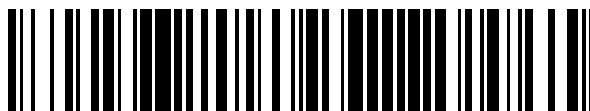


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 457**

51 Int. Cl.:

A01N 59/16	(2006.01)
A01N 37/36	(2006.01)
A01N 25/34	(2006.01)
A01P 1/00	(2006.01)
C09D 5/14	(2006.01)
A61L 2/23	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2010 PCT/US2010/045369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2011 WO11019951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2010 E 10808781 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2464235**

54 Título: **Formulaciones y procedimientos que utilizan un desinfectante anhidro**

30 Prioridad:

12.08.2009 US 233424 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2017

73 Titular/es:

**PURE BIOSCIENCE (100.0%)
1725 Gillespie Way
El Cajon, CA 92020, US**

72 Inventor/es:

**KRALL, MICHAEL L.;
JONTE, DOLANA y
GUMIENNY, RICHARD**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 638 457 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

Formulaciones y procedimientos que utilizan un desinfectante anhidro.

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a la utilización no terapéutica de la forma anhidra de dihidrogenocitrato de plata (SDC) directamente, sin reconstitución en líquido acuoso, para protección antimicrobiana. Más específicamente, la invención se refiere a la utilización directa no terapéutica de SDC en composiciones no acuosas. La invención también se refiere a una composición que comprende SDC para su utilización en la aplicación a una herida de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano sin reconstitución en una disolución acuosa.

Técnica anterior

15 La preparación de disoluciones acuosas de dihidrogenocitrato de plata (SDC) y ácido cítrico se describió en la patente US nº 6.197.814. En este procedimiento, el SDC se genera de manera electrolítica en una disolución de ácido cítrico al 5-25%. Según la patente '814, el desinfectante acuoso resultante puede mezclarse opcionalmente con alcohol y/o un detergente y puede utilizarse sobre superficies expuestas o contaminadas para destruir bacterias, virus, hongos y otros microorganismos. También puede utilizarse para desinfectar heridas y para comportarse como desinfectante en sistemas acuosos, tales como torres de refrigeración, sistemas de agua caliente, sistemas de agua potable, etc.

25 El documento US 2006/254988 describe una composición que comprende citrato de plata a una concentración superior a 4000 ppm, preferentemente en forma de dihidrogenocitrato de plata.

30 La publicación PCT WO2005/041861 y la patente US nº 7.732.486 describen preparar una forma anhidra de la disolución de SDC/ácido cítrico para su facilidad de transporte. Según esta publicación, con el fin de utilizar la forma anhidra como desinfectante, debe reconstituirse para volver a crear los sistemas acuosos descritos en la patente '814. Tal como se indica en la publicación '861 y la patente '486, la forma anhidra puede reconstituirse para proporcionar un desinfectante acuoso totalmente activo.

Se ha descubierto que la reconstitución de esta forma anhidra no es necesaria, y que la propia forma anhidra puede utilizarse en sistemas no acuosos como protector antimicrobiano y desinfectante *in situ*.

35 **Divulgación de la invención**

40 En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación sólida en la que se incluye una cantidad antimicrobiana de una composición anhidra de dihidrogenocitrato de plata y ácido cítrico (composición de ácido cítrico/SDC) en la formulación en la que el porcentaje en peso de la composición anhidra en la formulación es de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 50% en peso, y en la que la formulación sólida se selecciona del grupo que consiste en un revestimiento de dispositivo médico; un plástico; material de fibra de vidrio; tejido tejido o no tejido; un polímero; vinilo; laminado a alta presión; embalaje de papel/cartón; material de construcción; panel de yeso; compuestos de acabado de panel de yeso; baldosa; lechada de baldosas, una combinación con agentes anticoagulantes para proporcionar propiedades antiinfecciosas; una combinación con polvos médicos que van a aplicarse como agente espolvoreante antiinfeccioso antes y después de intervenciones quirúrgicas o aplicación en heridas por traumatismo; una combinación con química en fase sólida covalente para su utilización como descontaminante en la guerra biológica; un sustrato de vendaje; y una combinación con medio de filtro para mitigar el crecimiento microbiano.

