

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 575**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 33/38	(2006.01)
A61K 36/886	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2012 PCT/US2012/036384**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012 WO12151438**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012 E 12721109 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2704729**

54 Título: **Composición antimicrobiana de plata y acemanano para el tratamiento de heridas o lesiones o quemaduras**

30 Prioridad:

05.05.2011 US 201113101724

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

28.05.2018

73 Titular/es:

**CELACARE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
1431 Greenway Drive, Suite 800
Irving, TX 75038 , US**

72 Inventor/es:

**YATES, KENNETH, M.;
PROCTOR, CELIA, A. y
ATCHLEY, DAN, H.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 669 575 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

Composición antimicrobiana de plata y acemanano para el tratamiento de heridas o lesiones o quemaduras

Antecedentes

5 Un aspecto de la presente invención se relaciona con una composición terapéutica de hidrogel, donde una forma estabilizada de una sal compleja antimicrobiana de plata es incorporada y estabilizada adicionalmente dentro de una matriz de diferentes polímeros y otros excipientes para formar un vendaje antimicrobiano, con propiedades de alivio del dolor y curación óptima y acelerada de heridas, mediante la creación de un entorno fisiológico dinámico adecuado para el tratamiento de quemaduras y heridas/lesiones.

10 Las bacterias, hongos y virus presentan significativos desafíos para la curación de heridas, y aumentan la morbilidad y mortalidad. Las complicaciones subsiguientes de las heridas pueden variar desde el retardo en la curación, hasta infecciones locales y diseminadas, y posible muerte. El tratamiento de heridas/lesiones tales como, pero no limitadas a, quemaduras de segundo y tercer grado, úlceras por presión, úlceras por diabetes, heridas quirúrgicas y diferentes abrasiones de la piel, puede ser difícil en parte debido a posibles infecciones por microorganismos; y el aumento en la incidencia de superinfecciones y microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

15 Las heridas infectadas interrumpen las tres fases principales en la curación de heridas, prolongando la fase inflamatoria inicial, que ordinariamente tarda de uno a cinco días. Una vez se prolongan la segunda fase, conocida como la fase proliferativa que tarda generalmente de tres a cuatro semanas, y la fase final de epitelialización y remodelación del tejido, no puede seguir la continuación normal de curación de la herida.

20 Los agentes antimicrobianos quimioterapéuticos actuales han sido usados por muchos años de modo tópico y sistémico, para el tratamiento y prevención de infecciones en heridas. La terapia de elección actual para infecciones en las heridas es el uso de antimicrobianos sistémicos. El uso sistémico de antimicrobianos crea varios problemas potenciales, incluyendo efectos laterales y pobre disponibilidad biológica para el sitio de la herida. Esta aproximación es también un problema con el aumento en la incidencia de superinfecciones con organismos tales como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, y *Candida* así como resistencia a los fármacos microbianos que conduce a dificultad en el tratamiento de infecciones, tal como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a metilicina) y enterococcus resistente a vancomicina (VRE).

30 El uso de vendajes tópicos antimicrobianos para heridas se ha tornado de manera significativa más importante durante la última década, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, tales como adultos mayores y pacientes con diabetes, VIH, quemaduras y aquellos que tienen heridas quirúrgicas. Estos pacientes están en elevado riesgo de infecciones crónicas de heridas, con tiempos prolongados de curación, debido a la presencia de bacterias a más de 10^5 a 10^6 unidades formadoras de colonia/g. Esta carga de bacterias prolonga la fase inflamatoria de la curación de heridas e inhibe la fase proliferativa, debido al aumento de los niveles de proteasa. En consecuencia, la tercera fase de curación de heridas, la epitelialización y fase de remodelación de tejidos, no pueden progresar si las fases iniciales no avanzan de manera apropiada.

35 Uno de los problemas potenciales que se enfrentan con heridas crónicas es la prolongación de la fase inicial o inflamatoria, debida a infección como se describió anteriormente. El crecimiento de bacterias puede conducir también a cambios en la demanda metabólica, con aumento en los niveles de enzimas proteasas. Este problema es especialmente pronunciado en heridas por diabetes, donde ya están presentes funciones metabólicas anormales. Adicionalmente, el aumento en los niveles de glucosa extracelular en heridas por diabetes, suministra un excelente medio de crecimiento para organismos. Como se mencionó anteriormente, las densidades de carga biológica de microorganismos, mayores a 10^5 - 10^6 unidades formadoras a colonia/g son consideradas un umbral para retardo en la curación de heridas y patología. Estas heridas tienen un aumento en la exudación, olor, dolor y cambio en el color y textura del tejido de la herida. Incluso en la ausencia de estos signos, debería considerarse la infección si una herida falla en curar de una manera oportuna. El retardo en la curación de heridas puede deberse también a incompetencia inmune o circulación deficiente, que no es rara en adultos mayores. Las heridas tales como úlceras por estasis venosa y úlceras decubitales son excelentes ejemplos de estos tipos de heridas.

40 Debido a un incremento en las infecciones adquiridas en un hospital con bacterias y hongos altamente resistentes a varios fármacos, las heridas quirúrgicas están también en riesgo de infección que puede conducir a dehiscencia o serios retardos en la curación.

45 Otra carga para la salud vista mundialmente, que afecta primariamente niños y adultos jóvenes saludables, son las quemaduras. La American Burn Association reportó que se trataron 450.000 por quemaduras en departamentos de emergencia de hospitales, centros médicos para pacientes externos de hospitales, centros para cuidado de urgencias ambulatorias o consultorios médicos privados. Las quemaduras por calor y escaldaduras son la fuente

primaria de daños que ocurren en casa, con niños pequeños en el máximo riesgo. Las quemaduras son clasificadas como daños de primero, segundo o tercer grado, con base en la profundidad del daño, siendo la quemadura de tercer grado la más severa y dando como resultado una herida de grosor completo, es decir que se extiende dentro de la dermis o tejido subcutáneo. Dependiendo de la severidad de la quemadura, el individuo es susceptible a infección. Independientemente de la severidad, la herida es dolorosa. En el sitio de la quemadura se liberan agentes inflamatorios, que causan hinchazón y dolor en el sitio del daño. Como se mencionó anteriormente, las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias son un problema y retardan la curación de la herida o causan consecuencias más serias, posiblemente la muerte. Los organismos que más comúnmente infectan las heridas por quemaduras son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo A, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Candida*. Cada uno de estos organismos tiene el potencial para desarrollar resistencia a varios fármacos y el potencial para ser un peligro para la vida.

