus salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. rattus*, *S. cricetus*, *S. sobrinus*, *S. ferus*, *S. macacae* o *S. downei*, *Lactobacillus spp.*, que incluye *Lactobacillus casei*.

35 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno gastrointestinal, tal como gastroenteritis, úlceras que incluyen úlceras pépticas, gastritis crónica y duodenitis. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno microbiano es una infección bacteriana de una cualquiera o más de las siguientes bacterias: *Helicobacter spp.*, que incluye *H. acinonychis*, *H. anseris*, *H. aurati*, *H. bilis*, *H. bizzozeronii*, *H. brantae*, *H. canadensis*, *H. canis*, *H. cholecystus*, *H. cinaedi*, *H. cynogastricus*, *H. felis*, *H. fennelliae*, *H. ganmani*, *H. hepaticus*, *H. mesocricetorum*, *H. marmotae*, *H. muridarum*, *H. mustelae*, *H. pametensis*, *H. pullorum*, *H. pylori*, *H. rappini*, *H. rodentium*, *H. salomonis*, *H. trogonum*, *H. typhlonius*, *H. winghamensis*, *Campylobacter spp.*, que incluye *C. coli*, *C. concisus*, *C. curvus*, *C. fetus*, *C. gracilis*, *C. helveticus*, *C. hominis*, *C. hyointestinalis*, *C. insulaenigrae*, *C. jejuni*, *C. lanienae*, *C. lari*, *C. mucosalis*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. sputorum*, *C. upsaliensis*.

45 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno ocular, tal como blefaritis, conjuntivitis, queratitis que incluye queratitis fúngica. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno microbiano es una infección microbiana de uno cualquiera o más de los siguientes microbios: *Staphylococcus spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium spp.* y *Candida spp.*

50 En una realización, la enfermedad o trastorno microbiano es una enfermedad o trastorno del oído o los senos, tal como otitis externa, otitis media, sinusitis que incluye sinusitis aguda, sinusitis crónica y sinusitis crónica resistente a antibióticos. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno microbiano es una infección microbiana del oído o seno, que incluye una infección de uno cualquiera o más de los siguientes microbios: *Staphylococcus spp.*, que incluye *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus spp.*, que incluye *Aspergillus fumigatus*, *Streptococcus spp.*, que incluye *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Candida spp.*, que incluye *Candida albicans*.

55 En diversas realizaciones, la enfermedad o trastorno microbiano es, o la infección microbiana es de uno cualquiera o más de los siguientes microbios: *Aspergillus spp.*, que incluye *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Bacillus spp.*, que incluye *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bordetella spp.*, que incluye *Bordetella pertussis*, *Candida spp.*, que incluye *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Chlamydophila spp.*, que incluye *Chlamydophila pneumoniae*, *Escherichia spp.*, que incluye *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, que incluye *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter spp.*, que incluye *Helicobacter pylori*, *Klebsiella spp.*, que incluye *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria spp.*, que incluye *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus spp.*, que incluye *Micrococcus flavus*, *Moraxella spp.*, que incluye *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacteria spp.*, que incluye *Mycobacteria tuberculosis*, *Mycobacteria paratuberculosis*, *Mycoplasma spp.*, que incluye *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella spp.*, que incluye *Pasteurella multocida*, *Penicillium spp.*, que incluye *Penicillium chrysogenum*, *Proteus spp.*, que incluye *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas spp.*, que incluye *Pseudomonas aeruginosa/pyocyanea*, *Salmonella spp.*, que

incluye *Salmonella typhi*, *Sarcina lutea* spp., *Serratia* spp., que incluye *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., que incluye *Shigella boydii*, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*, *Staphylococcus* spp., que incluye *Staphylococcus albus* y *Staphylococcus aureus* que incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus* spp., que incluye *Streptococci* del grupo B, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*, y *Vibrio* spp., que incluye *Vibrio cholerae*.

En diversas realizaciones, la enfermedad o trastorno microbiano es, o la infección fúngica es de uno cualquiera o más de los siguiente hongos: *Candida* spp., que incluye *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp.

En diversas realizaciones, la enfermedad o trastorno microbiano está seleccionado del grupo que comprende quemaduras, úlceras venosas en las piernas, úlceras en las piernas de etiología mixta, úlceras diabéticas en los pies, úlceras por presión, sitios de donante de injerto sin tratar, abscesos, forúnculos, senos pilonidales, heridas infectadas que incluyen aquellas de cirugía de las extremidades inferiores, fascitis necrosante, infección por herida posoperatoria neonatal, y gangrena que incluye gangrena de Fournier.

En una realización, la administración de la composición inventiva reduce la infección microbiana, tal como infección bacteriana o fúngica, el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o el 100 %.

En realizaciones referentes a promover la cicatrización, la herida puede seleccionarse del grupo que comprende quemaduras, úlceras venosas que incluyen úlceras venosas en las piernas, úlceras en las piernas de etiología mixta, úlceras diabéticas que incluyen úlceras diabéticas en los pies, úlceras por presión, sitios de donante de injerto sin tratar, abscesos, forúnculos, senos pilonidales, heridas por cáncer, heridas quirúrgicas, heridas infectadas que incluyen aquellas resultantes de cirugía tales como cirugía de las extremidades inferiores, fascitis necrosante, infección por herida posoperatoria neonatal, y gangrena que incluye gangrena de Fournier.

En una realización, la administración de la composición inventiva promueve la cicatrización (con referencia a herida sin tratar) el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o el 100 %.

Metilglioxal y materiales que comprenden metilglioxal

El metilglioxal (número CAS 78-98-8), también llamado piruvaldehído o 2-oxo-propanal, es la forma de aldehído del ácido pirúvico. El metilglioxal se forma supuestamente en organismos a partir de varias fuentes: a partir de 3-aminoacetona, mediante peroxidación de lípidos, y a partir de la desfosforilación no enzimática a partir de fosfato de gliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona durante la glicólisis.

El metilglioxal y los materiales con metilglioxal contenido en las composiciones antimicrobianas de la presente invención están comercialmente disponibles, por ejemplo, metilglioxal (solución acuosa) de Nacalai Tesque Co., Ltd como metilglioxal, en productos fermentados como productos lácteos, cerveza, vino, café tostado y miel de manuka como materiales a modo de ejemplo con metilglioxal contenido. Alternativamente, el metilglioxal o un material con metilglioxal contenido pueden prepararse independientemente.

Fuentes de metilglioxal preferidas para su uso en la invención incluyen metilglioxal 550 (Manuka Health New Zealand Ltd), miel de manuka que contiene 600 µg/g a 800 µg/g de mezcla en polvo de metilglioxal y miel de metilglioxal con dextrina 50 % en peso. Aquellos expertos en la materia reconocerán que pueden ser apropiadas otras fuentes, teniendo en cuenta la enseñanza en el presente documento.

La miel de manuka está disponible de un amplio número de fuentes en Nueva Zelanda y en cualquier parte, comúnmente como una forma líquida o de crema. Fuentes preferidas son aquellas obtenidas de colmenas con la miel resultante mantenida en almacenamiento, por ejemplo, para evaluar el contenido de metilglioxal. Aquellos expertos en la materia reconocerán que para su uso en la presente invención, la miel de manuka puede procesarse a una forma adecuada para mezcla, por ejemplo, con ciclodextrina, mientras que se mantengan los principios bioactivos. Normalmente, la miel de manuka, o un extracto de la misma, se procesa a una forma en partículas finas. Se conocen diversos métodos de preparación de miel de manuka activa, o un extracto de la misma, a una forma en partículas. Por ejemplo, la publicación internacional PCT WO 05/120250 desvela un método de secado por congelación. Pueden prepararse fracciones usando cromatografía (tal como HPLC) usando, por ejemplo, una matriz de exclusión por tamaño o una matriz de fase inversa. Un disolvente típico para su uso en tales procesos es agua.

En una realización, la miel de manuka está en polvo sin la adición de ningún compuesto adicional.

En una realización alternativa, la miel de manuka en polvo se combina con otros compuestos que potencian las propiedades de la miel de manuka, por ejemplo, un compuesto que potencia la facilidad de formulación o administración, o que potencia la actividad antimicrobiana, o que potencia la estabilidad de una o más actividades antimicrobianas presentes en la miel de manuka. Un ejemplo de compuestos adicionales son aquellos que mejoran los beneficios terapéuticos de la miel de manuka. Por ejemplo, podría añadirse manitol para potenciar las

propiedades diuréticas de la composición resultante. Alternativamente o adicionalmente, podrían añadirse otros compuestos tales como excipientes y/o propulsores para mejorar la dosificación, capacidad de fabricación o propiedades de administración de la composición.