50 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar protección antimicrobiana a una superficie, comprendiendo el procedimiento aplicar a dicha superficie una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de una composición anhidra de dihidrogenocitrato de plata (SDC) y ácido cítrico (composición anhidra de ácido cítrico/SDC) sin reconstitución de dicha composición en una disolución acuosa en la que la superficie se selecciona del grupo que consiste en las superficies de plantas; flores ornamentales y cortadas; alfombras; vendajes; y tapicería.

Con el fin de evitar confusiones, el propio SDC/ácido cítrico anhidro se denominará "composición" y una formulación sólida o líquida no acuosa en la que se ha incluido se denominará "formulación".

60 **Modos de poner en práctica la invención**

65 En la publicación PCT WO2005/01861 y la patente US nº 7.732.486 mencionados anteriormente se describe en detalle un procedimiento para obtener composiciones anhidras de SDC/ácido cítrico. En resumen, tal como se da a conocer en los mismos, una disolución acuosa de SDC en presencia de cantidades significativas de ácido cítrico se prepara generalmente según el procedimiento expuesto en la patente US nº 6.197.814, es decir, se genera el SDC aplicando una corriente o bien CC o bien CA a través de electrodos de plata sumergidos en una

disolución de ácido cítrico que contiene, por ejemplo, ácido cítrico a una concentración del orden del 1-25%, generalmente del 5-20% o del 5-10% en peso.

5 Se retira el agua del desinfectante acuoso resultante, preferentemente mediante liofilización de una disolución congelada a vacío produciendo la sublimación del agua. También pueden utilizarse otros medios para retirar agua de una disolución apropiada de SDC/ácido cítrico, tales como secado a vacío, secado por pulverización u otros medios de realizar la retirada del disolvente acuoso siempre que no se destruya el efecto antimicrobiano de la composición de SDC/ácido cítrico.

10 La composición anhidra puede triturarse para proporcionar unos tamaños de partícula adecuados para su aplicación. Puede utilizarse cualquier medio reconocido en la técnica para disgregar y fluidificar sólidos. Los tamaños de partícula típicos oscilan entre 2-500 µm, pero también pueden emplearse tamaños más grandes o más pequeños. Por ejemplo, para utilización médica, las partículas pueden encontrarse en el intervalo de 100-1.000 nm.

15 "Antimicrobiano" incluye protección eficaz frente a hongos, virus, bacterias, arqueas. Por tanto, cualquier agente infeccioso se incluye como agente "microbiano".

20 "Formulaciones no acuosas" se refiere a formulaciones que excluyen eficazmente absolutamente cualquier componente de agua, o que sólo incluyen el 5%-15% agua en peso o menos. No incluyen emulsiones, lociones y similares que presentan cantidades sustanciales de agua, sino que en vez de eso o bien son formulaciones líquidas, en las que no más del 5-15%, preferentemente no más del 1-5% en peso es agua, o bien son materiales sólidos de cualquier tipo. En la publicación PCT WO2006/029213 se describen emulsiones y lociones que contienen SDC/ácido cítrico. Sin embargo, esas formulaciones se preparan directamente a partir de las disoluciones acuosas de SDC/ácido cítrico. La presente invención también incluye procedimientos de preparación de estas composiciones o composiciones similares utilizando la composición anhidra en sí misma.

25 En algunas formas de realización, la composición anhidra o una formulación que la contiene entra en última instancia en contacto con un entorno acuoso; en otras aplicaciones no lo hace. Sin embargo, en cada caso la composición anhidra de SDC/ácido cítrico se emplea sin reconstituirla en primer lugar para proporcionar una disolución acuosa.

30 En aplicaciones ejemplificativas, la composición anhidra se incluye en diversos recubrimientos y materiales de construcción, tales como pinturas u otros recubrimientos o materiales empleados para construir componentes sólidos tales como materiales de encimera incluyendo Formica® y materiales laminados a alta presión, placa de yeso, enlucido y baldosa. La utilización de este material en placa de yeso es especialmente importante para prevenir la formación de moho. La composición anhidra también puede utilizarse directamente en materiales de acondicionamiento tales como papel, cartón, Styrofoam™, plásticos. También puede utilizarse en materiales de calafateo y sellantes así como en tejidos tejidos y no tejidos incluyendo tejidos sintéticos y naturales.