Las infecciones cutáneas virales pueden crear lesiones dolorosas en la piel, cuya curación es difícil o toma un tiempo prolongado. No es raro que pacientes inmunosuprimidos con VIH experimenten lesiones en la piel, de infecciones virales. El virus es más común que afecta estos pacientes es el virus *Herpes simplex* (VHS). El virus de *Varicella zoster/ Herpes zoster* (varicela/herpes) es también un problema en pacientes de VIH, pero puede afectar también adultos mayores, así como otros individuos inmunocomprometidos. *Herpes labialis* (herpes labial) causado también por VHS es también una infección cutánea viral común, que crea lesiones dolorosas en la unión muco-cutánea asociada con los labios. Estas lesiones ocurren en todos los grupos de edad, pero especialmente con individuos bajo tensión e inmunocompetencia reducida. Muchos otros virus pueden impactar la piel y causar diferentes tipos de lesiones, tales como virus de papiloma humano (VPH), virus de la viruela y citomegalovirus (CMV).

Se han utilizado múltiples aproximaciones terapéuticas para tratar los problemas de curación asociados con infecciones y quemaduras en heridas. Ahora se acepta ampliamente que la curación de una herida húmeda es crítica para la curación apropiada y aceleración del proceso. Las combinaciones de vendajes primarios, tales como hidrogeles, o el uso de diferentes vendajes antimicrobianos han sido empleados para ayudar a solucionar estos problemas. Los antibióticos tópicos más comúnmente usados son mupirocina, clindamicina, eritromicina, gentamicina y la combinación de bacitracina, neomicina, y sulfato de polimixina B. Estos productos tienen limitaciones relacionadas con la resistencia a varios fármacos, así como sus formulaciones tienen el potencial de retardar la curación. Tolnaftato, nistatina y anfotericina B han sido usados comúnmente como antifúngicos tópicos. Estos agentes tienen también el potencial para retardar la curación o demostrar eventos adversos. El ungüento aciclovir es el fármaco tópico más común para tratar VHS; sin embargo, como un ungüento, no suministra condiciones en la herida para la óptima curación. Adicionalmente, el aumento de la resistencia al aciclovir es un problema creciente. Otros productos antivirales tópicos utilizados, tales como crema de penciclovir y crema de docosanol, han mostrado problemas similares respecto a su impacto sobre el entorno de la herida, teniendo poco o ningún efecto en los tiempos de curación, diferentes a su efecto antimicrobiano.

Se recomiendan múltiples aproximaciones para el tratamiento, dependiendo de la extensión y severidad de las quemaduras. La crema de sulfadiazina de plata al uno por ciento es el tratamiento antimicrobiano tópico más comúnmente usado para quemaduras. Una limitación de este producto es su base hidrófoba, que presenta como un problema significativo el retiro desde el sitio del daño, antes de colocar un nuevo vendaje. El retiro puede dar como resultado un dolor significativo para el paciente. Otro tratamiento de elección corriente, mafenida tiene como limitación la alteración del balance ácido-base de la herida, impactando de manera negativa la velocidad de curación. Se han introducido productos más nuevos que contienen plata; tales como un producto de hidrogel sintético de microrred, que intenta manejar algunos de los problemas asociados de productos a base de emulsión semisólida (cremas).

El propósito de la presente invención es tener impacto en una quemadura o herida/lesión, disminuyendo la carga biológica, dolor, tiempo de curación, morbilidad y mortalidad.

Sumario

El diseño de un aspecto de la presente invención trata los problemas actuales que existen con los productos disponibles en el presente. Combina potentes agentes antimicrobianos que ofrecen oportunidades limitadas para el desarrollo de resistencia de microorganismos, con otros constituyentes clave fisiológicamente aceptables que: a) tratan y/o previenen cargas biológicas en las heridas b) ayudan a mantener un entorno apropiado en la herida, bien sea recibiendo o entregando humedad, mejorando de ese modo la función inmune y acelerando así la curación, y c) ayudan en el manejo del dolor para suministrar una comodidad mejorada al paciente.

Por ello, es una realización de la invención, suministrar una composición tópica antimicrobiana para quemaduras y heridas, que tenga actividad de amplio espectro contra infecciones por bacterias, protozoos, hongos y virus, que dan como resultado o resultan de una lesión/herida.

Es una segunda realización de esta invención suministrar una composición tópica terapéutica que tenga actividad antimicrobiana de amplio espectro más potente, que las sales de plata solas.

Es una tercera realización de esta invención suministrar una composición terapéutica que cree un entorno fisiológico para la curación óptima y/o acelerada de heridas/lesiones, incluyendo quemaduras.

- 5 Es una cuarta realización de esta invención suministrar una composición terapéutica que aliviará el dolor, cuando sea aplicada a una herida/lesión, incluyendo quemaduras.

Es una quinta realización de esta invención suministrar una composición terapéutica que pueda funcionar como un vendaje para herida/lesión, que pueda entregar o recibir humedad para mantener un balance apropiado de humedad para la curación fisiológica de la herida/lesión, incluyendo quemaduras.

10 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Un aspecto de la invención actual comprende una composición acuosa terapéutica antimicrobiana, que comprende (a) una sal de plata, y (b) acemanano; en la que la sal de plata es anhidra con menos de 10 % de agua retenida o hidratada con más de 10 % de agua retenida, en la que la sal de plata está estabilizada, y en la que la sal de plata tiene una concentración de plata iónica en el intervalo de 0,01-1.000 ppm. Puede contener también espesante polimérico soluble en agua no iónico, hidratantes y humectantes, estabilizantes, protectores de la piel, y alantoína para sus variadas propiedades de curación de heridas.