5 En realizaciones particularmente contempladas, la miel de manuka, o la miel de manuka con compuestos adicionales, puede procesarse adicionalmente para optimizar las propiedades de administración de fármaco de la composición resultante. Por ejemplo, el polvo de miel de manuka puede cortarse para obtener una distribución del tamaño de partícula que permite la fácil mezcla con los otros componentes de la composición, o facilidad de administración a un sujeto, etc.

10 En una realización, los compuestos adicionales se añaden antes de la pulverización, para mejorar el proceso de pulverización.

15 Un proceso a modo de ejemplo para pulverizar la miel de manuka se realiza calentando primero la miel para destruir bacterias, protozoos, levaduras, hongos y otros organismos que están naturalmente presentes en la miel de manuka. A continuación, la miel se pulveriza por métodos muy conocidos en la técnica. Una vez pulverizada, el polvo de manuka resultante puede almacenarse para mezcla, o mezclarse directamente.

20 Se apreciará que en ciertas realizaciones de la invención, el material que comprende metilglioxal, tal como miel de manuka, se mezcla con una o más ciclodextrinas antes del secado o pulverización. Ejemplos de tales métodos de mezcla y de las mezclas resultantes se presentan en el presente documento.

Ciclodextrinas y materiales que comprenden ciclodextrina

25 Las ciclodextrinas son moléculas cíclicas compuestas de unidades de anillo de glucopiranososa que forman estructuras toroidales. El interior de la molécula de ciclodextrina es hidrófobo y el exterior es hidrófilo, haciendo la molécula de ciclodextrina soluble en agua. El grado de solubilidad puede alterarse mediante la sustitución de los grupos hidroxilo sobre el exterior de la ciclodextrina. Similarmente, la hidrofobia del interior puede alterarse mediante sustitución, aunque generalmente la naturaleza hidrófoba del interior permite la acomodación de huéspedes relativamente hidrófobos dentro de la cavidad. La acomodación de una molécula dentro de otra se conoce como complejación y el producto resultante se denomina un complejo de inclusión. Las ciclodextrinas normalmente se identifican con referencia al número de unidades monoméricas que comprenden la molécula, en las que la alfa-ciclodextrina (α -ciclodextrina) comprende seis unidades monoméricas, la beta-ciclodextrina (β -ciclodextrina) comprende siete unidades monoméricas y la gamma-ciclodextrina (γ -ciclodextrina) comprende ocho unidades monoméricas. Se han descrito moléculas de ciclodextrina más grandes, que incluyen una ciclodextrina bien caracterizada que contiene 32 unidades de 1,4-anhidroglucopiranosido.

40 Las moléculas de ciclodextrina pueden derivatizarse convenientemente por, por ejemplo, modificación química, por ejemplo, para alterar una o más de las propiedades fisicoquímicas de las mismas. Ejemplos de derivados de ciclodextrina incluyen ciclodextrinas metiladas, sulfobutilciclodextrina, maltosilciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, y sales de las mismas. Aquellos expertos en la materia reconocerán que diversos derivados de ciclodextrina pueden ser adecuados para fines particulares, por ejemplo, ciertos derivados de ciclodextrina pueden no ser aceptables para administración a sujetos humanos, pero son adecuados para su uso en composiciones de la presente invención dirigidas a usos y aplicaciones industriales. En ciertas realizaciones, las ciclodextrinas químicamente modificadas se contemplan particularmente para tales usos y aplicaciones industriales.

50 Las ciclodextrinas contenidas en las composiciones antimicrobianas de la presente invención pueden estar comercialmente disponibles, o pueden prepararse independientemente por métodos muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Será evidente para aquellos expertos en la materia que las ciclodextrinas usadas en las composiciones antimicrobianas para administración a un sujeto, por ejemplo una ciclodextrina para la fabricación de una bebida, alimento o fármaco de la invención, deben ser seguras para el cuerpo humano, y preferentemente es una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable.

55 Preferentemente se usan alfa- o gamma-ciclodextrina o combinaciones de las mismas. En realizaciones en las que se usa alfa-ciclodextrina, la actividad antimicrobiana puede potenciarse especialmente, como se presenta en el presente documento en los ejemplos. En realizaciones en las que se usa gamma-ciclodextrina, la potenciación en la actividad antimicrobiana puede ser menos pronunciada que aquella por alfa-ciclodextrina. Sin embargo, las composiciones que comprenden gamma-ciclodextrina pueden proporcionar sensación en la boca o palatabilidad potenciadas, por ejemplo, las composiciones que comprenden gamma-ciclodextrina y miel de manuka presentan una tendencia más fuerte a mantener el dulzor de la miel de manuka.

Esto significa que la gamma-ciclodextrina puede preferirse para su uso en composiciones, tales como bebidas y alimentos, en las que la palatabilidad, y particularmente el sabor dulce, es importante.

65 En el caso de las composiciones antimicrobianas para productos industriales como desinfectantes para agua de refrigeración o agua de lavado en la industria, pueden usarse ciclodextrinas químicamente modificadas.

Ciclodextrinas adecuadas para su uso en la presente invención pueden obtenerse de fuentes comerciales, o pueden prepararse independientemente por métodos muy conocidos en la técnica, tales como a partir almidón por conversión enzimática. Preferentemente se usan CAVAMAX W6 Food como alfa-ciclodextrina (CycloChem Co., Ltd.) y CAVAMAX W8 FOOD (CycloChem Co., Ltd.) como gamma-ciclodextrina.

Composiciones de la invención

Composiciones antimicrobianas a modo de ejemplo de la presente invención incluyen un polvo que se secó por pulverización después de mezclar metilglioxal o materiales con metilglioxal contenido con ciclodextrina, a continuación añadir agua y homogeneizar la composición. Otras composiciones antimicrobianas a modo de ejemplo de la presente invención incluyen soluciones que incluyen, por ejemplo, aquellas en las que el metilglioxal o los materiales con metilglioxal contenido y ciclodextrina se mezclan y a continuación se disuelven en agua, medio, etc., aquellos en los que el metilglioxal o los materiales con metilglioxal contenido y ciclodextrina se disuelven independientemente en agua, medio, etc., y a continuación se mezclan, por ejemplo, se amasan, y adicionalmente aquellos en los que el polvo preparado como se describe en el presente documento se mezcla con ciclodextrina y/o metilglioxal, a continuación se añade a agua, medio, etc., y adicionalmente se mezcla, por ejemplo, se amasa. En ciertas realizaciones, las composiciones antimicrobianas preparadas como polvos como se ha descrito anteriormente pueden preferirse, por ejemplo, debido a que pueden mantener una actividad antimicrobiana más fuerte o pueden mantener la actividad antimicrobiana durante un periodo más largo que aquellas de soluciones de composiciones antimicrobianas preparadas como se ha descrito anteriormente.

El contenido de metilglioxal o materiales con metilglioxal contenido y ciclodextrina de la presente invención puede estar en cualquier nivel, en tanto que se realice la actividad antimicrobiana esperada, tal como de aproximadamente el 0,003 % en peso a aproximadamente el 0,015 % en peso de metilglioxal, o de aproximadamente el 0,006 % en peso al 0,079 % en peso de metilglioxal, 10,0 al 99,0 % en peso de materiales con metilglioxal contenido, por ejemplo, miel de manuka y 1,0 al 90,0 % en peso de ciclodextrina. El contenido puede ajustarse por disolución en o dilución con agua, medio, etc. Por ejemplo, la composición antimicrobiana A preparada como el ejemplo más adelante utiliza miel de manuka como material con metilglioxal contenido y su concentración se ajusta con agua en el ejemplo.

El medio preparado de manera que la concentración de miel de manuka pueda ser del 7,14 % en peso/volumen y la de alfa-ciclodextrina pueda ser del 8,37 % en peso/volumen previno el crecimiento de *Staphylococcus aureus* inoculada más de 96 horas de incubación y se encuentra que es una concentración muy adecuada para la prevención del crecimiento microbiano.

En el caso de la composición antimicrobiana B, la miel de manuka se usa como material con metilglioxal contenido, que se disuelve en agua a la concentración prevista. El medio preparado de manera que la concentración de miel de manuka pueda ser del 3,27 % en peso/volumen y la de gamma-ciclodextrina pueda ser del 4,0 % en peso/volumen previno el crecimiento de *Staphylococcus aureus* inoculada más fuertemente que la concentración del 3,27 % en peso/volumen de solo miel de manuka. Esto significa que la concentración se ajustó al nivel favorable.

