(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 704 454**

(51) Int. CI.:

A61K 33/00 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A01N 59/00 (2006.01)
A01N 59/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 11177009 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2392343**

(54) Título: **Composiciones antimicrobianas que comprenden hipohalito y/o hipotiocianito y sus usos**

(30) Prioridad:

03.07.2006 US 480676
03.07.2006 WO PCT/EP2006/006452

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2019

(73) Titular/es:

PERRAUDIN, JEAN-PAUL (100.0%)
Avenue de la Ferme Rose 9, Boîte 18
1180 Brussel , BE

(72) Inventor/es:

PERRAUDIN, JEAN-PAUL

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 que comprenden hipohalito y/o hipotiocianito y sus usos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas. La presente invención también se refiere al uso de dichas composiciones para aplicaciones medicinales profilácticas y/o terapéuticas, en particular para el control de microorganismos, ya sea planctónicos u organizados en biopelículas adherentes a las superficies celulares. Un uso particular es la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por *Helicobacter pylori.*

Antecedentes de la invención

El desarrollo de agentes profilácticos y terapéuticos efectivos para el control de microorganismos, ya sean planctónicos u organizadas en biopelículas adherentes a las superficies celulares, ha resultado problemático.

Las formulaciones profilácticas y terapéuticas y los métodos desarrollados para la prevención de infecciones mediante el control del equilibrio microbiano ecológico, en general, solo han tenido un éxito parcial.

En los ecosistemas limitados de nutrientes, como el ambiente acuático, las bacterias tienen una marcada tendencia a adherirse a las superficies e iniciar la formación de una biopelícula. La biopelícula es una colección de microcolonias con canales de agua intermedios y una variedad de células y polímeros extracelulares (glicoproteínas, polisacáridos y proteínas). Estas biopelículas también son un problema grave en la ciencia médica, como en la salud bucal, donde pueden causar placa dental y periodontitis.

Se conoce bien que los agentes antimicrobianos naturales se encuentran en la mayoría de las secreciones externas naturales de los mamíferos. En particular, se han estudiado exhaustivamente los sistemas antimicrobianos de tiocianato/peroxidasa/H_2O_2, lactoferrina, péptidos de lactoferrina, lisozima e inmunoglobulinas de origen natural presentes en los líquidos de secreción, como se describe en Soukka y otros. (1991. Scand J Dent Res. 99(5):390-396) y Jalil y otros. (1992. Arch Oral Biol. 37(1):23-8).

Los sistemas antimicrobianos de tiocianato/peroxidasa/H_2O_2 imitan el efecto de las peroxidasas (sialoperoxidasa y mieloperoxidasa) que catalizan la transformación de haluro o pseudo-haluro en hipohalito o pseudo-hipohalito en presencia del peróxido de hidrógeno producido por algunas cepas bacterianas.

La lactoferrina es bacteriostática al fijar el hierro férrico y hacer que no esté disponible para el metabolismo de las bacterias. Sin embargo, cuando los microorganismos se organizan en biopelículas y la biopelícula puede protegerse con otras capas de biopelículas, la lactoferrina no tiene, o tiene un efecto antibacteriano insuficiente contra la capa inferior.

La lisozima hidroliza los proteoglicanos en las paredes celulares bacterianas, causando la lisis celular. Cuando los microorganismos se organizan en biopelículas y se ocultan en varias capas de biopelículas, la lisozima sola, o en combinación con otros agentes antimicrobianos como la lactoferrina, no tiene efecto contra estos microorganismos.

Las inmunoglobulinas son capaces de reaccionar específicamente contra los microorganismos individualmente. La presencia de varias capas de biopelículas y las características de las biopelículas impiden la acción de las inmunoglobulinas solas o en combinación con otros agentes antimicrobianos como la lactoferrina para reaccionar contra los microorganismos individuales.

La capacidad de los agentes antimicrobianos contenidos en la saliva para reaccionar significativamente sobre las bacterias organizadas en biopelículas depende en gran medida del espesor de la biopelícula. En muchos casos, en presencia de varias capas de biopelículas, la capa superior protege la capa inferior contra la acción de los agentes antimicrobianos de origen natural descritos anteriormente. Esta capa inferior contiene productores de H_2O_2 y, por lo tanto, será responsable del daño del tejido compuesto de células epiteliales y fibroblastos.

Algunos de estos agentes antimicrobianos son capaces de unirse a las bacterias, evitando así el proceso de adhesión en las células de la mucosa. Sin embargo, estos agentes antimicrobianos no son capaces de eliminar la biopelícula.

Se ha demostrado que el fenotipo de la biopelícula de algunas especies difiere radicalmente del fenotipo planctónico del mismo organismo. Una de las facetas en las que las bacterias de las biopelículas difieren más profundamente de sus homólogas planctónicas es la cuestión crítica de la resistencia a los agentes antibacterianos. Los resultados de estudios *in vitro* mostraron que el *Staphylococcus epidermis* y el *Staphylococcus aureus fueron* significativamente más sensibles al sistema lactoperoxidasa cuando los microorganismos se encuentran en forma de células planctónicas en lugar de células de las biopelículas, ya que el número de células planctónicas viables disminuye en aproximadamente 6 unidades logarítmicas comparado con una reducción de 1 unidad logarítmica o menos en el número de células de las biopelículas.

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

En muchos casos, la capa inferior de la biopelícula consistirá en bacterias anaeróbicas. Como resultado, estas células de las biopelículas pueden escapar al efecto inhibitorio del sistema lactoperoxidasa, aunque, en condiciones aeróbicas, estas células tienen una resistencia limitada al sistema lactoperoxidasa. Estas células de las biopelículas también escapan al efecto inhibitorio de la lactoferrina, la lisozima y/o las inmunoglobulinas.