Una sal de plata sirve como el agente antimicrobiano primario en la composición. Es bien aceptado que es la forma iónica de la plata, la que es antimicrobiana. El principio del mecanismo de acción resulta de la unión de plata iónica a las proteínas microbianas, causando cambios estructurales en las paredes de la célula y en las membranas intracelular y nuclear. Adicionalmente, se ha mostrado que la plata se une al ADN y ARN, desnatura nucleótidos y de ese modo inhibe la replicación. Las sales de plata usadas en la presente invención pueden estar en la forma hidratada o anhidra. Como se usa aquí, el término "anhidro" indica esencialmente libre de agua, es decir menos de 10 % de agua retenida. El término no indica totalmente libre de agua. Como se usa aquí, el término "hidratada" indicaría que contiene agua en más de 10 % e incluiría un concentrado. Los ejemplos de sales de plata que podrían ser usadas en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, nitrato de plata, dihidrogenocitrato de plata, citrato de plata, cloruro de plata, benzoato de plata, acetato de plata, galacturonato de plata, y glucuronato de plata. La concentración de plata iónica como una sal formulada en la primera realización de la presente invención puede variar de 0,01 ppm a 1.000 ppm, una segunda realización con una concentración de 1-100 ppm y una tercera realización con una concentración de 5-50 ppm. Estas concentraciones de plata iónica en una formulación tópica no son consideradas tóxicas. Se ha demostrado y es notable que cuando se aplicó por cuatro semanas un vendaje para herida que contenía 85 mg 100 cm⁻¹ de plata iónica, a la piel de pacientes con úlcera crónica, los niveles sistémicos de plata en la sangre no fueron significativamente diferentes de los controles.

El gel de mucílago claro interior de *Aloe vera*, denominado como gel de *Aloe vera*, ha sido usado por siglos para tratar y manejar heridas. El gel de *Aloe vera* es separado de la corteza de la planta de Aloe fileteando una hoja de aloe, separando el gel interior de la corteza exterior de la hoja y separándolo de la savia amarilla contenida dentro de la corteza. El gel interior es entonces homogeneizado y está disponible para uso o procesamiento adicional, bien sea como un concentrado, mediante retiro del agua o procesamiento más extenso, para crear un extracto. El gel de *Aloe vera* contiene una variedad de sustancias químicas con un carbohidrato complejo de gran peso molecular, identificado con y al que se ha dado el nombre aceptado por Estados Unidos, de acemanano. Fundamentalmente, el acemanano, el polímero de carbohidrato de alto peso molecular del gel puede ser separado bien sea mediante precipitación con alcohol, purificación en columna o ultrafiltración. El gel de *Aloe vera* y su extracto principal incluyendo acemanano, proceso para la preparación y sus usos han sido descritos en los documentos de patente de Estados Unidos números 4.735.935, 4.851.224, 4.957.907, 4.959.214, 4.917.890, 4.966.892, 5.106.616, 5.118.673, 5.308.838, 5.441.943, 5.703.060, 5.760.102 y 5.902.796. El contenido total de cada documento de patente es incorporado aquí como referencia. Se han atribuido múltiples propiedades a éste compuesto, pero la más predominante ha sido su función de inmunomodulación. Incluida como parte de la propiedad de inmunomodulación, está la habilidad para estimular la liberación de factores primarios de crecimiento, necesarios para la curación óptima y acelerada de heridas. También hay alguna evidencia de que el acemanano puede interferir con la adherencia de bacterias a las células epiteliales. En adición a sus actividades de inmunomodulación, se ha mostrado también que tiene propiedades antiinflamatorias y que ayuda en el control del dolor. Se comparó una crema de *Aloe vera* con sulfadiazina de plata en pacientes con quemadura de segundo grado, y se demostró mejora significativa en los tiempos de reepitelialización, comparados con sulfadiazina de plata. El uso de un gel de acemanano de extracto de aloe, como un componente de la presente invención suministra múltiples atributos para la curación acelerada, control de la inflamación y el dolor. No se ha probado que el gel de Aloe vera o su extracto, mananos acetilados a granel a partir de Aloe vera (acemanano), sean tóxicos o causen reacciones alérgicas en las concentraciones usadas en la presente invención, y cualquiera de estos

productos sería adecuado para el uso. En la presente invención se utilizó una forma anhidra de extracto de gel de Aloe vera. La concentración de acemanano en el extracto anhidro de gel de Aloe vera en la primera realización de la presente invención puede variar de 0,01-1,0 % p/p, en la segunda realización de 0,05-0,3 % p/p, y una tercera realización de 0,075-0,2 % p/p.

5 Los compuestos de ácido tetra acético pueden ser usados en la presente invención como un estabilizante para la sal de plata. Los compuestos de ácido tetra acético que forman quelatos incluyen, pero no están limitados a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilen glicol tetraacético (EGTA), y ácido 1,2-bis(o-aminofenoxi) etano-N,N,N',N'-tetraacético (BAPTA). La exposición tópica a EDTA disódico por 4 horas en una prueba de parche humano no mostró reactividad, así que es un excelente estabilizante para productos tópicos. Adicionalmente, se ha
10 mostrado que EDTA en conjunto con una sal de plata, más específicamente nitrato de plata, aumenta de manera significativa la acción antibacteriana de la plata. La concentración de edetato disódico en la primera realización de la presente invención puede variar de 0,01-5,0 % p/p, en una segunda realización de 0,1-2,5 % p/p, y en una tercera realización de 0,25-1,0 % p/p.

15 Un segundo estabilizante y agente de dispersión que puede ser incluido en la composición es polivinilpirrolidona (PVP). La PVP ha sido usada como un agente de dispersión para gel, concentrados de gel y extractos de gel de Aloe vera, así como para productos de matriz antimicrobiana de sal de plata. La concentración de PVP en la primera realización de la presente invención puede variar de 0,1-5,0 % p/p, en una segunda realización de 0,5-2,5 % p/p, y en una tercera realización de 1,0-2,0 % p/p.