Otras sustancias antimicrobianas generalmente conocidas pueden combinarse con las composiciones antimicrobianas de la presente invención, dependiendo de la aplicación a la que va a añadirse la composición.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los solicitantes creen que la actividad antimicrobiana potenciada observada en composiciones a modo de ejemplo de la presente invención puede ser debida al menos en parte a una sinergia entre el metilglioxal, particularmente cuando está presente como miel de manuka, y la ciclodextrina, particularmente alfa-ciclodextrina, y a un menor grado gamma-ciclodextrina. De nuevo, sin desear quedar ligado a teoría alguna, los solicitantes reconocen que puede haber una función de otros componentes de las composiciones a modo de ejemplo, tales como polifenoles presentes en la miel de manuka, en lograr las actividades antimicrobianas potenciadas observadas.

Las composiciones adecuadas para administración a un sujeto pueden formularse como un alimento, bebida, aditivo alimentario, aditivo de bebida, suplemento dietético, producto nutricional, alimento médico, nutracéutico, artículo médico, dispositivo médico, medicamento o fármaco. Pueden prepararse formulaciones apropiadas por un experto en la materia con respecto a esa habilidad y la enseñanza de esta memoria descriptiva.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de metilglioxal, opcionalmente con al menos un agente antimicrobiano, en la fabricación de un alimento, bebida, aditivo alimentario, aditivo de bebida, suplemento dietético, producto nutricional, alimento médico, nutracéutico, dispositivo médico, artículo médico, medicamento o fármaco. En una realización, la composición se formula para administración por vía oral. En otra realización, la composición se formula para administración parenteral, que incluye tópica. Preferentemente, la composición es para inhibir el crecimiento microbiano, tratar o prevenir una enfermedad o trastorno microbiano, o uno o varios de otros usos como se han descrito anteriormente.

En una realización, la composición está en forma de un polvo, un comprimido, un comprimido oblongo, una píldora, una cápsula dura o blanda o una pastilla para chupar.

5 En una realización, la composición está en forma de un sello, un polvo dispensable, gránulos, una suspensión, un elixir, un líquido, una bebida, o cualquier otra forma que pueda añadirse al alimento o bebida, que incluye, por ejemplo, agua o zumo de frutas. En una realización, la composición es un producto enteral, un producto enteral sólido o un producto enteral líquido.

10 En una realización, la composición está en forma de una crema, pomada, una pasta, una solución para gotas que incluye colirios o gotas óticas, un inhalador o como una composición inhalable, un apósito, una almohadilla o un espray.

15 En una realización, la composición comprende además uno o más constituyentes (tales como antioxidantes) que previenen o reducen la degradación de la composición durante el almacenamiento o después de la administración.

20 En una realización, composiciones útiles en el presente documento incluyen cualquier producto de consumo comestible que sea capaz de llevar una o más ciclodextrinas. Cuando la composición comprende como el al menos un agente antimicrobiano adicional un factor proteínico, el producto de consumo comestible es uno capaz de llevar proteína. Ejemplos de productos de consumo comestibles adecuados incluyen productos de panadería y confitería, polvos, líquidos, productos de pastelería, productos de fruta reconstituidos, barritas de snack, barritas de alimento, barritas de muesli, untables, salsas, salsas para mojar, productos lácteos que incluyen helados, yogures y quesos, bebidas que incluyen bebidas basadas en lácteos y no lácteos (tales como bebidas de leche que incluyen batidos y bebidas de yogurt), leche en polvo, suplementos deportivos o nutricionales que incluyen suplementos deportivos o nutricionales basados en lácteos y no lácteos, aditivos alimentarios tales como espolvoreados de proteína y productos de suplemento dietético que incluyen comprimidos de suplemento diario. Dentro de esta realización, una composición útil en el presente documento también puede ser una fórmula de lactante, en forma de polvo o líquida. Composiciones nutracéuticas adecuadas útiles en el presente documento pueden proporcionarse en formas similares. Se contemplan particularmente composiciones que adicionalmente comprenden leche o uno o más productos de leche o componentes de leche, tales como proteína de la leche, proteína del suero de la leche, calostros, grasa de la leche, o cualquier fracción de la leche o uno o más productos de leche o componentes de la leche, tales como una fracción de grasa de la leche, una fracción de proteína de la leche, una fracción de proteína del suero de la leche, una fracción de calostro, o similares.

35 Composiciones útiles en el presente documento pueden incluir además otros factores tales como calcio, cinc, magnesio, selenio, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K2, hidratos de carbono complejos, aceites comestibles o para cocinar que incluyen palma, oliva, soja, canola, maíz, girasol, alazor, cacahuete, semilla de uva, sésamo, fruto seco, almendra, anacardo, avellana, macadamia, pecana, pistacho y nuez, y otros comestibles incluyen acai, amaranto, albaricoque, argán, alcachofa, aguacate, babasú, ben, semilla de grosella negra, semilla de borraja, nuez del sebo de Borneo, calabaza de peregrino, calabaza búfalo, vaina de algarroba (algarroba), cohune, semilla de cilantro, onagra, camelina, cáñamo, semilla de kapok, lallemantia, semilla de hierba, mostaza, semilla de oca (semilla de hibisco), semilla de perilla, pequi, piñón, semilla de amapola, hueso de ciruela, semilla de calabaza, quinoa, ramtilla, salvado de arroz, té (camelia), cardo, semilla de sandía, o aceite de germen de trigo, o una combinación de los mismos.

45 Las composiciones útiles en el presente documento pueden formularse para permitir la administración a un sujeto por cualquier vía elegida, que incluye, pero no se limita a, administración oral o parenteral (incluyendo tópica, subcutánea, intramuscular y intravenosa). Aquellos expertos en la materia apreciarán que la vía de administración a un sujeto normalmente tendrá en cuenta el fin para el que la composición se administra - por ejemplo, si una composición farmacéutica de la invención se administra para tratar una enfermedad o trastorno microbiano, la vía de administración normalmente se elegirá teniendo en cuenta la naturaleza de la enfermedad o trastorno microbiano. Por consiguiente, composiciones a modo de ejemplo para el tratamiento de infecciones de la piel producidas por o agravadas por *Staphylococcus aureus* pueden formularse para administración tópica.

50 En general, para administración por vía oral, una composición dietética (un alimento, aditivo alimentario o suplemento alimentario, por ejemplo), nutracéutico o farmacéutica útil en el presente documento puede formularse por un experto según técnicas de formulación conocidas.

55 Así, una composición farmacéutica útil según la invención puede formularse con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado (incluyendo excipientes, diluyentes, auxiliares y combinaciones de los mismos) seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A. Ed., Mack Publishing Co., 1980.

60 Aunque la vía de administración preferida sea oral, debe entenderse que cualquier modo de administración puede ser adecuado para cualquier composición de la invención, que incluye administración por múltiples vías, que incluyen diferentes vías para diferentes agentes. Por tanto, también se contempla inhalación (inhalación nasal o bucal) y administración vaginal y rectal de cualquier composición de la invención. También se contempla

administración intramedular, epidural, intrarticular e intrapleural de cualquier composición de la invención. También se contempla la administración de una composición de la invención, opcionalmente con al menos un factor antimicrobiano adicional, por una primera vía de administración acompañada por la administración separada, simultánea o secuencial de uno o varios de otros agentes, que incluyen uno o varios de otros agentes antimicrobianos, por una segunda vía de administración; por ejemplo, administración por vía oral de una composición de la invención acompañada por la administración tópica del al menos un agente antimicrobiano adicional.

Las composiciones de la invención también pueden formularse como una forma de dosificación. Una forma de dosificación útil en el presente documento puede administrarse por vía oral como un polvo, líquido, comprimido o cápsula. Formas de dosificación adecuadas pueden contener agentes adicionales, según se requiera, que incluyen emulsionantes, antioxidantes, aromatizantes o colorantes, o tienen un recubrimiento entérico. Se conocen recubrimientos entéricos adecuados. Los recubrimientos entéricos rodean los principios activos y previenen la liberación de los principios activos en el estómago, pero permiten la liberación después de que la forma de dosificación haya dejado el estómago. Formas de dosificación útiles en el presente documento pueden adaptarse para liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada de los componentes activos. Formulaciones adecuadas pueden contener agentes adicionales según se requiera, que incluyen emulsionantes, antioxidantes, aromatizantes o colorantes.