Se conoce desde hace mucho tiempo que los líquidos de secreción están activos contra una serie de bacterias, virus, levaduras y protozoos, como se describe en Välimaa y otros. (2002. J Dent Res. 81(6):416-421). Pero los suplementos de saliva con tiocianato/peroxidasa/H_2O_2 han demostrado ser ineficaces *in vivo* en el recuento de bacterias salivales. La formulación que contiene una combinación de factor de crecimiento y agentes antibacterianos de saliva se ha descrito para su uso contra las biopelículas adherentes a la superficie celular, como se describe en US 2007/0116698. Por ejemplo, WO 2001/003727 describe el uso de una composición que comprende una combinación de un factor de crecimiento y al menos un compuesto seleccionado de peroxidasa, lactoferrina, péptidos de lactoferrina, lisozima e inmunoglobulinas para la profilaxis y la terapia de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos presentes en las biopelículas.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de composiciones mejoradas útiles para la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por microorganismos, y en particular para el control de las biopelículas, limitando así la aparición y progresión de enfermedades infecciosas. Es el objeto principal de la presente invención proporcionar una composición eficaz para la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por microorganismos, en particular bacterias y hongos. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición eficaz contra las biopelículas, *es decir,* cuyas composiciones puedan desinfectar superficies.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende:

- al menos un ion seleccionado de hipohalito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
- al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptido de lactoferrina producido por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estas, en donde dicho ion hipohalito y/o hipotiocianito se aísla y no está en combinación con el sistema peroxidasa.

La presente invención proporciona además un medicamento que comprende una composición de acuerdo con la invención, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención abarca además el uso de una composición de acuerdo con la invención como un medicamento. En particular, la invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por microorganismos, en donde dichos microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en bacterias y hongos. En particular, la invención se refiere al uso organizado como las biopelículas. Preferentemente, dichos microorganismos se seleccionan de bacterias y hongos. Además, se describe un método para la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por microorganismos, en donde dichos microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en bacterias y hongos, que comprenden la administración a un individuo que lo necesite una composición de acuerdo con la invención.

La presente invención abarca además el uso de una composición para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con bacterias u hongos que se seleccionan de infecciones gastrointestinales, cálculos y aparición de caries, gingivitis, mucositis, enfermedades periodontales, enfermedades vaginales, acné, úlceras (*H. pylon*), infecciones del turista, cistitis o infecciones por clamidia. Por lo tanto, la descripción también proporciona métodos para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de infecciones gastrointestinales, cálculos y aparición de caries, gingivitis, mucositis, enfermedades periodontales, enfermedades vaginales, acné, úlceras, infecciones del turista, cistitis o infecciones por clamidia, que comprenden la etapa de administrar a un individuo que lo necesita una composición de acuerdo con la invención. Además, la descripción proporciona métodos para la profilaxis y la terapia de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos presentes en las biopelículas adherentes a las superficies celulares, que comprenden la etapa de administrar a un individuo que lo necesita una composición de acuerdo con la invención y en donde dichos microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en bacterias y hongos.

El presente inventor demostró sorprendentemente, que se obtuvo un efecto sinérgico inesperado mediante la combinación de hipohalito y/o hipotiocianito con otros agentes antimicrobianos como las lactoferrinas, la lisozima junto con factores de crecimiento o sin factores de crecimiento. Se encontró sorprendentemente que, en asociación con hipohalito y/o hipotiocianito, diferentes factores de crecimiento en combinación con agentes antimicrobianos son capaces de estimular el crecimiento de fibroblastos y/o células epiteliales y reactivar la actividad de estas células destruidas por la unión de los microorganismos patógenos organizados en biopelículas. Esta reactivación de la actividad de los fibroblastos permite también la activación de las células epiteliales que, mediante esta acción, pueden eliminar las biopelículas de los

microorganismos de sus superficies celulares. Esta eliminación de las biopelículas provoca que los microorganismos sean más accesibles a las acciones antibacterianas y candidiásicas de la composición de acuerdo con la invención.

La presente descripción también proporciona métodos profilácticos y terapéuticos para el control, prevención o tratamiento de infecciones causadas por microorganismos, en donde dichos microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en bacterias y hongos, preferentemente presentes en las biopelículas adherentes a las superficies celulares, mediante la administración de cantidades profilácticas y terapéuticas efectivas de hipohalito y/o hipotiocianito, junto con cantidades eficaces de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozimas (usadas solo y/o combinadas) y cantidades opcionalmente eficaces de factores de crecimiento (usados solos y/o combinados) como se definió anteriormente para los individuos que lo necesiten. Como se usa en la presente descripción, el término "profiláctico" se refiere indistintamente a composiciones, medicamentos, cantidades, métodos, usos y efectos, etc., que previenen y/o ayudan en la prevención de infecciones causadas por la presencia de microorganismos, en donde dichos microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en bacterias y hongos, preferentemente organizados en biopelículas adheridas a las superficies celulares. Como se usa en la presente descripción, el término "terapéutico" se refiere indistintamente a composiciones, medicamentos, cantidades, métodos, usos y efectos, etc., que mejoran las infecciones causadas por la presencia de microorganismos, en donde dichos microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en bacterias y hongos, preferentemente organizados en biopelículas adheridas a las superficies celulares.

Estos y otros objetos de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente especificación.

Breve descripción de la figura

La Figura 1 representa un gráfico que compara la actividad (Log Cfu/min) de una solución de acuerdo con una modalidad de la invención contra soluciones de la técnica.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones de la presente invención incluyen al menos un ion seleccionado de hipohalito, hipotiocianito o una combinación de estos, junto con al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estas, en donde dicho ion hipohalito y/o hipotiocianito están aislados y no están en combinación con el sistema peroxidasa.

En una modalidad, las composiciones de la presente invención incluyen

(a) al menos un ion seleccionado de hipohalito y/o hipotiocianito o una combinación de estos junto con
(b) al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estas por un lado y
(c) al menos una proteína de unión, mediante un receptor específico, las células epiteliales y/o fibroblastos y promover el crecimiento de dichas células, como, por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), la angiogenina y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el otro lado.

Preferentemente, dicho hipohalito se selecciona de iones de hipoclorito, hipoyodito, hipobromito o una combinación de estos.

En una modalidad, dicha composición está en un fluido tal como en estado líquido.

En otra modalidad, dicha composición está en un fluido tal como en estado líquido y comprende

(a) al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipoyodito, hipobromito o hipotiocianito o una combinación de estos junto con
(b) al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estas,
en donde dicho ion hipohalito y/o hipotiocianito se aíslan y no están en combinación con el sistema peroxidasa.

Preferentemente, dicho ion hipohalito se suministra en una concentración en el intervalo de 0,1 µM a 5000 µM, por ejemplo, de 1 µM a 1000 µM, de 5 µM a 900 µM, de 5 µM a 800 µM, de 5 µM a 700 µM, de 5 µM a 600 µM, de 5 µM a 550 µM, de 10 µM a 550 µM, de 20 µM a 550 µM, de 30 µM a 550 µM, de 40 µM a 550 µM.