20 Los polisorbatos son ésteres de sorbitano, también conocidos como Tweens, sirven como tensioactivos no iónicos. Estos grupos de compuestos conocidos como derivados de polioxietileno son ésteres de ácidos grasos de sorbitol copolimerizados con óxido de etileno. Se ha demostrado que el polisorbato 80 aumenta la permeabilidad celular de *Pseudomonas aeruginosa*, aumentando la fuga celular. Sin embargo, no se tuvo impacto sobre la rata de crecimiento de la bacteria. Los tensioactivos de polisorbato son usados actualmente con múltiples fármacos antimicrobianos, para incrementar su actividad farmacológica. En la presente invención, el polisorbato puede ser
25 usado como un tensioactivo y potenciador de la permeabilidad de la membrana microbiana. Los compuestos de polisorbato que pueden ser elegidos y usados para la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ésteres de laurato; ésteres de palmitato; mezcla de ésteres de estearato y palmitato y ésteres de oleato. La concentración de polisorbato en la primera realización de la presente invención puede variar de 0,01-0,2 % p/p, en la segunda realización de 0,05-0,175 % p/p, y un tercera realización de 0,075-0,125 % p/p.

30 La alantoína, (2,5-dioxo-4-imidazolidinil) urea, es el diureido de ácido glioxílico. La alantoína ha sido usada en preparaciones para la curación de heridas por muchos años, y ha sido aprobada como un protector de la piel por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos. Actualmente es considerada segura para el uso como un agente para la curación de heridas orales y adicionalmente tiene un uso reportado en el tratamiento de quemaduras, como la sal de plata. La concentración de alantoína en la primera realización de la presente
35 invención puede variar de 0,0001-2,0 % p/p, en una segunda realización de 0,1-1,5 % p/p, y en un tercera realización de 0,5-1,0 % p/p.

Los humectantes son sustancias higroscópicas que tiene la habilidad de absorber o entregar humedad a una herida. Si una herida está seca, una sustancia humectante absorberá humedad del entorno y ayudará a mantener húmedo el entorno de la herida, para curación más óptima. Si una herida está produciendo más fluido seroso,
40 entonces las sustancias humectantes pueden ayudar en la absorción del fluido extra, ayudando a mantener un entorno de la herida más apropiado. La invención presente utiliza tres humectantes diferentes en la composición; propilen glicol, pantenol y glicerina. Adicionalmente a tener propiedades humectantes e hidratantes, el pantenol es un precursor de vitamina B5, ácido pantoténico, y es esencial para la síntesis de factor de crecimiento de queratinocitos y proliferación de fibroblastos, críticos para la curación óptima y acelerada de las heridas. La
45 glicerina o glicerol es el humectante principal de la presente invención. La glicerina es muy higroscópica, haciéndola ideal en la absorción o entrega de humedad. Los humectantes, como parte de las composiciones, separan la presente invención de la técnica actual para vendajes de hidrogel. La concentración de propilen glicol en la primera realización de la presente invención puede variar de 0,01-1,0 % p/p, en una segunda realización de 0,05-0,5 % p/p, y en una tercera realización de 0,15-0,3 % p/p. La concentración de pantenol en la primera
50 realización de la presente invención puede variar de 0,1-3,0 % p/p, en una segunda realización de 0,5-2,0 % p/p, y en una tercera realización de 0,75-1,5 % p/p. La concentración de glicerina en la primera realización de la presente invención puede variar de 1-25 % p/p, una segunda realización de 5-20 % p/p, y un tercera realización de 10-15 % p/p.

55 Los polímeros no iónicos solubles en agua han sido usados por muchos años como componentes de productos terapéuticos como aglutinantes, estabilizantes, agentes de suspensión y espesantes. Generalmente estos polímeros son no irritantes y no alergénicos. Los ejemplos de estos polímeros que son aceptables para uso en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, etilcelulosa, o sus derivados. La concentración en la primera realización de la presente invención puede variar de 0,01-5,0 % p/p, en una segunda realización de 0,25-2,5 % p/p, y en una tercera realización de 0,5-1,5 % p/p.

5 Un agente de amortiguación es utilizado en la presente invención para lograr un pH apropiado, para la óptima curación de la herida. Los amortiguadores adecuados para el uso incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de sodio (NaOH), trietanolamina y trometamina. El pH deseado en la primera realización de la presente invención puede variar de 4-7,4.

10 Los ejemplos de composiciones que siguen fueron compuestos mediante adición de ingredientes, excepto glicerina, a agua grado farmacéutico (agua purificada USP) una temperatura de 35 a 500 C y mezclando usando un mezclador rotativo a velocidades de 400 a 1.500 rpm, para permitir la agitación suficiente para solubilizar y dispersar los ingredientes. Dependiendo del volumen y mezclador usados, las velocidades del mezclador pueden variar. El tiempo total para la mezcla apropiada varió dependiendo de los materiales seleccionados, para permitir la solubilización y dispersión de los ingredientes, pero en general, la mezcla fue llevada a cabo por hasta 4 horas. El último paso en el proceso de formulación fue la adición de glicerina mientras se enfriaba, mezclando por 30 minutos para llegar a la composición final de hidrogel terapéutica antimicrobiana. Los ingredientes están comercialmente disponibles.

Ejemplo 1

Se compuso una realización de la presente invención, como se describe, para determinar la compatibilidad de los materiales y el intervalo de uso del material.

20 Sal de citrato de plata 1,5 ppm, Aloe vera acemanano 0,15 % p/p, hidroxietilcelulosa 1 % p/p, polivinilpirrolidona 1,5 % p/p, EDTA disódico 0,5 % p/p, DL-pantenol 1 % p/p, propilen glicol 0,2 % p/p, glicerina 15 % p/p, agua purificada 79,6 %, tamponada con hidróxido de sodio 0,1 M a pH 6,5.