Las cápsulas pueden contener cualquier material farmacéuticamente aceptable estándar tal como gelatina o celulosa. Los comprimidos pueden formularse según procedimientos convencionales comprimiendo mezclas de los principios activos con un vehículo sólido y un lubricante. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen almidón y bentonita de azúcar. Los principios activos también pueden administrarse en forma de un comprimido de vaina dura o una cápsula que contiene un aglutinante, por ejemplo, lactosa o manitol, una carga convencional y un agente de formación de comprimidos. Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse mediante la vía parenteral. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen soluciones acuosas, solución salina isotónica o 5 % de glucosa del agente activo, u otro excipiente farmacéuticamente aceptable muy conocido. Pueden utilizarse agentes solubilizantes muy conocidos para aquellos familiarizados con la materia como excipientes farmacéuticos para la administración del agente antimicrobiano.

Pueden formularse formas de dosificación inyectables como soluciones o suspensiones líquidas. También pueden prepararse formas sólidas adecuadas para disolución en, o suspensión en, líquido antes de la inyección. La forma de dosificación también puede emulsionarse. Metilglioxal, o un material que comprende metilglioxal, y ciclodextrina o un material que comprende ciclodextrina, y cuando está presente el al menos un factor antimicrobiano adicional, pueden mezclarse con vehículos tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol, o similares y combinaciones de los mismos.

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida que incorporan metilglioxal y ciclodextrina. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semi-permeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen metilglioxal y ciclodextrina, y cuando está presente el al menos un agente antimicrobiano adicional. Las matrices pueden estar en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (véase el documento US 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables y de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como the LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida).

Puede prepararse formulaciones tópicas que comprenden metilglioxal y ciclodextrina, y cuando está presente el al menos un agente antimicrobiano adicional, como lociones, cremas, pomadas, pastas o ungüentos usando vehículos conocidos para tales aplicaciones. Tales formulaciones pueden administrarse directamente, por ejemplo, aplicarse directamente a una herida, pulverizarse sobre un sitio quirúrgico, etc., o pueden aplicarse indirectamente, tal como por impregnación en una venda o apósito o pulverizarse sobre equipo quirúrgico, apósitos y similares.

La presente invención también se refiere a una forma de dosificación unitaria parenteral que comprende metilglioxal y ciclodextrina, opcionalmente con al menos un agente antimicrobiano adicional.

En diversas realizaciones, el al menos un agente antimicrobiano adicional es un antibiótico, tal como un aminoglucósido, tal como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina o paromomicina; una ansamicina, tal como geldamicina o herbimicina; un carbacefem, tal como loracarbef; carbapenémicos tales como ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina o meropenem; cefalosporinas (primera generación) tales como cefadroxilo, cefazolina, cefalotin o cefalotina, o cefalexina; cefalosporinas (segunda generación) tales como cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo o cefuroxima; cefalosporinas (tercera generación) tales como cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima o ceftriaxona; cefalosporinas (cuarta generación) tales como cefepima; cefalosporinas (quinta generación) tales como ceftobiprol; glicopéptidos, tales como teicoplanina, o vancomicina; macrólidos tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina o espectinomina;

monobactámicos tales como aztreonam; penicilinas tales como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina o ticarcilina; polipéptidos tales como bacitracina, colistina o polimixina b; quinolonas tales como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina o ofloxacina; sulfonamidas tales como mafenida, sulfonamidocrisoidina (obsoleto), sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfanilimida (obsoleto), sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim o trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol) (tmp-smx); tetraciclinas tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina; otras tales como arsfenamida, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, placansimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampicina (rifampina en EE.UU.), tianfenicol, tinidazol, dapsona, clofazimina; o lipopéptidos cíclicos tales como daptomicina, una gliciliciclina, tal como tigeciclina, u oxazolidinonas, tales como linezolid.

En otras realizaciones, el al menos un agente antimicrobiano adicional es un antifúngico, tal como un antifúngico de polieno tal como natamicina, rimocidina, filipina, nistatina, anfotericina B, candicina; imidazoles tales como miconazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol o tioconazol; triazoles, tales como fluconazol, itraconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol o terconazol; tiazoles tales como abafungina; alilaminas, tales como terbinafina, amorolfina, naftifina o butenafina; equinocandinas tales como anidulafungina, caspofungina o micafungina; otros tales como ácido benzoico, ciclopirox, tolnaftato, ácido undecilénico, flucitosina o 5-fluorocitosina, griseofulvina, haloprogina y bicarbonato sódico; o alternativas tales como alicina, aceite del árbol del té, aceite de citronela, yodo, citronela, hoja de olivo, aceite de naranjo, aceite de palmarosa, pachuli, mirto limón, aceite de semilla de neem, aceite de coco, cinc o selenio

Alternativamente, el agente está seleccionado de cualquiera de aquellos descritos en el presente documento.

La eficacia de una composición útil según la invención puede evaluarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Véanse, por ejemplo, los ejemplos más adelante. Brevemente, en una realización, la composición puede probarse para su capacidad, para, por ejemplo, inhibir el crecimiento microbiano *in vitro*. Para estudios *in vivo*, la composición puede alimentarse a o inyectarse en un animal (por ejemplo, un ratón) y entonces se evalúan sus efectos sobre la colonización microbiana, infección, o uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno microbiano. Asimismo, la capacidad de la composición para promover la cicatrización puede evaluarse usando modelos de cicatrización *in vitro*, o *in vivo*. Basándose en los resultados puede determinarse un intervalo de dosificación apropiado, frecuencia y vía de administración.

Las composiciones útiles en el presente documento pueden usarse solas o en combinación con uno o varios de otros agentes antimicrobianos, o uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente antimicrobiano o agente terapéutico adicional puede ser o comprender un alimento, bebida, aditivo alimentario, aditivo de bebida, componente de alimento, componente de bebida, suplemento dietético, producto nutricional, alimento médico, nutracéutico, dispositivo médico, artículo médico, medicamento o fármaco. El agente antimicrobiano o agente terapéutico adicional es preferentemente eficaz para atenuar una o más enfermedades o trastornos microbianos o uno o más de los síntomas de una o más enfermedades o trastornos microbianos, o de otro modo confieren un beneficio al sujeto al que se administra. Agentes terapéuticos preferidos incluyen factores de alimento terapéutico, agentes inmunogénicos o inmunoestimulantes, agentes de cicatrización, y similares.

Debe entenderse que los agentes antimicrobianos o terapéuticos adicionales enumerados anteriormente (tanto agentes basados en alimento como farmacéuticos) también pueden emplearse en un método según la invención en el que se administran por separado, simultáneamente o secuencialmente con una composición útil en el presente documento.

Como se apreciará, la dosis de la composición administrada, el periodo de administración y la pauta de administración general pueden diferenciarse entre sujetos dependiendo de variables tales como la gravedad de los síntomas de un sujeto, el tipo de trastorno que va a tratarse, el modo de administración elegido, y la edad, sexo y/o salud general de un sujeto. Sin embargo, a modo de ejemplo general, se administra de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg por kg de peso corporal de una composición útil en el presente documento, se administra 1 mg a aproximadamente 4000 mg por kg de peso corporal de una composición útil en el presente documento, se administra 1 mg a aproximadamente 3000 mg por kg de peso corporal de una composición útil en el presente documento, se administra 1 mg a aproximadamente 2000 mg por kg de peso corporal de una composición útil en el presente documento, se administra 1 mg a aproximadamente 1000 mg por kg de peso corporal de una composición útil en el presente documento, por administración o por día, preferentemente aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg por kg, preferentemente por día. En una realización, la administración es de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 250 mg por kg de peso corporal de una composición útil en el presente documento.

En diversas realizaciones, se administra composición suficiente para administrar de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 4 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 3 mg de

metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,5 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,1 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,05 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,01 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, o de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,005 mg de metilglioxal por kg de peso corporal, por administración o por día.

Debe apreciarse que la administración puede incluir una dosis única, tal como una dosis diaria única, o administración de varias dosis divididas discretas como pueda ser apropiado. Debe entenderse que un experto habitual en la materia será capaz, sin excesiva experimentación, teniendo en cuenta esa habilidad y la presente divulgación, de determinar una pauta de dosificación eficaz (incluyendo dosis y momento preciso de administración) para una afección dada.