Preferentemente, dicho ion hipotiocianito se suministra en una concentración en el intervalo de 0,1 µM a 5000 µM, por ejemplo, de 1 µM a 1000 µM, de 5 µM a 900 µM, de 5 µM a 800 µM, de 5 µM a 700 µM, de 5 µM a 600 µM, de 5 µM a 550 µM, de 10 µM a 550 µM, de 20 µM a 550 µM, de 30 µM a 550 µM, de 40 µM a 550 µM.

El hipohalito y/o hipotiocianito se usan aislados y pueden producirse químicamente. También pueden aislarse de su sistema de producción enzimático mediante el uso de diferentes procesos, tales como la eliminación de la enzima de la

solución productora, mediante el uso de un sistema de inmovilización, la precipitación del sistema enzimático o mediante el uso de membranas de ultrafiltración. El hipohalito y/o hipotiocianito se producen preferentemente mediante el uso de un proceso enzimático haciendo reaccionar al menos una enzima del tipo peroxidasa con un sustrato oxidable y un dador de oxígeno, de acuerdo con lo cual i) se prepara una mezcla de reacción acuosa que comprende además del sustrato oxidable y el dador de oxígeno, la enzima en fase sólida y dividida, ii) la mezcla de reacción acuosa se fracciona en una fracción enriquecida con la enzima en fase sólida y dividida, y una fracción libre de dicha enzima que contiene dichos iones hipohalito y/o hipotiocianito.

Un proceso de producción adecuado se describe en WO 2002/097076, cuyas explicaciones se relacionan con el proceso de producción. Dicho proceso comprende las etapas de poner en contacto al menos: una enzima del tipo peroxidasa y un sustrato oxidable, un dador de oxígeno, de acuerdo con el cual: a) se forma un baño de reacción acuoso, el baño comprende, además del sustrato oxidable y el dador de oxígeno, dicha peroxidasa en fase sólida y dividida, pero en estado libre, b) el baño de reacción acuoso se separa en una fracción que se enriquece en la enzima en fase sólida y dividida y en una fracción que carece de dicha enzima y de donde se obtiene el hipohalito y/o hipotiocianito. El proceso puede tener las siguientes variantes: El sustrato oxidable, posiblemente en fase acuosa, se introduce en el baño de reacción acuoso. La enzima, en estado de una fase sólida y dividida o en fase líquida, se introduce en el baño de reacción. La enzima se descarga del baño de reacción. El proceso puede realizarse de forma continua o discontinua. Pueden usarse agregados que están formados por partículas sólidas inertes con respecto a la enzima, dichos agregados comprenden o incorporan, en estado libre, dicha enzima, dichos agregados se distribuyen en la mezcla de reacción acuosa. Dichos agregados pueden ser copos, obtenidos mediante la introducción en la mezcla de reacción de un agente floculante. Los agentes floculantes que pueden usarse se seleccionan del grupo que comprende agentes floculantes poliméricos aniónicos o catiónicos, tales como polisacáridos, heteropolisacáridos o poliacrilaminas. Pueden añadirse agentes floculantes en la mezcla de reacción, en proporciones que varían desde $0,1x10^{-6}$ hasta 10 g/l de mezcla de reacción. Dichos agregados pueden ser productos de coagulación obtenidos por la introducción de un agente coagulante en la mezcla de reacción. En una modalidad, puede introducirse un agente espesante en la mezcla de reacción. Los agentes coagulantes pueden elegirse, por ejemplo, entre sales de hierro o aluminio, tales como, por ejemplo: sulfato de aluminio, cloruro de aluminio, aluminato de sodio, polihidroxicloruro de aluminio, polihidroxisulfato de aluminio, polihidroxiclorosulfato de aluminio, policlorosulfato básico de aluminio, polihidroxiclorosilicato de aluminio, fluorosulfato de aluminio, sulfatos ferrosos, sulfato férrico, cloruro férrico, clorosulfato férrico, sosa o de los homopolímeros de cloruro de dialil dimetil amonio. Los agentes coagulantes pueden añadirse a la mezcla de reacción, en proporciones que varían desde $0,1x10^{-6}$ hasta 10 g/l del medio de reacción. La enzima en fase sólida también puede estar en forma de una emulsión en la mezcla de reacción, en la que puede añadirse un agente emulsionante. Como se usa en la presente descripción, "emulsión" se refiere a cualquier suspensión que contenga una enzima no inmovilizada, que probablemente se obtiene mediante la adición de emulsionantes, como por ejemplo sustancias grasas o lecitina de soja o hidrocarburos. La enzima también puede estar comprendida en un microorganismo que expresa dicha enzima.

Como se usa en la presente descripción, el término "agregado" se refiere a cualquier formulación que permita mantener en una fase sólida y dividida, pero en un estado libre en la mezcla de reacción, la enzima mediante la adición de agente coagulante, floculante, emulsionante en presencia o no de un agente espesante, que permite el aislamiento y el reciclado de dicha enzima de la mezcla de reacción al final de la reacción. La formación de los agregados puede llevarse a cabo mediante la adición sucesiva de un agente coagulante y de un agente floculante. Opcionalmente, puede añadirse con la mezcla un agente espesante orgánico o mineral, químicamente compatible con los agregados. Este agente espesante puede introducirse en la mezcla simultáneamente con la introducción de la enzima o después de la formación de la mezcla de reacción acuosa. Este agente espesante puede seleccionarse entre arcillas, caolín, sílice, silicatos o cualquier otro agente mineral compatible. El agente espesante puede añadirse en el medio de reacción en proporciones que varían de 0,1 a 100 g/l del medio de reacción.

Como se usa en la presente descripción, "estado libre" se refiere a un estado en donde dicha enzima está comprendida en dicho agregado sin formación de enlace iónico o covalente entre dicha enzima y el agente de agregación.

El pH de la mezcla de reacción que contiene la enzima puede estabilizarse o corregirse mediante la adición de un agente corrector del pH, que se seleccionará entre ácidos o bases minerales u orgánicos.

El hipohalito y/o hipotiocianito pueden producirse en un reactor que comprende un tanque compartimentado que puede estar parcial o totalmente cerrado, y que puede fabricarse de metal o de material sintético, dicho tanque comprende un orificio de carga, desagüe y/o divisiones de sifoides, que permite el paso de un compartimento a otro.