Ejemplo 2

25 Se compuso una realización de la presente invención, como se describe, para determinar la compatibilidad de los materiales y el intervalo de uso del material.

Sal de citrato de plata 15 ppm, Aloe vera acemanano 0,15 % p/p, hidroxietilcelulosa 1,0 % p/p, polivinilpirrolidona 1,5 % p/p, EDTA disódico 0,5 % p/p, alantoína 0,6 % p/p, DL-pantenol 1,0 % p/p, propilen glicol 0,2 % p/p, polisorbato 0,1 % p/p, glicerina 12 % p/p, agua purificada 69,9 % p/p, tamponada con trietanolamina 0,1 M a pH 6,15.

30 Ejemplo 3

Se compuso una realización de la presente invención, como se describe, para determinar la compatibilidad de los materiales y el intervalo de uso del material.

35 Sal de citrato de plata 36 ppm, Aloe vera acemanano 0,15 % p/p, carboximetilcelulosa 1,75 % p/p, polivinilpirrolidona 1,5 % p/p, EDTA disódico 0,5 % p/p, alantoína 0,6 % p/p, DL-pantenol 1 % p/p, propilen glicol 0,2 % p/p, glicerina 15 % p/p, agua purificada 53,3 %, tamponada con trietanolamina 0,1M a pH 5,7.

Ejemplo 4

Se compuso una realización de la presente invención, como se describe, para determinar la compatibilidad de los materiales y el intervalo de uso del material.

40 Sal de citrato de plata 50 ppm, Aloe vera acemanano 0,15 % p/p, hidroxietilcelulosa 1,0 % p/p, polivinilpirrolidona 3,0 % p/p, EDTA disódico 0,6 % p/p, alantoína 1,5 % p/p, DL-pantenol 1,0 % p/p, propilen glicol 0,2 % p/p, glicerina 15 % p/p, agua purificada 35,4 % p/p, tamponada con trietanolamina 0,1 M a pH 5,8.

Ejemplo 5

Se compuso una realización de la presente invención, como se describe, para determinar la compatibilidad de los materiales y el intervalo de uso del material.

45 Sal de citrato de plata 75 ppm, Aloe vera acemanano 0,15 % p/p, hidroxietilcelulosa 1,0 % p/p, polivinilpirrolidona 1,5 % p/p, EDTA disódico 0,5 % p/p, DL-pantenol 1,0 % p/p, propilen glicol 0,2 % p/p, glicerina 15 % p/p, agua purificada 53,3 % p/p, tamponada con hidróxido de sodio 0,1 M a pH 6.2.

Ejemplo 6

Se compuso una realización de la presente invención, como se describe, para determinar la compatibilidad de los materiales y el intervalo de uso del material.

5 Sal de benzoato de plata 100 ppm, Aloe vera acemanano 0,15 % p/p, hidroxietilcelulosa 1,0 % p/p, polivinilpirrolidona 1,5 % p/p, EDTA disódico 0,5 % p/p, alantoína 0,6 % p/p, DL-pantenol 1,0 % p/p, propilen glicol 0,2 % p/p, polisorbato 0,1 % p/p, glicerina 12 % p/p, agua purificada 70,0 % p/p, tamponada con trietanolamina 0,1 M a pH 6,35.

Ejemplo 7

Se compuso una realización de la presente invención, como se describe, para determinar la compatibilidad de los materiales y el intervalo de uso del material.

10 Sal de nitrato de plata 1.000 ppm, Aloe vera acemanano 0,15 % p/p, hidroxietilcelulosa 1,0 % p/p, polivinilpirrolidona 1,5 % p/p, EDTA disódico 0,5 % p/p, alantoína 0,6 % p/p, DL-pantenol 1,0 % p/p, propilen glicol 0,2 % p/p, polisorbato 0,1 % p/p, glicerina 12 % p/p, agua purificada 70,0 % p/p, tamponada con trietanolamina 0,1 M a pH 5,99.

Ejemplo 8

15 Se probó la actividad antimicrobiana de citrato de plata (SC) en agua purificada USP e hidrogel antimicrobiano de plata (gel de SC), descrito aquí en el Ejemplo 2, usando el procedimiento de dilución de microtubos para determinar las concentraciones mínimas inhibitoras (MIC) listadas en la tabla abajo. En breve, se preparó un inóculo estándar (100 µL de una dilución 1:200 de un estándar de turbidez 0,5 de MacFarland) de cada microorganismo, en medio de cultivo estándar y se añadió a volúmenes iguales de diluciones seriadas dobles de
 20 SC y gel de SC. Se determinaron visualmente las MICs, como la dilución más alta de SC, o gel de SC, que inhibió el crecimiento después de incubar las mezclas durante la noche a 35°C, excepto por *Candida albicans*, que requirió una incubación de 48 horas. Las mezclas que no demostraban crecimiento permanecieron claras mientras las mezclas que exhibieron crecimiento se tornaron nubosas. Se convirtió la dilución MIC a µg/mL multiplicando la concentración de fármaco puro (Ag⁺) por el factor de dilución apropiado.

25 Este ejemplo demuestra que la composición del gel de SC supera al SC solo, en la diversa selección de microorganismos probados.