La presente invención también se refiere a una composición dietética, nutracéutica o farmacéutica oral que comprende, que consiste esencialmente en o que consiste en metilglioxal o un material que comprende metilglioxal en combinación con ciclodextrina. Preferentemente, la composición consiste esencialmente en aproximadamente 0,1 al 99 % en peso de metilglioxal o un material que comprende metilglioxal y aproximadamente 0,1 al 99 % en peso de ciclodextrina. Más preferentemente, la composición consiste esencialmente en aproximadamente 0,5 al 10 % en peso de metilglioxal o un material que comprende metilglioxal y aproximadamente 10 al 99 % en peso de ciclodextrina. Lo más preferentemente, la composición consiste esencialmente en aproximadamente 1 % en peso de metilglioxal y aproximadamente 20 % en peso de ciclodextrina.

En una realización, una composición de la invención comprende miel de manuka o una fracción de miel de manuka. En una realización, la composición comprende al menos aproximadamente el 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o el 99 % en peso de miel de manuka o una fracción de miel de manuka, y pueden seleccionarse intervalos útiles de cualquiera de estos valores (por ejemplo, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 45 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 55 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 65 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 75 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99 % en peso, o de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 99 % en peso).

En una realización, una composición de la invención comprende ciclodextrina, preferentemente alfa-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, o ambas, alfa-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina. En una realización la composición comprende al menos aproximadamente el 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o el 99 % en peso ciclodextrina, y pueden seleccionarse intervalos útiles de cualquiera de estos valores (por ejemplo, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 45 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 55 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 65 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 75 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 99 % en peso, de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99 % en peso, o de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 99 % en peso).

Cuando se usa en combinación con otro agente antimicrobiano o agente terapéutico, la administración de una composición útil en el presente documento y el otro agente antimicrobiano o agente terapéutico puede ser simultánea o secuencial. Administración simultánea incluye la administración de una forma de dosificación única que comprende todos los componentes o la administración de formas de dosificación separadas a sustancialmente la misma vez. La administración secuencial incluye administración según diferentes programas, preferentemente de manera que haya un solapamiento en los periodos durante los cuales se proporciona la composición útil en el presente documento y otro agente terapéutico.

Adicionalmente, se contempla que una composición según la invención pueda formularse con principios activos adicionales que pueden ser de beneficio a un sujeto en casos particulares. Por ejemplo, pueden usarse agentes terapéuticos que se dirigen a las mismas facetas o facetas diferentes del proceso de enfermedad.

5 Por consiguiente, pueden usarse “alimentos y bebidas que comprenden composiciones antimicrobianas” de la presente invención para alimentos generales y alimento de salud. Como las composiciones antimicrobianas de la presente invención mantienen el sabor dulce de la miel de manuka, pueden ser comidas ya que son o están en forma de miel similar a polvo o pueden usarse o consumirse del mismo modo que la miel, que incluye ser comidas como un untado, por ejemplo, untándolas sobre pan o galleta salada, o mezcla con yogurt, o pueden usarse como un conservante o adobo, por ejemplo, como conservante o adobo para carne. Puede usarse como componente o material de partida para pastel, galleta, chocolate, dulces y otras golosinas, que incluyen pastillas o chicle. Las composiciones de la invención pueden añadirse a agua como una bebida, pueden usarse como edulcorante para bebidas tales como leche, té, café, chocolate caliente, etc., y como un componente o material de partida para bebidas de zumo de frutas, bebida deportivas, etc.

15 “Fármacos que incluyen composiciones antimicrobianas” de la presente invención proporcionan ejemplos de fármacos para el tratamiento de enfermedades o afecciones microbianas, que incluyen infección de la piel, tal como aquella producida por *Staphylococcus aureus* y aquellos para la prevención o tratamiento de otras afecciones tales como úlcera duodenal, úlcera gástrica, cáncer gástrico, etc., producidas por *Helicobacter pylori*.

20 Los fármacos a modo de ejemplo de la presente invención pueden administrarse transdérmicamente o por vía oral, mientras que la composición antimicrobiana sea segura para el cuerpo humano.

25 Las composiciones de la invención pueden ser o pueden incorporarse en o sobre dispositivos médicos y artículos médicos. La invención contempla particularmente, pero no se limita a, dispositivos o artículos médicos usados en el tratamiento de heridas externas, heridas quirúrgicas y similares, pero aquellos expertos en la materia reconocerán numerosas aplicaciones. Dispositivos médicos a modo de ejemplo que están previstos como implantes de tejido incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, fuentes de braquiterapia, materiales de embolización, implantes en el lecho tumoral, implantes intrarticulares, materiales para minimizar adherencias, y similares. Prótesis endovasculares a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, prótesis intravasculares que incluyen, por ejemplo, tanto prótesis endovasculares expansibles con globo como prótesis endovasculares auto-expansibles. Las prótesis endovascular expansibles con globo están disponibles de varios proveedores comerciales, que incluyen Cordis. Las prótesis endovasculares auto-expansibles normalmente están compuestas de una aleación con memoria de forma y están disponibles de proveedores, tales como Instent. En el caso de las prótesis endovasculares, una prótesis endovascular expansible con globo normalmente está compuesta por una región estructural de acero inoxidable o, en el caso de las prótesis endovasculares auto-expansibles, de aleación de níquel/titanio. Globos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, catéteres con globo que incluyen catéteres con globo inflables y auto-inflables. El globo inflable puede ser un globo no desechable, normalmente compuesto de poli(tereftalato de etileno), o puede ser un globo elástico, que normalmente está compuesto de látex o caucho de silicona.

40 “Artículos médicos que incluyen composiciones antimicrobianas” de la presente invención proporcionan los ejemplos de germicida y desinfectante usados para dispositivos médicos o instalaciones. Artículos médicos a modo de ejemplo incluyen apósitos, desinfectantes, vendas, lavados, y similares.

45 Los dispositivos o artículos médicos pueden recubrirse o impregnarse con composiciones de la invención por métodos bien reconocidos. Un método a modo de ejemplo de recubrimiento de una superficie de un dispositivo médico con la composición de la invención comprende poner en contacto la superficie con la composición de la invención para hacer que la superficie se recubra con la composición particular de la invención. El recubrimiento de la superficie artificial puede llevarse a cabo usando métodos convencionales muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. Por ejemplo, el recubrimiento de una superficie con composición de la invención puede lograrse bañando la superficie artificial, tanto por sí mismo como dentro de un dispositivo, en una solución que contiene la composición de la invención.

55 Composiciones antimicrobianas a modo de ejemplo de la invención, y métodos de preparación de tales composiciones, se describirán ahora con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

1. Material

- 60
- 1) Miel de manuka: Miel de manuka MGO™550 (Manuka Health New Zealand Ltd.)
 - 2) Polvo de miel de metilglioxal (Manuka Health New Zealand Ltd.)
 - 3) Alfa-ciclodextrina: CAVAMAX W6 Food (CycloChem Co., Ltd.)
 - 4) Gamma-ciclodextrina: CAVAMAX W8 Food (CycloChem Co., Ltd.)
- 65

2. Método de preparación de composiciones antimicrobianas

Composiciones antimicrobianas que contienen miel de manuka

5 **Ejemplo 1 - Composición antimicrobiana A** (composición en polvo que contiene alfa-ciclodextrina)

Se mezcló miel de manuka con alfa-ciclodextrina a la relación de 45,0 % en peso/ 55,0 % en peso y se hizo un polvo.

10 Se añadieron 60,0 g de miel de manuka y 61,3 g de alfa-ciclodextrina a 1 l de un vaso de precipitados, al que se añadieron 128,7 ml de agua y la composición se homogeneizó a 6000 rpm durante 5 minutos. Después de eso se añadió agua de manera que el contenido de sólido fuera del 20,0 % en peso.

15 La suspensión resultante se secó por pulverización (temperatura del gas de secado: 160 °C) para obtener polvo de la composición antimicrobiana A.

Ejemplo 2 - Composición antimicrobiana B (composición en polvo que contiene gamma-ciclodextrina)

20 Se mezcló miel de manuka con gamma-ciclodextrina a la relación de 45,0 % en peso/ 55,0 % en peso y se hizo un polvo (es decir, como la composición antimicrobiana B) de la misma forma que aquella de la composición antimicrobiana A como se ha descrito anteriormente como el Ejemplo 1.

Ejemplo 3 - Solución de composición antimicrobiana C (solución que contiene alfa-ciclodextrina)

25 Se disolvieron 14,5454 g de la composición antimicrobiana A y 8,0 g de alfa-ciclodextrina en agua para preparar 100 ml para producir la solución de composición antimicrobiana C.