El reactor puede comprender tres o cuatro compartimentos, dos o tres de los cuales se someten a agitación permanente: el primer compartimento se destina a recibir la enzima, opcionalmente el agente coagulante y el espesante se someten a una agitación a alta velocidad, el segundo recibe opcionalmente el agente floculante y opcionalmente un corrector de pH, y está bajo agitación suave, la reacción de oxidación se realiza en el tercer compartimiento, en donde el sustrato oxidable y el dador de oxígeno se añaden con agitación suave. En el cuarto compartimento, la separación de los iones hipohalito y/o hipotiocianito de la mezcla de reacción se realiza mediante el uso de un clarificador laminar que comprende una alimentación baja, un desagüe que se conecta al orificio de salida, un punto bajo de extracción dinámica de las materias sólidas sedimentadas.

Alternativamente, la enzima y el agente emulsionante opcional se introducen en el primer compartimento, y la reacción de oxidación se realiza en el segundo compartimento en el que se añade el sustrato oxidable. El tercer compartimento es una unidad de recuperación, que permite el bombeo ininterrumpido de la solución que comprende iones hipohalito y/o hipotiocianito y otros sustratos residuales hacia una unidad de separación, que puede ser un coalescor, un flotador, una máquina centrífuga, un filtro o un ciclón.

El sustrato oxidable útil para la preparación de los iones hipohalito y/o hipotiocianito de la presente invención puede elegirse de un grupo que consiste en halógenos cargados negativamente y sus derivados, y pseudo-halógenos cargados negativamente y sus derivados. Como se usa en la presente descripción, el término "halógenos" se refiere a elementos que pertenecen al Grupo VII de la Tabla Periódica de Elementos, en sus estados monovalentes cargados negativamente, que incluyen bromuro, cloruro y yoduro. El término "pseudo-halógenos" se refiere a iones monovalentes cargados negativamente seleccionados del grupo que comprende iones tiocianato, iones bisulfito, iones hidrosulfito, iones metabisulfito y/o iones nitrito y similares. Los sustratos oxidables adecuados en la presente descripción se seleccionarán preferentemente de acuerdo con la peroxidasa usada. Los ejemplos de sustratos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales de tiocianato, como tiocianato de sodio, tiocianato de potasio, tiocianato de amonio, tiocianato férrico, bisulfito de sodio ($NaHSO_3$), hidrosulfito de sodio ($Na_2S_2O_4$), metabisulfito de sodio ($Na_2S_2O_5$), nitrito de sodio ($NaNO_2$) o nitrito de potasio (KNO_2), hipoclorito de sodio (NaOCl) y yoduro de potasio (KI) y las mezclas de estos.

Las peroxidasas inmovilizadas que pueden usarse para producir los iones hipohalito y/o hipotiocianito para uso en la presente invención incluyen peroxidasas de plantas (vegetales), como peroxidasa de rábano picante, y peroxidasas de mamíferos, como peroxidasas de saliva, lactoperoxidasas, mieloperoxidasas y peroxidasa de eosinófilos. Estas peroxidasas pueden extraerse (aislarse) de material natural (por ejemplo, saliva, leche humana y bovina) o producirse mediante métodos naturales o químicos, todos los cuales son bien conocidos por los expertos en la técnica. Estas peroxidasas también incluyen aquellas peroxidasas que se producen mediante técnicas de ADN recombinante, también conocidas en la técnica. La lactoperoxidasa humana y la bovina pueden producirse, por ejemplo, por microorganismos (por ejemplo, *Pichia* transformada o animales transgénicos, tales como vacas transgénicas) que portan un ADNc que expresa dicha proteína.

Pueden usarse diferentes sistemas enzimáticos, dependiendo del hipohalito y/o hipotiocianito a producir. Por ejemplo, la peroxidasa salival puede usarse para producir hipotiocianito, iones hipoyodito y/o las mezclas de estos mediante el uso de tiocianato de sustrato oxidable, yoduro y/o las mezclas de estos en presencia de peróxido de hidrógeno. La lactoperoxidasa puede usarse para producir hipotiocianito, iones hipoyoditos y/o las mezclas de estos mediante el uso de tiocianato de sustrato oxidable, yoduro y/o las mezclas de estos en presencia de peróxido de hidrógeno. La mieloperoxidasa puede usarse para producir iones de hipotiocianito, hipoyodito, hipoclorito y/o las mezclas de estos, mediante el uso como tiocianato de sustrato oxidable, cloruro, iones yoduro y/o las mezclas de estos, en presencia de peróxido de hidrógeno. La peroxidasa de rábano picante puede usarse para producir hipoyoditos, iones hipoclorito y/o las mezclas de estos mediante el uso de iones cloruros de sustrato oxidable, iones yoduros y/o las mezclas de estos en presencia de peróxido de hidrógeno. La peroxidasa vegetal puede usarse para producir iones de hipotiocianito, hipoclorito, hipobromito, hipoyodito y/o una mezcla de estos mediante el uso de tiocianatos de sustrato oxidable, cloruro yoduro bromuros y/o las mezclas de estos en presencia de peróxido de hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de peroxidasas y/u oxidorreductasas adecuadas incluyen enzimas de origen vegetal, tales como, por ejemplo, peroxidasa de rábano picante (EC n ° 1.11.1.7) o peroxidasa de soja, nitrato oxidoreductasa-NADPH (EC n ° 1.6.6.1) de cereales, enzimas de hongos como, por ejemplo, glucosa oxidasa (EC n ° 1.1.3.4), catalasa (EC n ° 1.11.1.6), beta-galactosidasa (EC n ° 3.2.1.23) y nitrato oxido-reductasa-NADPH (EC n ° 1.6.6.2) de *Aspergillus,* enzimas de origen bacteriano como, por ejemplo, NADH-peroxidasa (EC n ° 11.1.1) de *Enterococcus,* NADPH oxidoreductasa (EC n ° 1.6.99.3) de *Vibrio,* nitrato reductasa (EC n ° 1.9.6.1) de *Colibacilli,* oxidasa láctica dismutasa (EC n ° 1.1.3.2) de *Pediococcus,* superóxido dismutasa (EC n ° 1.15.1.1) de *Colibacilli, Arthromyces* peroxidasa (EC n ° 1.11.1.1), la beta-galactosidasa (EC n ° 3.2.1.23) de *Colibacilli,* enzimas de origen animal como, por ejemplo, xantina oxidasa (E.C. n ° 1.1.3.22) de la leche, lactoperoxidasa (EC n ° 1.11.1.7) de la leche, la mieloperoxidasa leucocítica (EC n ° 1.11.1.7), óxido nítrico sintasa (EC n ° 1.14.13.39) de los tejidos nerviosos, la superóxido dismutasa (EC n ° 1.15.1.1) de eritrocitos, sulfito oxidasa (EC n ° 1.8.3.1) de hepatocitos.