Microorganismo	ATCC #	Tipo	MIC de gel SC (SD)	MIC de SC líquido (SD)	N
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15308	GNR	0,29 (0,20)	1,90 (0,99)	11
<i>Bacillus anthracis Sterne</i>	Colorado Dept of Public Health and Environment	GPR	0,47(0,00)	1,88 (0,00)	3
<i>Candida albicans</i>	10231	Levadura	0,15 (0,06)	3,01 (3,22)	11
<i>Escherichia coli</i>	25922	GNR	0,34(0,15)	1,59 (0,43)	11
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	GPC	0,98 (0,73)	6,88 (0,68)	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	GNR	0,83 (1,18)	2,30(1,22)	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	GPC	0,17 (0,07)	5,62 (2,60)	11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	29887	GPC	0,17 (0,07)	1,29 (0,67)	11
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	19615	GPC	0,10 (0,00)	1,04 (0,45)	3

ATCC = American Type Culture Collection, Manassas, VA

GNR = barra gram negativa; GPC = cocos gram positivos; GPR = barras gram positivas;

MIC = concentración mínima inhibidora (mg/mL); N = número de réplicas; SC = citrato de plata; SD = desviación estándar

Ejemplo 9

Se comparó la actividad antimicrobiana de hidrogel antimicrobiano de plata (gel de SC), descrito aquí en el Ejemplo 2, contra dos fármacos comercializados actualmente (miconazole/MIC y sulfadiazina de plata/SSD) en un pequeño grupo de diversos microorganismos: *Candida albicans* (levadura); *Pseudomonas aeruginosa* (bacteria gram negativa), *Staphylococcus aureus* (bacteria gram positiva), y *Trichomonas vaginalis* (protozoo). Se probó *Trichomonas vaginalis* como se describe en el siguiente párrafo, y la bacteria y levadura fueron probadas usando el procedimiento de dilución de microtubo, para la determinación de MIC.

En breve, se preparó un inóculo estándar (100 µL de una dilución 1:200 de un estándar de turbidez 0,5 de MacFarland) de cada microorganismo, en medio de cultivo estándar y se añadió a volúmenes iguales de diluciones seriadas dobles de SC y gel de SC. Se determinaron visualmente las MICs, como la dilución más alta de SC, o gel de SC, que inhibió el crecimiento después de incubar las mezclas durante la noche a 35°C, excepto por *C. albicans*, que requirió una incubación de 48 horas. Las mezclas que no demostraban crecimiento permanecieron claras mientras las mezclas que exhibieron crecimiento se tornaron nubosas. Se convirtió la dilución MIC a µg/mL multiplicando la concentración de fármaco puro (Ag⁺) por el factor de dilución apropiado.

La *Trichomonas vaginalis* fue comprada a BioMed Diagnostics Inc, White City, OR y subcultivada siguiendo las instrucciones del fabricante en InPouch^{MR} TVC Subculture Medium. El día del subcultivo, se añadieron 50 µL de cultivo vivo de *T. vaginalis* a 250 µL de una mezcla 50:50 de gel de SC e InPouchTM TVC Subculture Medium (prueba), así como de una mezcla 50:50 de agua desionizada estéril e InPouchTM TVC Subculture Medium (control). Después de una incubación de 4 días a 30°C, se observaron al microscopio 50 µL de solución de prueba y de control, bajo 400X. La mezcla de prueba de gel de SC reveló 0-1 organismo inmóvil de *T. vaginalis*/campo microscópico, y la mezcla de control reveló 3-4 organismos móviles de *T. vaginalis*/campo microscópico. Estos datos sugieren que el gel de SC inhibe o mata *T. vaginalis* a la concentración probada (7.5 µg/mL).

Este ejemplo demuestra que los constituyentes del gel de SC parecen tener igual también o mayor potencia que sulfadiazina de plata, en la inhibición de crecimiento de las cepas probadas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, y demuestra que tiene propiedades inhibitoras más grandes contra *Candida albicans* que Miconazole, así como que tiene propiedades inhibitoras contra *Trichomonas vaginalis*. In-toto, estos datos sugieren que el gel de SC exhibe un intervalo antimicrobiano muy amplio, que cubre bacterias (gram positivas y gram negativas), levaduras y protozoos.

Microorganismo	ATCC	Gel de SC (SD)	MZL (SD)	SSD (SD)
<i>Candida albicans</i>	10231	0,16 (0,06) N=9	0,49 (0,17) N=3	N/A
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	1,56 (1,69) N=6	N/A	2,36 (0,94) N=4
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	0,47 (0,00) N=3	N/A	0,47 (0,00) N=3

ATCC = American Type Culture Collection, Manassas, VAMZL = Miconazole; SC = citrato de plata; SSD = sulfadiazina de plata; SD = desviación estándar; N/A no aplicable para el organismo probado

Ejemplo 10

Un equino castrado de ocho años sufrió una severa laceración sustancial en el corvejón trasero derecho. La herida se extendió desde justo debajo de la articulación y tenía aproximadamente 22,5 cm por 14 cm, desde el lado medio hasta el lado lateral de la caña, con la profundidad exponiendo visualmente la cápsula de la articulación. Al caballo se aplicaron antibióticos de modo sistémico por una semana y un antimicrobiano tópico. La curación de la herida no progresó y se cambió el vendaje primario tópico del animal por el vendaje de hidrogel antimicrobiano de plata, descrito en el Ejemplo 2. La herida fue tratada por día intermedio y vendada. El color de la herida mejoró rápidamente con aumento de la formación de gránulos y se observó encogimiento de la herida dentro de los 7 días

de inicio de la terapia. Los tratamientos han progresado con mejora de la herida sobre un periodo de ocho semanas. El animal no mostró dolor desde la administración del vendaje.

Ejemplo 11

5 Una mujer caucásica de 42 años de edad se presentó con una quemadura de primer grado en el antebrazo. La paciente fue tratada con el hidrogel antimicrobiano de plata descrito en el Ejemplo 2. Se aplicó a la paciente la composición sin un vendaje secundario, de tres a cuatro veces por día, por dos días. Antes de la aplicación del hidrogel se evaluó el dolor usando la Escala de Evaluación de Calidad del Dolor (PQAS); los resultados son como sigue: calor calificado con 1, frío calificado con 4, sensibilidad al tacto calificada con 2, y dolor superficial calificado con 2. Después de la aplicación del hidrogel, se evaluó nuevamente el dolor usando la PQAS, los resultados son como sigue: calor calificado con 0, frío calificado con 0, sensibilidad al tacto calificada con 0, y dolor superficial calificado con 0. Por aplicación de la composición, se redujo el dolor dentro de menos de un minuto. Después de dos días, los signos y síntomas se habían suprimido.