30 El contenido de miel de manuka en la solución de la composición antimicrobiana C (de la composición antimicrobiana A) fue del 6,55 % en peso/volumen.

La alfa-ciclodextrina que procedió de la composición antimicrobiana A fue el 8,0 % en peso/volumen y la alfa-ciclodextrina añadida por separado fue el 8,0 % en peso/volumen. Así, la alfa-ciclodextrina total fue el 16,0 % en peso/volumen.

35 **Ejemplo 4 - Solución de la composición antimicrobiana D** (alfa-ciclodextrina - contenido de miel superior)

Se disolvieron 14,5454 g de la composición antimicrobiana A y 6,54 g de miel de manuka en agua para preparar 100 ml para producir la solución de la composición antimicrobiana D.

40 El contenido de alfa-ciclodextrina en la solución de la composición antimicrobiana D (de la composición antimicrobiana A) fue el 8,0 % en peso/volumen. La miel de manuka que procedió de la composición antimicrobiana A fue el 6,55 % en peso/volumen y la miel de manuka añadida por separado fue el 6,55 % en peso/volumen. El contenido de miel de manuka total fue el 13,10 % en peso/volumen.

45 **Ejemplo 5 - Solución de la composición antimicrobiana E**

Se disolvieron 14,29 g de miel de manuka y 17,4 g de alfa-ciclodextrina en agua para preparar 100 ml para producir la solución de la composición antimicrobiana E, en la que la relación de miel de manuka y alfa-ciclodextrina fue del 45 % al 55 % en peso.

50 **Ejemplo 6 - Solución de la composición antimicrobiana F**

Se disolvieron 14,29 g de polvo de miel de metilglioxal y 17,4 g de alfa-ciclodextrina en agua para preparar 100 ml para producir la solución de la composición antimicrobiana F.

55 El contenido de miel de manuka fue el 14,29 % en peso/volumen y el contenido de alfa-ciclodextrina fue el 17,4 % en peso/volumen.

Ejemplo 7 - Actividad antimicrobiana de las composiciones A a F

60 Las composiciones A a F se prepararon como se describe en el Ejemplo 1 a 6 anterior.

Los reactivos usados fueron los siguientes:

65 (1) Caldo de infusión de corazón (Eiken Chemical Co., Ltd.). Se preparó caldo de infusión de corazón Bacto™ (infusión de corazón de ternera (de 500 g) - 10,0 g, Triptosa - 10,0 g, Cloruro sódico - 5,0 g/por litro) según las

instrucciones del fabricante.

(2) *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Se incubó MSSA, Cepa IFO12732 (suministrado por Kobe Gakuin University) en caldo de infusión de corazón (50 g de infusión de corazón de ternera, 1 g de peptona y 0,5 g de cloruro sódico por 100 ml) a 37 °C durante aproximadamente 15 horas hasta que la DO 600 alcanzó aproximadamente 0,7. Este cultivo se diluyó 25 veces y usó para la medición.

(3) Muestras preparadas usando las composiciones A a F de los Ejemplos 1 a 6.

Las composiciones antimicrobianas A y B fabricadas como se muestra en los Ejemplos 1 y 2 se disolvieron cada una en 100 ml de agua de manera que la concentración pudiera ser el 29,09 % en peso/volumen (la concentración de miel de manuka y alfa-ciclodextrina fue el 13,1 % en peso/volumen, y 15,9 % en peso/volumen, respectivamente) y se esterilizó por filtración con filtro de 0,45 µm.

El filtrado se diluyó con agua (1 en 2, 1 en 4 y 1 en 8).

Después de la dilución, cada filtrado se añadió a caldo de infusión de corazón con la relación de (1:1). Así la concentración final de miel de manuka y alfa-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina en el caldo de infusión de corazón fue la siguiente:

Dilución doble (1 en 2): miel de manuka (3,27 % en peso/volumen), α-ciclodextrina o γ-ciclodextrina (4,0 % en peso/volumen)

Dilución cuádruple (1 en 4): miel de manuka (1,64 % en peso/volumen), α-ciclodextrina o γ-ciclodextrina (2,0 % en peso/volumen)

Dilución óctuple (1 en 8): miel de manuka (0,82 % en peso/volumen), α-ciclodextrina o γ-ciclodextrina (1,0 % en peso/volumen).

La composición antimicrobiana A (Ejemplo 1) también se disolvió en agua de manera que la concentración fuera del 31,75 % en peso/volumen (la concentración de miel de manuka y α-ciclodextrina fue del 7,14 % en peso/volumen, y 8,7 % en peso/volumen, respectivamente) y se esterilizó por filtración con filtro de 0,45 µm.

El filtrado se añadió a caldo de infusión de corazón con la relación de (1:1).

Las composiciones antimicrobianas C, D y E (Ejemplos 3 a 5, respectivamente) se esterizaron cada una por filtración con filtro de 0,45 µm.

Cada filtrado se añadió a caldo de infusión de corazón con la relación de (1:1).

4) Muestras de referencia

(a.) Solución acuosa de miel de manuka

Se preparó 14,29 % en peso/volumen de solución acuosa de miel de manuka disolviendo la miel de manuka MGO550™ (Cosana Co., Ltd.) con agua.

(b.) Solución acuosa de ciclodextrina

Se preparó 8 % en peso/volumen de solución acuosa de ciclodextrina disolviendo tanto CAVAMAXC W6 Food como CAVAMAX W8 Food con agua.

(c.) Solución acuosa de polvo de miel de manuka de metilglioxal

Se preparó 14,29 % en peso/volumen de solución acuosa de polvo de miel de manuka de metilglioxal disolviendo polvo de miel de manuka de metilglioxal (Manuka Health Co., Ltd.) con agua.

Las soluciones a. a c. anteriores se esterizaron por filtración con filtro de 0,45 µm y cada filtrado se añadió a caldo de infusión de corazón con la relación de (1:1).

Medición de la actividad antimicrobiana

Se añadieron 5 g de caldo de infusión de corazón y 100 ml de agua a un matraz Erlenmeyer de 200 ml y se esterilizó en un autoclave a 120 °C durante 20 minutos. A 2 ml del medio esterilizado se añadieron 2 ml de tanto la muestra como la muestra de referencia preparada como antes. Se añadieron 2 ml de agua destilada en lugar de solución acuosa de miel de manuka como control.

Se añadieron 50 µl de solución de cepa diluida 25 veces preparada como antes a cada tubo de ensayo y se incubaron a 37 °C mientras que se agitaban.

La absorción óptica se midió a 610 nm, y se determinó el tiempo de incubación y el cambio en el recuento bacteriano.

Resultados

5 Como se muestra en la Figura 1, la composición antimicrobiana A que contiene 7,14 % en peso/volumen de miel de manuka y 8,7 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina, y la composición que contiene 3,27 % en peso/volumen de miel de manuka y 4,0 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina, mostró cada una mayor actividad antimicrobiana que la de miel de manuka sola, o alfa-ciclodextrina sola.

10 Tanto la composición antimicrobiana A que contiene 1,64 % en peso/volumen de miel de manuka y 2,0 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina como la composición que contiene 0,82 % en peso/volumen de miel de manuka y 2,0 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina son menores en la concentración de miel de manuka final que la muestra de referencia de miel de manuka sola. A pesar de esto, cada una mostró actividad antimicrobiana equivalente a la de la muestra de referencia de miel de manuka sola.

15 La Figura 2 muestra que la alta actividad antimicrobiana de la composición antibacteriana A, que contiene 7,14 % en peso/volumen de miel de manuka y 8,7 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina, se mantuvo casi 100 horas. La Figura 2 también muestra que la actividad antimicrobiana de la composición antimicrobiana A, que contiene 3,27 % en peso/volumen de miel de manuka y 4,0 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina, se mantuvo durante un tiempo más largo que la de la miel de manuka.

20 Así, las Figuras 1 y 2 muestran que la composición antimicrobiana A (con miel de manuka y alfa-ciclodextrina) mostró mayor actividad antimicrobiana que la de miel de manuka sola a la misma concentración de miel de manuka. La actividad antimicrobiana equivalente a la de la miel de manuka se obtuvo a una menor concentración de miel de manuka en aquellas composiciones que comprenden alfa-ciclodextrina.

25 La Figura 3 muestra que la composición antimicrobiana B diluida para contener 3,27 % en peso/volumen de miel de manuka y 4,0 % en peso/volumen de gamma-ciclodextrina presentó mayor actividad antimicrobiana que la de miel de manuka sola.