Las enzimas pueden añadirse en el medio de reacción, en proporciones que varían de 0,02 a 10 g/l del medio de reacción.

Los sustratos oxidables pueden añadirse en el medio de reacción, en proporciones que varían de 0,05 mM a 15 mM por litro del medio de reacción.

El dador de oxígeno puede ser peróxido de hidrógeno y cualquier peróxido inorgánico como los peróxidos metálicos, por ejemplo, el peróxido de magnesio o de peróxidos de sodio u orgánicos como los peróxidos de bencilo o el peróxido de urea, pero también el ácido peracético, el permanganato de potasio y percarbonatos. En general, puede usarse cualquier compuesto químico que pueda producir peróxido de hidrógeno. Ventajosamente, los dadores de oxígeno se añaden en el medio de reacción, en proporciones que varían desde 0,05 mM hasta 15 mM por litro del medio de reacción. Dicho dador de oxígeno puede estar en forma de un sistema enzimático complementario que produce peróxido de oxígeno, que comprende un sustrato oxidable y una enzima, por ejemplo, del tipo oxidorreductasa, específica de este sustrato.

Los ejemplos no limitantes de sistemas enzimáticos adecuados para la producción del dador de oxígeno incluyen glucosa oxidasa/glucosa, galactosa oxidasa/galactosa, urato oxidasa/urato, colina oxidasa/colina, glicina oxidasa/glicina, glicolato

oxidasa/glicolato, L-sorbosa oxidasa/L-sorbosa, amina oxidasa/amina primaria, glutamato oxidasa/glutamato, alcohol oxidasa/alcohol, NAD(P)H oxidasa/NAD(P)H, superóxido dismutasa/radical libre de oxígeno. Los sistemas enzimáticos mencionados anteriormente, en presencia de oxígeno y agua, pueden producir peróxido de hidrógeno que se usará como dador de oxígeno en el sistema enzimático en el proceso para la producción de hipohalito y/o hipotiocianito. Alternativamente, el dador de oxígeno puede seleccionarse entre microorganismos productores de peróxido de hidrógeno como *Streptococcus*y/o *Lactobacillus.*

Como se usa en la presente descripción, el término "mM" (milimol) identifica esa cantidad en gramos que corresponde al peso molecular de la composición dividida por mil.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- una lactoferrina,
- al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos (como se define en la reivindicación 1, que también se aplica a otras modalidades que se proporcionan a continuación), y
- opcionalmente, al menos un factor de crecimiento, seleccionado preferentemente del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos. En una modalidad preferida, la composición comprende adicionalmente al menos un factor de crecimiento seleccionado del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En las composiciones de acuerdo con la presente invención, la lactoferrina, presentada en diferentes formas saturadas de hierro de 0 % de hierro (apo-lactoferrina) a 100 % de saturación de hierro (lactoferrina saturada de hierro) puede proporcionarse a partir de diferentes fuentes, que incluye fuentes de mamíferos, por ejemplo: lactoferrina bovina a partir de líquidos de secreciones bovinas, por ejemplo leche bovina; lactoferrina humana a partir de líquidos de secreción humana, por ejemplo leche humana; lactoferrina-similar a ADNc humano o lactoferrina-similar a bovina producida por microorganismos, por ejemplo, *Pichia* o de animales transgénicos, por ejemplo, vacas transgénicas; todos conocidos en la técnica. En una modalidad, la lactoferrina se suministra en una concentración en el intervalo de 0,1 µg a 5000 mg/l de composición o de 0,1 µg a 5000 mg/kg de composición. Los intervalos de dosificación preferidos de lactoferrina son de 0,001 g a 10 g, preferentemente de 0,01 g a 0,1 g por kg de peso corporal por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otra formulación.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina,

- al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y

- opcionalmente, al menos un factor de crecimiento seleccionado preferentemente del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos. En una modalidad preferida, la composición comprende adicionalmente al menos un factor de crecimiento seleccionado del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

Los péptidos de lactoferrina son péptidos producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina. Las proteasas pueden ser pepsina, quimotripsina o cualquiera de las demás proteasas (enzimas proteolíticas) usadas solas o combinadas para proteolizar la lactoferrina de cualquier fuente como se describió anteriormente. Por ejemplo, dicho péptido de lactoferrina es lactoferricina. La lactoferricina es un péptido derivado de la lactoferrina generado por la hidrólisis ácida de la pepsina. Los péptidos de lactoferrina adecuados se describen en Shimazaki, Tsuda, Tomita, Kuwata y Perraudin (Eds.). (2000). Lactoferrina: Structure, function and applications (págs. 164-171; págs. 239-243; págs. 273-277). Amsterdam, NY: Elsevier; y en Yoo y otros. (1998. Bovine lactoferrin and lactoferricinTM inhibit tumor metastasis in mice. In Spik, Legrand, Mazurier & Perraudin (Eds.), Advances in lactoferrin research (Vol. 443, Advances in experimental medicine and biology, págs. 285-291). Nueva York, NY: Plenum Press).