35 Dependiendo de la naturaleza de la aplicación, el porcentaje en peso de la composición anhidra en el producto acabado variará a lo largo de un amplio intervalo de desde aproximadamente el 0,5% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso, normalmente del 1-2% en peso. La composición anhidra puede incorporarse en la fabricación del producto, por ejemplo, mezclando la composición directamente en pintura o barniz o incluyéndola en una preparación de monómeros que van a polimerizarse para proporcionar la formación de polímeros o en los materiales particulados prensados para formar un tablero de fibras. La Composición anhidra de SDC/ácido cítrico es compatible con una amplia variedad de materiales y los expertos en la materia apreciarán cómo incorporar de la mejor manera esta composición eficazmente en sistemas no acuosos.

40 La composición secada de SDC/ácido cítrico de la invención también es útil en el contexto de aplicaciones médicas y farmacéuticas y puede aplicarse como revestimiento seco a vendajes y dispositivos médicos, tales como catéteres o instrumentos quirúrgicos. El SDC/ácido cítrico secos también pueden aplicarse directamente a heridas, especialmente en las que las heridas profundas, heridas internas o infecciones subcutáneas suponen un riesgo. El SDC/ácido cítrico secos pueden combinarse con diversos otros productos farmacéuticos para proporcionar comprimidos, polvos. Otros productos farmacéuticos incluyen antibióticos, agentes anticoagulantes y sistemas efervescentes.

45 Las composiciones anhidras de SDC/ácido cítrico de la invención también son útiles directamente en el tratamiento del agua integrándolas con medios de filtro, y utilizadas en forma sólida en diversos contextos tales como desinfectantes para el inodoro, y también son útiles en agricultura para pulverizar sobre cosechas o bien solas o bien en combinación con otros materiales secos tales como fertilizantes y herbicidas y pesticidas.

Un listado de dichas utilidades es la siguiente:

65 SDC anhidro en combinación con un sustrato aceptable para proporcionar protección antimicrobiana en procedimientos comerciales:

- Plásticos y materiales de fibra de vidrio (sistemas FRP)
- 5 Tejidos tejidos y no tejidos: orgánicos e inorgánicos; hebra filamentosa y monolítica
- Polímeros
- Vinilos
- 10 Pintura: sistemas de recubrimiento protector, de una única parte y de múltiples partes, por ejemplo para prevenir el moho en panel de yeso
- Látex
- 15 Acabados de arquitectura, es decir: Formica®/materiales de encimera y otros laminados a alta presión
- Materiales de calafateo y sellantes adaptables
- 20 Espumas de endurecimiento, termoconformadas y catalizadas
- Embalaje de papel/cartón y revestimientos auxiliares
- 25 Materiales de construcción: panel de yeso y compuestos de acabado de panel de yeso, enlucido, baldosa y lechadas de baldosas
- SDC anhidro para aplicaciones médicas y farmacéuticas:
- En combinación con antibióticos como agente sinergizante/potenciador
 - 30 En combinación con agentes anticoagulantes para proporcionar propiedades antiinfecciosas
 - En combinación con polvos médicos que van a aplicarse como agente espolvoreante antiinfeccioso antes y después de intervenciones quirúrgicas o aplicación en heridas por traumatismo
 - 35 En combinación con química en fase sólida covalente para su utilización como descontaminante en la guerra biológica
 - Incorporado en un sustrato de vendaje
 - 40 Químicas de formación de comprimidos: sistemas efervescentes y no efervescentes utilizando otros compuestos activos y excipientes
 - Sistemas de administración de supositorios semisólidos y de gel
 - 45 Revestimiento de dispositivos médicos
 - Tratamiento curativo/paliativo de infecciones subcutáneas e internas más profundas
- Tratamiento del agua:
- 50 En combinación con resinas de tratamiento del agua
- En combinación con medios de filtro para mitigar el crecimiento microbiano
- 55 Introducido en sistemas de gestión de fluidos para la mitigación de la formación de biopelícula
- Acuicultura
- Agricultura:
- 60 Tratamiento sistemático para patógenos de plantas utilizando diversas metodologías de liberación en el tiempo
- Moderador del pH del suelo
- 65 Desinfectante seco para aclarado antes y después de la cosecha

Dosificación unitaria en comprimidos para equipos de procesamiento

Conservante para flores ornamentales y cortadas en dosis unitaria

5

Mercado general comercial:

Producto de lavado doméstico de frutas y verduras en forma de comprimido/granulado formado en seco

10

Desinfectante doméstico de superficies duras en dosis unitaria en comprimido

Desinfectante para el lavabo

15

Sistemas desinfectantes para alfombras y tapicería en dosis unitaria

Los siguientes ejemplos son proporcionados para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

20

Preparación de panel de yeso antimicrobiano

Se prepara panel de yeso antimicrobiano incorporando dihidroxicloruro de plata (SDC) en el núcleo de yeso, en o sobre el revestimiento de papel, o tanto en el núcleo de yeso como en el revestimiento de papel del panel de yeso. El panel de yeso que contiene SDC resiste el crecimiento de microbio, en particular hongos, en comparación con un panel de yeso convencional.