30 La Figura 3 también muestra que la composición antimicrobiana B diluida para contener 1,64 % en peso/volumen de miel de manuka y 2,0 % en peso/volumen de gamma-ciclodextrina, o que contiene 0,82 % en peso/volumen de miel de manuka y 2,0 % en peso/volumen de gamma-ciclodextrina, mostró actividad antimicrobiana equivalente a la de la muestra de miel de manuka de referencia a la menor concentración de miel de manuka.

35 Del resultado de Figura 3, la potenciación de la actividad antimicrobiana de la composición antimicrobiana B que comprende miel de manuka y gamma-ciclodextrina parece ser dependiente de la concentración.

40 Como se muestra en la Figura 4, la solución de la composición antimicrobiana E, en la que la miel de manuka y la alfa-ciclodextrina se añadieron al medio a la misma concentración de composición antimicrobiana A (Miel de manuka: 7,14 % en peso/volumen y alfa-ciclodextrina: 8,7 % en peso/volumen), mostró alta actividad antimicrobiana. Sin embargo, la actividad antimicrobiana de la solución de la composición antimicrobiana E disminuyó después de más de 28 horas. Esto sugiere que la composición antimicrobiana A que se pulverizó de antemano poseyó potenciamiento de larga duración de la actividad antimicrobiana.

45 Por tanto, se mostró que la solución de la composición antimicrobiana F que contiene 7,14 % en peso/volumen de polvo de miel de metilglioxal y 8,7 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina tuvo alta actividad antimicrobiana, aunque esa actividad fue menor que la de la composición antimicrobiana A que contiene la misma concentración de miel de manuka y alfa-ciclodextrina.

50 Como se muestra en la Figura 5, la alta actividad antimicrobiana de la composición antimicrobiana A que contiene 7,14 % en peso/volumen de miel de manuka y 8,7 % en peso/volumen de alfa-ciclodextrina duró casi 60 horas. Además, la solución de la composición antimicrobiana C que se fabricó de una forma similar a la de la composición antimicrobiana A con alfa-ciclodextrina adicional mostró alta actividad antimicrobiana.

55 Por tanto, la solución de la composición antimicrobiana D que se fabricó de una forma similar a la de la composición antimicrobiana A con miel de manuka adicional también mostró actividad antimicrobiana.

60 Aplicabilidad industrial

65 Composiciones antimicrobianas de la presente invención que contienen metilglioxal o material con una presencia de metilglioxal son capaces de mantener o potenciar la actividad antimicrobiana original presente, y pueden usarse en varias aplicaciones en las que la actividad antimicrobiana se desea, tales como en materiales para bienes de consumo que incluyen alimentos y bebidas, dispositivos médicos, artículos médicos, productos farmacéuticos, alimentos funcionales, fármacos, o en productos industriales. Los métodos de preparación de tales composiciones, y

métodos de uso de tales composiciones, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad microbiana o en promover la cicatrización, tienen aplicación en los campos médico e industrial.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana que comprende metilglioxal y ciclodextrina.
- 5 2. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en la que el metilglioxal se proporciona en forma de miel de manuka.
- 10 3. La composición antimicrobiana según la reivindicación 2, en la que la miel de manuka tiene una concentración de metilglioxal superior a aproximadamente 30 mg/kg, a aproximadamente 38 mg/kg, a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 350 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 450 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 550 mg/kg, aproximadamente 600 mg/kg, aproximadamente 650 mg/kg, aproximadamente 700 mg/kg, aproximadamente 750 mg/kg, aproximadamente 800 mg/kg, aproximadamente 850 mg/kg, aproximadamente 900 mg/kg, aproximadamente 950 mg/kg, superior a aproximadamente 1000 mg/kg, superior a aproximadamente 1100 mg/kg, superior a aproximadamente 1200 mg/kg, superior a aproximadamente 1300 mg/kg, superior a aproximadamente 1400 mg/kg, superior a aproximadamente 1500 mg/kg, superior a aproximadamente 1600 mg/kg, superior a aproximadamente 1700 mg/kg, superior a aproximadamente 1800 mg/kg, superior a aproximadamente 1900 mg/kg o aproximadamente 2000 mg/kg, o en la que la miel de manuka tiene una clasificación NPA superior a 10, a 15, a 20, a 25, 26, 27, 28, 29, 30, a 31, 32, 33, 34 o superior a 35.
- 20 4. La composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la ciclodextrina es alfa-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina o una combinación de alfa-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina.
- 25 5. La composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el contenido de miel de manuka de la composición está dentro del intervalo de aproximadamente el 10,0 a aproximadamente el 99,0 % en peso.
- 30 6. La composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido de metilglioxal de la composición antimicrobiana está dentro del intervalo de aproximadamente el 0,003 % en peso a aproximadamente el 0,15 % en peso.
- 35 7. La composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es un bien de consumo, un producto industrial, un alimento, una bebida, un aditivo alimentario, un aditivo de bebida, un suplemento dietético, un producto nutricional, un alimento médico, un dispositivo médico, un artículo médico, un nutracéutico, un medicamento o una composición farmacéutica.
- 40 8. La composición antimicrobiana según la reivindicación 7, en donde la composición es una composición farmacéutica formulada para administración oral, tópica o parenteral.
9. La composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende uno o más agentes antimicrobianos adicionales.
- 45 10. Un método de preparación de una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina, comprendiendo el método mezclar metilglioxal, o un material que comprende metilglioxal, o tanto metilglioxal como un material que comprende metilglioxal, con ciclodextrina o un material que comprende ciclodextrina, o tanto ciclodextrina como un material que comprende ciclodextrina.
- 50 11. El método según la reivindicación 10, en el que la mezcla es de miel de manuka pulverizada con ciclodextrina, que opcionalmente comprende la etapa preliminar de secar la miel de manuka antes o durante la pulverización de la miel de manuka.
- 55 12. Un método *in vitro* de control de uno o más microbios, comprendiendo el método poner en contacto el uno o más microbios con una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina.
13. Una composición que comprende metilglioxal y ciclodextrina para su uso como medicamento.
- 60 14. La composición para su uso según la reivindicación 13, en la que el metilglioxal se proporciona en forma de miel de manuka.
15. La composición de las reivindicaciones 13 o 14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno microbianos, para controlar una infección microbiana o para promover la cicatrización en un sujeto que lo necesita.

16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde la composición consiste en miel de manuka y ciclodextrina.