En una modalidad, el péptido de lactoferrina producido por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina se suministra en una concentración en el intervalo de 0,1 µg y 5000 mg/l de composición o de 0,1 µg

a 5000 mg/kg de composición. La concentración útil puede ser de 10 µg a 10 g de péptidos de lactoferrina por litro, pero preferentemente de 100 µg a 100 mg de péptidos de lactoferrina por litro por kg de peso corporal por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otra formulación.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- lisozima,
- al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
- opcionalmente, al menos un factor de crecimiento, seleccionado preferentemente del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos. En una modalidad preferida, la composición comprende adicionalmente al menos un factor de crecimiento seleccionado del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En estas composiciones, la lisozima puede proporcionarse a partir de diferentes fuentes, que incluye la lisozima de mamíferos, por ejemplo: lisozima bovina de líquidos de secreción bovina, por ejemplo leche bovina; lisozima humana a partir de líquidos de secreción humana, por ejemplo leche humana; lisozima de clara de huevo, por ejemplo, clara de huevo de gallina; lisozima-similar a ADNc humano o lisozima-similar a bovina producida por microorganismos, por ejemplo, *Pichia* o de animales transgénicos, por ejemplo, vacas transgénicas. En una modalidad, la lisozima se suministra en una concentración en el intervalo de 0,1 µg a 5000 mg/l de composición o de 0,1 µg a 5000 mg/kg de composición. Los intervalos de dosis preferidos de lisozima son de 0,001 g a 50 g, preferentemente de 0,01 g a 10 g, más preferentemente de 0,01 g a 0,1 g por kg de peso corporal por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otra formulación.

El uso de diferentes de estos compuestos mencionados anteriormente juntos tiene un efecto sinérgico. En estas composiciones, el componente del factor de crecimiento puede proporcionarse a partir de cualquier fuente conocida en la técnica. Los intervalos de dosis preferidos de los factores de crecimiento son de 1 ppb a 100 mg, preferentemente de 0,001 mg a 100 mg, más preferentemente de 0,01 mg a 10 mg, lo más preferentemente de 0,1 mg a 1 g por kg de peso corporal por día o por 100 ml de líquido, gel, pasta u otras formulaciones.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
- al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozimas o una combinación de estas, y
- un factor de crecimiento derivado de plaquetas. En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En estas composiciones, el factor de crecimiento derivado de plaquetas puede proporcionarse a partir de plaquetas de mamíferos, por ejemplo: plaquetas humanas o de cerdo; o de la secreción de mamíferos, por ejemplo, líquidos de secreciones bovinas y humanas, por ejemplo, calostro, leche y otros derivados; que se fabrican por técnica de ADN recombinante; se sintetizan químicamente; o una mezcla de estos, todos conocidos en la técnica.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:
al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozimas o una combinación de estas, y
el factor de crecimiento de fibroblastos.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En estas composiciones, el factor de crecimiento de fibroblastos puede proporcionarse a partir de hipófisis, cerebro, hipotálamo, retina, glándula suprarrenal y riñón. También puede proporcionarse a partir de secreciones de mamíferos, por ejemplo: líquidos de secreciones bovinas y humanas, por ejemplo, calostro, leche y otros derivados; fabricados por técnicas de ADN recombinante; se sintetizan químicamente; o una mezcla de estos, todos conocidos en la técnica.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
- al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozimas o una combinación de estas, y
- el factor de crecimiento transformante.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En estas composiciones, el factor de crecimiento transformante puede proporcionarse a partir de plaquetas de sangre de mamíferos, por ejemplo: plaquetas de sangre de cerdo; de secreciones de mamíferos, por ejemplo, de líquidos de secreciones bovinas y humanas, por ejemplo, calostro, leche y otros derivados; que se fabrican por técnicas de ADN recombinante; se sintetizan químicamente; o una mezcla de estos, todos conocidos en la técnica.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
- al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozimas o una combinación de estas, y
- un factor de crecimiento epidérmico.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En estas composiciones, el factor de crecimiento epidérmico puede proporcionarse a partir de diferentes tejidos y líquidos biológicos de especies de mamíferos, a partir de líquidos de secreciones humanas y bovinas, por ejemplo, calostro, leche y otros derivados, que se fabrican mediante técnicas de ADN recombinante, se sintetizan químicamente, o una mezcla de estas, todos conocidos en la técnica.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
- al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozimas o una combinación de estas, y
- la angiogenina.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En estas composiciones, el factor de crecimiento de angiogenina puede proporcionarse a partir de diferentes tejidos y líquidos biológicos de especies de mamíferos, a partir de líquidos de secreciones humanas y bovinas, por ejemplo, calostro, leche y otros derivados, que se fabrican mediante técnicas de ADN recombinante, se sintetizan químicamente, o una mezcla de estas, todas conocidas en la técnica.

Una composición que comprende calostro y/o suero de calostro puede proporcionar una fuente de al menos uno de los factores de crecimiento. Preferentemente, la presente invención proporciona una composición que comprende:

(a) al menos un ion que selecciona de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito, hipotiocianito o una combinación de estos, y
(b) al menos un primer compuesto seleccionado de lactoferrina, péptidos de lactoferrina producidos por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozimas o una combinación de estas, y
(c) al menos un segundo compuesto seleccionado del calostro, el suero de calostro, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos.

En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende un hipohalito y/o hipotiocianito y lactoferrina o un péptido de lactoferrina producido por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina y el calostro y/o el suero de calostro. En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion hipohalito que se selecciona de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende un hipohalito y/o hipotiocianito y una lisozima y calostro y/o suero de calostro. En una modalidad preferida, dicha composición comprende al menos un ion hipohalito que se selecciona de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito. En otra modalidad preferida, dicha composición comprende al menos dos iones: hipotiocianito y un ion seleccionado de hipoclorito, hipobromito, hipoyodito.

Las composiciones mencionadas anteriormente pueden comprender además un compuesto seleccionado de triclosán, clorhexidina, cetilpiridinio, o una combinación de estos. La clorhexidina puede producirse química o naturalmente. Las concentraciones preferidas de clorhexidina para su uso en la presente descripción están en el intervalo de 0,1 µg a 100 g/l. El triclosán puede producirse química o naturalmente. Las concentraciones preferidas de triclosán para el uso en la presente descripción están en el intervalo de 0,1 µg a 100 g/l. El cetilpiridinio puede producirse química o naturalmente. Las concentraciones preferidas de cetilpiridinio para su uso en la presente descripción están en el intervalo de 0,1 µg y 100 g/l.

En una modalidad, la presente invención proporciona la composición en forma líquida. En una modalidad preferida, la composición líquida de acuerdo con la invención comprende una combinación de al menos tres compuestos: un primer compuesto seleccionado del grupo que comprende lactoferrina, péptido de lactoferrina producido por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estos, un segundo compuesto seleccionado de los factores de crecimiento y un tercer compuesto seleccionado del grupo de iones que comprende $OSCN^-$(hipotiocianito), OI^-(hipoyodito) y OCl^-(hipoclorito), o una combinación de estos. Preferentemente, dicho tercer compuesto se selecciona de hipoyodito o hipoclorito, o una combinación de estos. En otra modalidad preferida, dicho tercer compuesto es hipotiocianito y un cuarto compuesto seleccionado de hipoclorito o hipoyodito o una combinación de estos.