25

Se prepara un panel de yeso antimicrobiano que contiene SDC en el núcleo de yeso añadiendo SDC sólido a una suspensión que contiene yeso en polvo, agua, pulpa de papel, almidón y/o agentes de control del endurecimiento, en una cantidad suficiente para mostrar eficacia frente a microbios. Se intercala la suspensión de yeso resultante entre dos láminas de papel base kraft, denominadas caras de papel delantera y trasera. Se hace pasar el papel con la suspensión entre medias a través de un conjunto de rodillos para aplanarlo y suavizarlo, se conforman los bordes, y se corta el panel de yeso al tamaño deseado y se seca.

30

Se prepara un panel de yeso antimicrobiano que contiene SDC en el revestimiento de papel pulverizando una o ambas de las caras de papel delantera y trasera con una disolución de SDC en un disolvente apropiado antes de secar el panel de yeso cortado. Alternativamente, se aplica SDC como recubrimiento sobre uno o ambos lados del revestimiento de papel antes de poner el papel en contacto con la suspensión de yeso.

35

Ejemplo 2

40

Preparación de papel antimicrobiano

Se mezcla una suspensión de fibras que forman papel preparada según un procedimiento de deposición en húmedo con una carga de silicato de aluminio o dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente el 1% - 10% en partes en peso de fibra. Se agita la mezcla de manera constante con la adición de pasta de almidón como compuesto de apresto. Se prepara un agente aglutinante entre fibras añadiendo SDC sólido a poli(acrilamida de látex o poli(acetato de vinilo), como masa fundida o como disolución en un disolvente compatible, y mezclando para incorporar el SDC dentro de la matriz polimérica. Se añade la mezcla de agente aglutinante al material de pulpa y se mezcla, y se vierte la mezcla sobre un tamiz de alambre, se elimina el agua, se seca y se trata en calandria para obtener un acabado suave.

45

50

Ejemplo 3

55

Preparación de lechada antimicrobiana

Se mezcla dihidroxicloruro de plata (SDC) con un compuesto de lechada seco convencional en una cantidad suficiente para mostrar eficacia frente a microbios.

60

Se mezcla la mezcla seca con agua según instrucciones del envase y se cuele en para proporcionar piezas redondas de 1-2 pulgadas de diámetro para las pruebas. Las muestras que contienen SDC resisten *Aspergillus niger* (moho negro doméstico) en comparación con muestras de control que carecen de SDC cuando se exponen a condiciones de ducha doméstica simulada.

Ejemplo 4

Preparación de laminado a alta presión antimicrobiano

- 5 Se mezcla SDC en una formulación de melamina convencional, incluyendo materiales de refuerzo cerámicos y pigmentos, en una cantidad suficiente para mostrar eficacia frente a microbios. Se extiende la mezcla de melamina sobre papel kraft y se seca. Se prensan las capas de melamina que contienen SDC entre sí utilizando equipos de calentamiento y prensado convencionales para producir un material laminado a alta presión.
- 10 El material laminado que contiene SDC resiste el crecimiento de microbios, incluyendo bacterias y hongos, en comparación con laminados tradicionales.