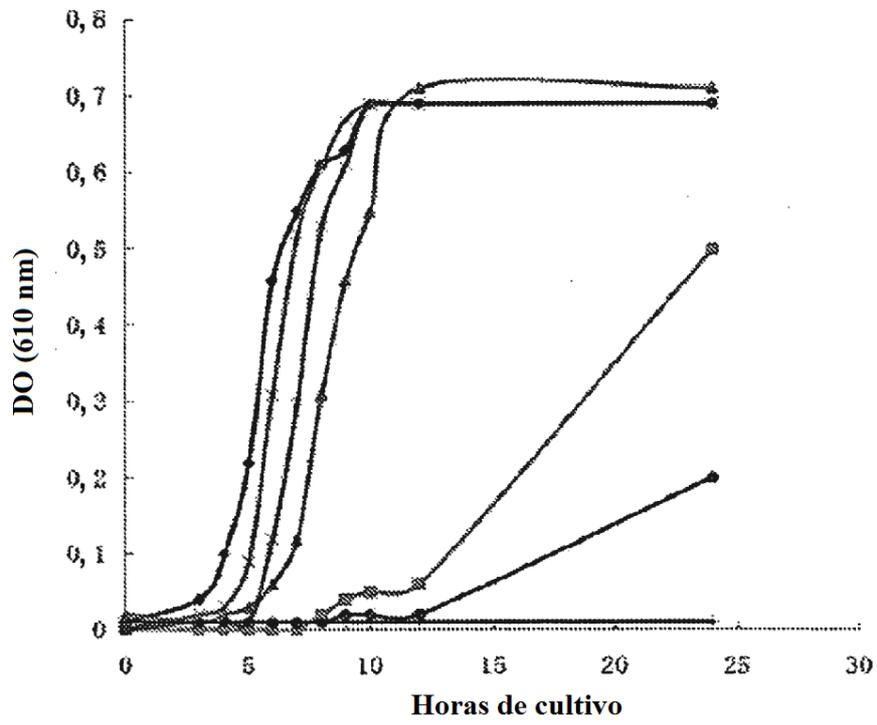


Figura 1

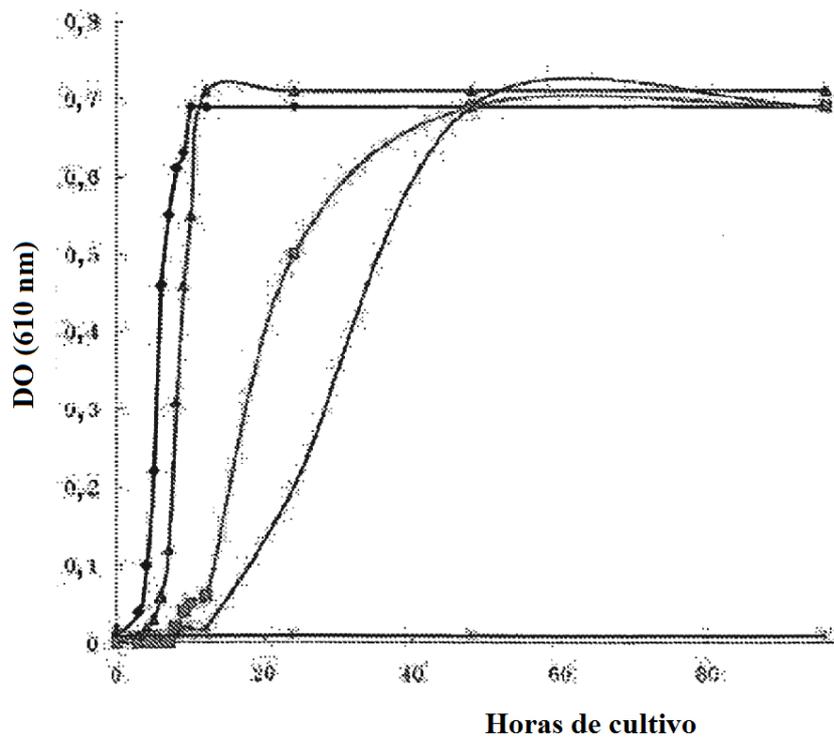


Figura 2

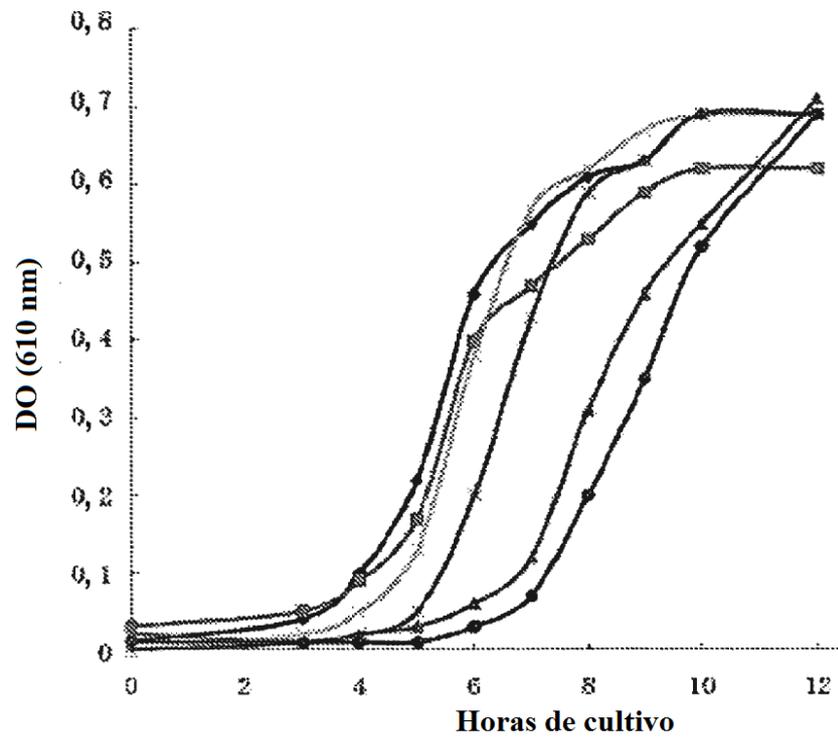


Figura 3

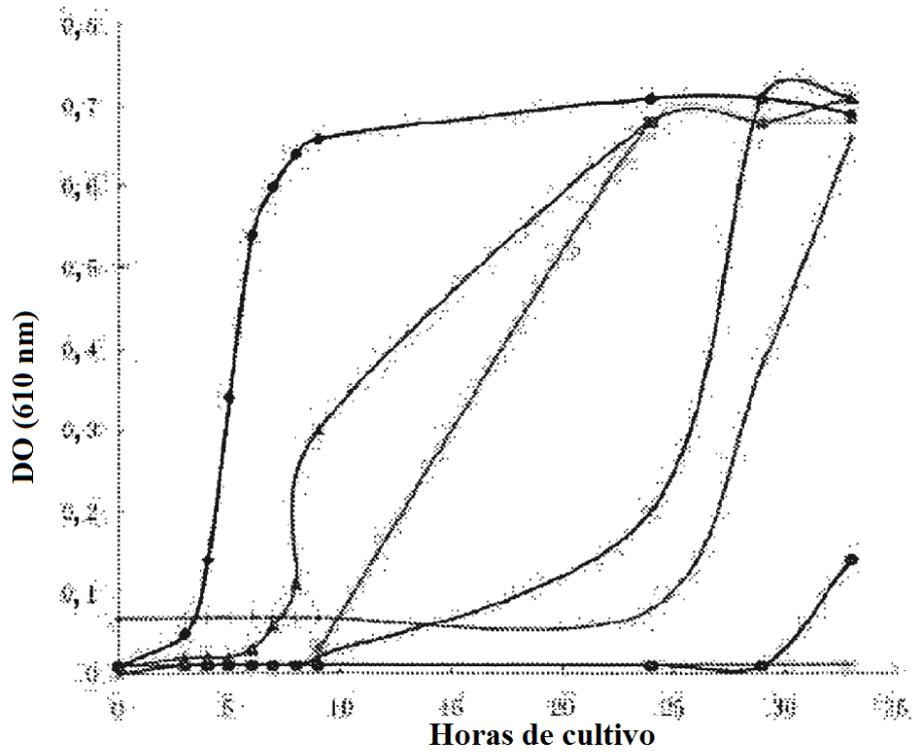


Figura 4

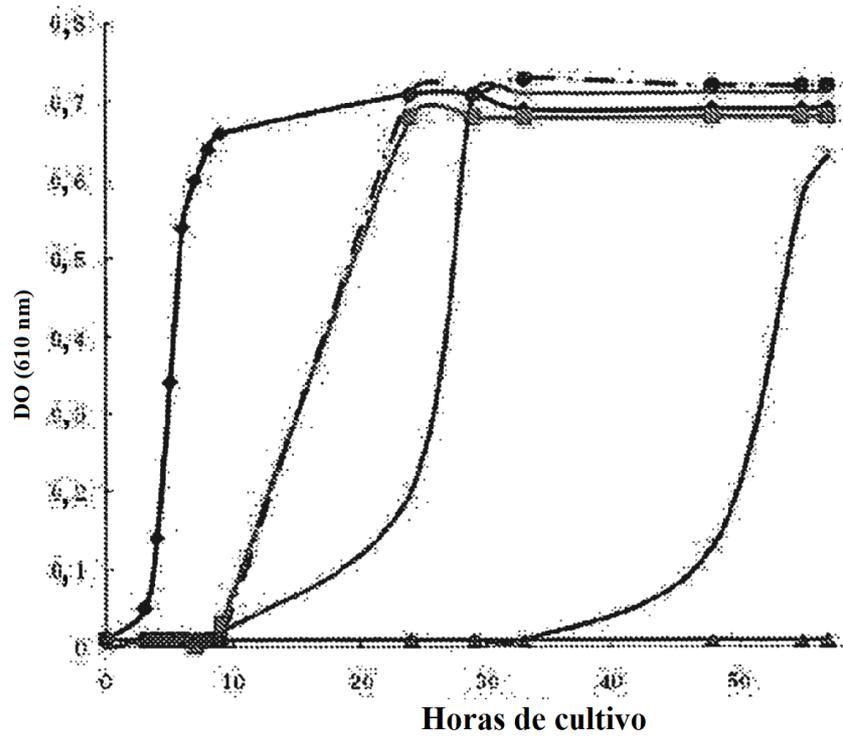


Figura 5