En otra modalidad, la composición líquida de acuerdo con la invención comprende una combinación de al menos dos compuestos: un primer compuesto seleccionado del grupo que comprende lactoferrina, péptido de lactoferrina producido por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estas, y un segundo compuesto seleccionado del grupo de iones que comprende $OSCN^-$(hipotiocianito), OI^-(hipoyodito) y OCl^-(hipoclorito), o una combinación de estos. Preferentemente, dicho segundo compuesto se selecciona de hipoyodito o hipoclorito, o una combinación de estos. En otra modalidad preferida, dicho segundo compuesto es hipotiocianito y un tercer compuesto seleccionado de hipoclorito o hipoyodito o una combinación de estos.

En la presente invención, el hipohalito y/o hipotiocianito usado en la composición se aíslan y no están en combinación con el sistema peroxidasa que usualmente comprende la enzima, el sustrato y el dador de oxígeno. Los iones hipohalito y/o hipotiocianito cuando se aíslan tienen una actividad que es diferente del ion cuando está en presencia del sistema peroxidasa.

Las composiciones farmacéuticas (medicamento) conforme a la invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. Ver, por ejemplo, Remington & Gennaro (1990. Remington's pharmaceutical sciences (18va ed.). Easton, PA: Mack Pub. Co.). Típicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo se mezclará con un portador farmacéuticamente aceptable. Un portador puede tomar una gran diversidad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, intravenosa, oral y parenteral. Las composiciones pueden contener además agentes antioxidantes, agentes estabilizantes, conservantes y similares.

Como se usa en la presente descripción, el término portador "farmacéuticamente aceptable" significa un sólido inerte, no tóxico, relleno líquido semi-sólido, diluyente, material de encapsulación, auxiliar de formulación de cualquier tipo, o simplemente un medio estéril acuoso, como la salina. Algunos ejemplos de los materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones como almidón de maíz y almidón de papa, celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; malta, gelatina, talco; excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, como propilenglicol, polioles como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres como etil oleato y etil laurato, agar; agentes tampones como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; etil alcohol y soluciones tampón de fosfato, así como otras sustancias no tóxicas compatibles usadas en las formulaciones farmacéuticas.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes como el lauril sulfato de sodio y el estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorante, saborizante y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con la opinión del formulador. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, como palmitato ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y los agentes quelantes de metales, como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a un individuo de varias maneras que dependen del área a tratar. El término "individuo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un animal como

los vertebrados. Los ejemplos de estos vertebrados incluyen peces, aves y mamíferos. El individuo será preferentemente un ser humano, pero también puede ser un animal de ganado doméstico, aves de corral, peces, de laboratorios o mascotas. La administración puede ser vaginal, rectal, intranasal, oral, por inhalación o parenteral, por ejemplo, por goteo intravenoso, subcutánea, intratumoral, intraperitoneal, intralinfática o inyección intramuscular.

Para la administración oral, la composición para el uso de acuerdo con la invención puede formularse en preparaciones líquidas como elixires, soluciones, suspensiones o emulsiones. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, agentes de suspensión y similares.

Para administración parenteral, la composición para uso de acuerdo con la invención puede usarse con un portador farmacéutico y administrarse como una solución o una suspensión. El agua, la solución salina, las soluciones de dextrosa, las soluciones de fructosa, el etanol o los aceites de origen animal, vegetativo o sintético son ilustrativos de portadores adecuados. El portador también puede contener otros ingredientes, por ejemplo, conservantes, agentes de suspensión, agentes solubilizantes, tampones y similares.

Están disponibles una variedad de vías de administración. El modo particular que se selecciona dependerá, por supuesto, del fármaco particular que se selecciona, la gravedad del estado de la enfermedad que se trata y la dosificación requerida para la eficacia terapéutica. La administración, generalmente hablando, pueden practicarse mediante el uso de cualquier modo de administración que es médicamente aceptable, lo cual significa que cualquier modo que produzca niveles efectivos de compuestos activos, sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Tales modos de administración incluyen las vías oral, rectal, sublingual, nasal, transdérmica o parenteral. El término "parenteral" incluye subcutánea, intravenosa, epidural, irrigación, intramuscular, bombeo de liberación o infusión.

La composición para el uso en la presente descripción puede formularse con un portador farmacéuticamente aceptable de cualquier otra manera adecuada deseada para la administración en la situación particular. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse como una pasta de dientes líquida, enjuague bucal y aerosol para la administración oral en el tratamiento de infecciones bucales. Alternativamente, las composiciones pueden formularse en una formulación tópica (como un spray, gel, crema, gotas para los ojos, champú, etc.) y/o incorporarse en un vendaje o una almohadilla para la administración tópica en la piel, ojos, cabello, etc., de los individuos que lo necesiten. Finalmente, las composiciones también pueden formularse como una solución inyectable para aplicación interna.

Las diferentes composiciones posibles de acuerdo con la presente invención pueden prepararse para propósitos profilácticos y/o terapéuticos, según se desee y se necesite, para permitir la administración de cantidades profilácticas y/o terapéuticas efectivas de los componentes individuales de estos a un individuo que los necesite para la prevención y/o el tratamiento de infecciones relacionadas con bacterias u hongos.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse para prevenir y/o tratar infecciones en seres humanos o animales.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuadas para la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por bacterias u microorganismos de hongos planctónicos u organizados como biopelículas.

Como se usa en la presente descripción, el término "planctónico" se refiere a microorganismos de libre flotación aislados cuyos movimientos se controlan por el movimiento del agua (no unidos a las superficies).

Como se usa en la presente descripción, el término "biopelícula" se refiere a una matriz similar al limo dentro de la cual crece un consorcio de microorganismos. Estas biopelículas pueden crecer sobre superficies u ocupar vacíos en un medio poroso.