Ejemplo 12

15 Un hombre caucásico de 57 años de edad se presentó con herpes labialis, conocido comúnmente como una ampolla por fiebre. El paciente reportó una historia de episodios recurrentes de erupción por herpes labialis. Se aplicó a la lesión del paciente el hidrogel antimicrobiano de plata descrito en el Ejemplo 2, aproximadamente cuatro veces por día, según fuera necesario, sobre la base de ataque de una sensación muco-cutánea dolorosa. Se experimentó desaparición completa de sensación de dolor dentro de menos de un minuto después de la aplicación del hidrogel antimicrobiano. Después de tres días de tratamiento con la composición, no se observaron signos y 20 síntomas de la infección por herpes labialis.

Referencias citadas

Los siguientes documentos y publicaciones son incorporados aquí como referencia.

Documentos de patente de EEUU relacionados

- 4735935 abril de 1988 McAnalley
- 25 4851224 julio de 1989 McAnalley
- 4966892 octubre de 1990 McAnalley
- 4959214 septiembre de 1990 McAnalley
- 4957907 septiembre de 1990 McAnalley
- 4917890 abril de 1990 McAnalley
- 30 5118673 junio de 1992 Carpenter
- 5106616 abril de 1992 McAnalley
- 5308838 mayo de 1994 McAnalley
- 5441943 agosto de 1995 McAnalley
- 5487899 enero de 1996 Davis
- 35 5703060 diciembre de 1997 McAnalley et al.
- 5760102 junio de 1998 Hall
- 5902600 mayo de 1999 Woller, et al.
- 5902796 mayo de 1999 Shand et al.
- 6274548 agosto de 2001 Ni et al.
- 40 6436679 agosto de 2002 Qiu et al.
- 7196072 marzo de 2007 Pasco et al.
- 7553805 junio de 2009 Tichy et al.

7732486 junio de 2010 Arata b

7842317 noviembre de 2010 Kiani

7863264 enero de 2011 Vange, et al.

Documentos de patente extranjera

5 US 2008152697 feb., 2002 US

WO 2006015317 jul. 2004 WO

GB 2028130 mar. 1980 GB

CA 1216520 ene. 1987 CA

RU 2317811 feb. 2008 RU

10 WO 03090799 nov. 2003 WO

Otras publicaciones

Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature, *Burns* 33; 2007: 139-148

15 Azghani AO, Williams I, Holiday DB, Johnson AR. A beta-linked mannan inhibits adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to human lung epithelial cells. *Glycobiology*. Febrero de 1995; 5(1): 39-44

Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, y Andersen FA. Final report of the safety assessment of allantoin and its related complexes. *International Journal of Toxicology*: 29 (suplemento 2); 2010: 845-975

20 Bouwstra JA, Groenink WW, Kempenaar JA, Romeijn SG, y Ponc M. Water distribution and natural moisturizer factor content in human skin equivalents are regulated by environmental relative humidity. *Journal of Investigative Dermatology*: Vol 128; 2008: 378-388

Brown MRW, Winsley BE. Effect of polysorbate 80 on cell leakage and viability of *Pseudomonas aeruginosa* exposed to rapid changes of pH, temperature and tonicity. *J. Gen. Microbiol*; 56; 1969: 99-207

25 Castellano J.J., Shafii S.M., Ko F., Donate G, Wright T.E., Mannari R.J., Payne W.G., Smith D.J., Robson M.C. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. *International Wound Journal*: 4; 2007: 114-122

CDC Worker Health Chartbook 2004, www.cdc.gov/niosh/docs/2004-146/ch2/ch2-7-4.asp.htm.

Chang T. & Weinstein L., In vitro activity of Silver Sulfadiazine against Herpes virus hominis. *Journal of Infectious Disease*: Vol 132, No 1; julio de 1975: 79-81

30 Desai M.H., Rutan R.L., Hegggers J.P., Herndon D.N. Candida infection with and without nystatin prophylaxis, an 11-year experience with patients with burn injury. *Arch Surg*, Vol 127; febrero de 1992: 159-162

Djokic S., Synthesis and antimicrobial activity of silver citrate complexes. *Bioinorganic Chemistry and Applications*: Article ID 436458; Vol 2008: 1-7

35 Drake P. & Hazelwood K., Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. Oxford University Press, Vol 49. No 7. 2005: 575-585

Fan, K, Tang, J., Escandon, J., Kirsner, R.S., State of the art in topical wound-healing products. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 127 (Supl.); 2011: 44S-59S Ferri: Ferri's Clinical Advisor 2011, 1a ed., Mosby, Elsevier Press; 2010

40 Glasser JS, Guymon CH, Mende K, Wolf SE, Hospenthal DR, y Murray CK. Activity of topical antimicrobial agents against multidrug-resistant bacteria recovered from burn patients. *Burns* 36; 2010: 1172-1184

Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, Brunton, Lawrence L., Lazo, John S., Parker, Keith L., 11a ed; 2006: 1105-1109