Ejemplo 5

15 Preparación de catéteres revestidos con producto antimicrobiano

- Se prepara una composición de revestimiento antimicrobiano mezclando dihidrogenocitrato de plata (SDC) finamente triturado con una dispersión en hexano de resina de silicona vulcanizada a temperatura ambiente (RTV). Se limpia la superficie del catéter que va a revestirse y se reviste por inmersión el artículo sumergiéndolo en la mezcla que contiene SDC durante varios minutos. Se sumerge el catéter en la disolución de 1 a 3 veces, hasta que se alcanza el grosor deseado del revestimiento. Se deja que el artículo se seque entre revestimientos y después se seca adicionalmente a temperatura elevada.
- 20

- 25 El catéter tratado resiste el crecimiento de microbios indeseables en comparación con un control no tratado cuando se incuba a 37°C durante de 24 a 48 horas con cultivos de inóculo de bacterias de prueba, tales como *E. coli* (por ejemplo, aislado clínico a partir de UTI).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación sólida en la que se incluye una cantidad antimicrobiana de una composición anhidra de dihidrogenocitrato de plata y ácido cítrico (composición de ácido cítrico/SDC) en la formulación en la que el porcentaje en peso de la composición anhidra en la formulación es de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 50% en peso, y en la que la formulación sólida se selecciona de entre el grupo que consiste en un revestimiento de dispositivo médico; un plástico; material de fibra de vidrio; tejido no tejido o tejido; un polímero; vinilo; laminado a alta presión; embalaje de papel/cartón; material de construcción; panel de yeso; compuestos de acabado de panel de yeso; baldosa; lechada de baldosas, una combinación con agentes anticoagulantes para proporcionar unas propiedades antiinfecciosas; una combinación con polvos médicos que van a aplicarse como agente espolvoreante antiinfeccioso para intervenciones pre- y posquirúrgicas o aplicación en heridas por traumatismo; una combinación con química en fase sólida covalente para su utilización como descontaminante de guerra biológica; un sustrato de vendaje; y una combinación con medio de filtro para mitigar el crecimiento microbiano.
- 10 2. Formulación sólida según la reivindicación 1, en la que dicha composición anhidra de ácido cítrico/SDC está en forma de micropartículas.
- 15 3. Formulación sólida según la reivindicación 2, en la que las micropartículas presentan unos diámetros medios de 2-500 µm.
- 20 4. Formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido cítrico en dicha composición anhidra de ácido cítrico/SDC está en un exceso molar de por lo menos 5 veces del SDC.
- 25 5. Formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha formulación sólida es un material de construcción, un polímero sólido, un producto de papel o un plástico.
- 30 6. Procedimiento para proporcionar protección antimicrobiana a una superficie, comprendiendo dicho procedimiento aplicar a dicha superficie una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de una composición anhidra de dihidrogenocitrato de plata (SDC) y ácido cítrico (composición anhidra de ácido cítrico/SDC) sin reconstitución de dicha composición en una disolución acuosa en el que la superficie se selecciona de entre el grupo que consiste en las superficies de plantas; flores ornamentales y cortadas; alfombras; vendajes; y tapicería.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el ácido cítrico en dicha composición anhidra de ácido cítrico/SDC está en un exceso molar de por lo menos 5 veces del SDC.
- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, en el que dicha composición anhidra de ácido cítrico/SDC está en forma de micropartículas.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que las micropartículas presentan unos diámetros medios de 2-500 µm.
- 50 10. Composición anhidra de dihidrogenocitrato de plata y ácido cítrico (composición de ácido cítrico/SDC) para su utilización en la aplicación a una herida de una cantidad eficaz antimicrobiana de dicha composición sin reconstitución de dicha composición en una disolución acuosa.
- 55 11. Procedimiento para proporcionar protección antimicrobiana a una formulación, comprendiendo dicho procedimiento incluir en dicha formulación una cantidad eficaz antimicrobiana de una composición anhidra de SDC y ácido cítrico sin reconstitución de dicha composición en el que la formulación sólida se selecciona de entre el grupo que consiste en un revestimiento de dispositivo médico; un plástico; material de fibra de vidrio; tejido no tejido o tejido; un polímero; vinilo; laminado a alta presión; pintura; látex; acabados de arquitectura; materiales de calafateo; sellantes adaptables; espumas de endurecimiento; embalaje de papel/cartón; revestimientos cementosos; panel de yeso; compuestos de acabado de panel de yeso; baldosa; lechada de baldosas, una combinación con agentes anticoagulantes para proporcionar unas propiedades antiinfecciosas; una combinación con polvos médicos que van a aplicarse como un agente espolvoreante antiinfeccioso para intervenciones pre- y posquirúrgicas o aplicación en heridas por traumatismo; una combinación con química en fase sólida covalente para su utilización como descontaminante de guerra biológica; un sustrato de vendaje; y una combinación con medio de filtro para mitigar el crecimiento microbiano.
- 60