- Hamilton-Miller J.M.T. & Shah S. A microbiological assessment of silver fusidate, a novel topical antimicrobial agent. *Int J Antimicrobial Agents*: 7; 1996: 97-99
- Jacobsen F, Fisahn, C, Sorkin, M, Thiele 1, Hirsch T, Stricker I, Klaasen T, Roemer A, Fugmann B, Steinstraesser L. Efficacy of topical delivered Moxifloxacin against MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* wound infection. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, doi: 10.1128/AAC.01071-10, AAC, American Society for Microbiology, 22 de febrero 2011
- Jettanacheawchankit S, Sasithanasate S, Sangvanich P, Banlunara W, and Thunyakitpisal P. Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor and type I collagen; and wound healing. *J. Pharmacol Sci*: 109; 2009: 525-531
- Karlsmark, T, Agerslev RH, Bendz SH, Larsen Jr, Roed-Petersen J, Andersen KE. Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers. *Journal of Wound Care*: Vol. 12, No. 9; 2003: 351-354
- Kaur P, Vadehra DV. Effect of certain chelating agents on the antibacterial action of silver nitrate. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*: 32(3); 1988: 299-306
- Khorasani G, Hosseinmehr SJ, Azadbakht M, Zamani A, Mahdavi MR. Aloe Versus Silver Sulfadiazine Creams for second-degree burns: a randomized controlled study. *Surg Today*: 39; 2009: 587-591
- Kobayashi D, Kusama M, Onda M, and Nakahata N. The effect of pantothenic acid deficiency on keratinocyte proliferation and the synthesis of keratinocyte growth factor and collagen in fibroblasts. *J Pharmacol Sci*: 115; 2011: 230-234
- Krizek TJ, Robson MC. Evolution of quantitative bacteriology in wound management. *Am J Surg*: 130; 1975: 579-584
- Lansdown, ABG. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Advances in Pharmacological Sciences*: ID 910686; volumen 2010: 1-16
- Latenser, B.A., *Burn Treatment Guidelines*, Bope: Conn's Current Therapy 2011, 1st Ed. Lee JH, Chae JD, Kim DG, Hong SH, Lee WM, and Ki M. *Staphylococcus aureus*. *Korean J Lab Med*: 30; 2010: 20-7
- Loh J. et al., Silver resistance in MRSA isolated from wound and nasal sources in humans and animals. *Int Wound J*: 6; 2009: 32-38
- Manuo S, Saekl T. Femtosecond laser direct writing of metallic microstructures by photo-reduction of silver nitrate in a polymer matrix. *Opt Express*: 16(2): 21 de enero 2008 21: 1174-1179
- Martin LK. Wound microbiology and the use of antibacterial agents. In: Falabella AF, Kirstner RS, eds. *Wound Healing*. Boca Raton, Florida: Taylor and Francis Group; 2005: 83-101
- Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7a ed.; Churchill Livingstone, Elsevier Press; 2009:1-4
- Panacek A, Kolar M, Vecerova R, Pucek R, Soukupova J, Krystof V, Hamal P, Zboril R, and Kvitek L. Antifungal activity of silver nanoparticles against *Candida* spp. *Biomaterials*: 30; 2009: 6333-6340
- Poor MR, Hall JE, Poor AS. Reduction in the incidence of alveolar osteitis in patients treated with the SaliCept patch, containing acemannan hydrogel. *J Oral Maxillofac Surg*: 60(4); abr. 2002: 374-379
- Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*: 27; 2009: 76-83
- Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*. 21a edición, parte 5; 2006: 1080
- Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*. 21a edición, parte 5; 2006: 1290
- Report of Data From 1999-2008. American Burn Association, National Burn Repository, versión 5, 2009
- Reynolds T, Aloes, *The genus Aloe. Medicinal and Aromatic Plants-Industrial Profiles*. CRC Press, 2004. Cap. 9-11
- Roberts DB, Travis EI. Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*: 32(4); 1995 jul 15: 1047-1052

Robson MC. Wound infection a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surgical Clinics of North America*: Vol 77, Issue 3; 4 de junio de 1997: 637-650

Shimizu F., et al. Specific inactivation of Herpes Simplex Virus by silver nitrate at low concentrations and biological activities of the inactivated virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; julio de 1976: 57-63

- 5 Toxicology of Disodium EDTA. National Library of Medicine, Toxicology Data Network <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/.temp/~16Z04s:1> http://www.ama-assn.org/resources_factsheet.php

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa terapéutica antimicrobiana, que comprende
 - (a) una sal de plata,
 - (b) acemanano;
- 5 en la que la sal de plata es anhidra con menos de 10 % de agua retenida, o hidratada con más de 10 % de agua retenida, en la que la sal de plata está estabilizada, y en la que la sal de plata tiene una concentración de plata iónica en el intervalo de 0,01-1.000 ppm.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la sal de plata es seleccionada de entre el grupo que consiste en citrato de plata, dihidrogenocitrato de plata, cloruro de plata, acetato de plata, nitrato de plata, fusidato de plata, benzoato de plata, gluconato de plata, y galacturonato de plata.
3. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, en la que se separó el acemanano del gel de Aloe vera usando un procedimiento de precipitación con alcohol, un procedimiento de purificación por columna o un procedimiento de ultrafiltración.
- 15 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el acemanano está en una concentración de 0,01 a 1,0 % p/p.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la sal de plata está estabilizada mediante un agente estabilizante que forma quelatos, y en la que el agente estabilizante que forma quelatos es un ácido tetra acético.
- 20 6. La composición de la reivindicación 5, en la que el ácido tetra acético es seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilen glicol tetraacético (EGTA), ácido 1,2-bis(o-aminofenoxi)etano-N,N,N1, N1-tetra acético (BAPTA).
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) está en una concentración de 0,01 a 5,0 % p/p.
- 25 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además polivinilpirrolidona, preferiblemente en una concentración de 0,1 a 5,0 % p/p.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un éster de sorbitano.
10. La composición de la reivindicación 8, que comprende, además del éster de sorbitano, polisorbato, preferiblemente en una concentración de polisorbato de 0,01-0,2 % p/p.
- 30 11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además alantoína, preferiblemente en una concentración de alantoína de 0,0001-2,0 % p/p.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un humectante seleccionado de pantenol, o propilen glicol.
- 35 13. la composición de la reivindicación 12, en la que el pantenol está en la concentración de 0,1-3,0 % p/p, o el propilen glicol está en la concentración de 0,01-1,0 % p/p o la glicerina está en la concentración de 1-25 % p/p.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un polímero no iónico soluble en agua, seleccionado preferiblemente de hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa.
- 40 15. La composición de la reivindicación 13, en la que la concentración de polímero no iónico soluble en agua, es de 0,01-5 % p/p.
16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, tamponada a un pH 4-7,4.
17. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en un procedimiento de tratamiento de heridas o lesiones o quemaduras infectadas por bacterias, hongos, protozoos y/o virus, en un sujeto.