La presente descripción proporciona métodos para la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por microorganismos que comprenden la administración a un individuo que lo necesite una composición de acuerdo con la invención. En una modalidad, dicho método comprende la administración a un individuo que lo necesite una composición que comprende

(a) al menos un ion seleccionado de hipohalito, hipotiocianito o una combinación de estos,

(b) al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptido de lactoferrina producido por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estas, y opcionalmente

(c) al menos un factor de crecimiento.

Dichos microorganismos pueden ser bacterias, u hongos.

En una modalidad, dicho microorganismo es responsable de infecciones gastrointestinales. En una modalidad dicha infección gastrointestinal provoca diarrea o úlceras intestinales. Preferentemente, dicho microorganismo responsable de

la infección gastrointestinal se selecciona del grupo que comprende *Shigella, Salmonella, E. coli, Vibreo colera, Pseudomonas* (*Ps. pyocyanea*), *Staphylococcus* (*Staph. albus, aureus*), *Streptococcus* (*Strep. viridans, Strep. faecalis, B-Streptococcus*), *Proteus, Helicobacter pylori* y similares, preferentemente *H. pylori.*

En otra modalidad, dicho microorganismo provoca la formación de cálculos y la aparición de caries, gingivitis, mucositis y/u otras enfermedades periodontales. En otra modalidad, dicho microorganismo provoca el acné. En otra modalidad, dicho microorganismo es responsable de enfermedades vaginales. La composición de acuerdo con la presente invención puede usarse para la profilaxis o terapia de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos que forman biopelículas en diversos tipos de superficies de células humanas, como, por ejemplo, piel, mucosa ocular, esferas otorrinolaringológicas, células gastroenterológicas y superficies celulares del sistema urogenital.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, útiles para tratar placa dental, enfermedades periodontales, úlceras, turista, vaginitis bacteriana, vaginosis, cistitis, infecciones por clamidia.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención, y para el uso de conformidad con la presente invención, pueden comprender, además de los compuestos mencionados anteriormente, un excipiente farmacéuticamente aceptable, portador, tampón, estabilizador u otros materiales bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Estos materiales no deben ser tóxicos y no deben interferir con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del portador u otro material puede depender de la vía de administración. Los expertos en la técnica pueden preparar soluciones adecuadas.

En un contexto terapéutico, *es decir,* donde el efecto biológico de las composiciones para un individuo es beneficioso, la administración está preferentemente en una "cantidad terapéuticamente efectiva", siendo esto suficiente para mostrar beneficios al paciente. Dichos beneficios pueden ser al menos la mejoría de un síntoma. La cantidad actual administrada, y la velocidad y el tiempo de la administración, dependerán del objetivo de la administración, *por ejemplo,* el efecto biológico que se requiere en vista de la naturaleza y gravedad del desafío y es el tema de la optimización de rutina. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la dosis, etc., es responsabilidad de los médicos generales y otros médicos.

La presente invención es particularmente útil para el control o la inhibición de microorganismo que se selecciona de hongos y bacterias. Por ejemplo, dicha composición es particularmente útil contra *Penicillium spp.; Botryotinia spp.* como *Botrytis cinerea; Didymella spp.* como *Didymella lycopersici* y *Didymella bryonia; Pythium spp.; Plasmopara spp.; Peronospora spp.; Sclerospora spp.; Sphaerotheca spp.* como *Sphaerotheca pannose* y *Sphaerotheca fulisinea; Puccunia spp.* como *Puccunia horiana; Erysiphe spp.; Oidium spp.; Leveillula spp.* como *Leveillula taurica; Fusarium spp.; Phytophtora spp.; Rhizoctonia spp.; Verticillium spp.; Sclerotinia spp.; Rhizopus spp.* y *Ventura spp.* y similares.

EJEMPLOS

Las composiciones de la presente invención se entenderán mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes de ninguna manera.

Ejemplo 1: Producción del ion $OSCN^-$, OI^- o OCl^-

La peroxidasa inmovilizada sobre un soporte sólido se añade a un vaso de precipitados. Se añade H_2O_2 y SCN^- o I^- o Cl^- o una mezcla de dos o tres de estos.

El soporte sólido puede ser lodo, perlas de vidrio o soportes catiónicos cromatográficos y similares. La enzima puede fijarse covalentemente. La enzima puede fijarse iónicamente o por absorción. Una vez terminada la reacción, la mezcla se asienta y se filtra para eliminar la enzima inmovilizada. La solución filtrada contiene $OSCN^-$ y/o OI^- y/o OCl^-. Tal como se usa en la presente descripción, estas soluciones se referirán como "solución OSCN-", "solución OI^-", "solución OCl^-", solución $OSCN^-/OI^-/OCl^-$, solución $OSCN^-/OI^-$, solución OCl^-/OI^-, solución $OSCN^-/OCl^-$. La solución también puede contener sustrato sin reaccionar.

Los iones hipohalito y/o hipotiocianito producidos en la presente descripción tienen una actividad contra microorganismos que tienen grupos sulfhidrilo en su membrana. Sin embargo, en presencia de su sistema de producción enzimático (producción continua), el ion también puede reaccionar con la tirosina presente en las proteínas, enzimas y péptidos presentes en el medio, se conoce la yodación de la proteína (marcador) para la detección de tumores. El mecanismo de yodación solo es posible con un sistema peroxidasa y no solo con OI^-.

Los iones hipohalito y/o hipotiocianito cuando, junto con su sistema de producción enzimática, tienden a reaccionar, no solo con los microorganismos, sino también con la tirosina presente en las moléculas, lo que disminuye la concentración efectiva de dichos iones.

Cuando estos iones se usan sin su sistema enzimático, solo reaccionan sobre los microorganismos, ya que la reacción con la tirosina solo se cataliza en presencia de la peroxidasa.

Puede observarse el mismo fenómeno en presencia de aceites insaturados, cuyo doble enlace puede saturarse con los iones mencionados anteriormente solo en presencia de su sistema de producción enzimática. Tal aceite saturado presenta un sabor rancio. La reacción de saturación no ocurre cuando los iones se aíslan y se usan sin su sistema de producción enzimática. Otro ejemplo de la diferencia de actividad de los iones mencionados anteriormente cuando se aíslan, puede mostrarse con la hemoglobina, que puede oxidarse solo en presencia del sistema peroxidasa. Este fenómeno no ocurre cuando los iones se usan sin su sistema de producción enzimática.

Ejemplo 2

Las formulaciones de bases ilustrativas para portadores farmacéuticamente aceptables para la composición farmacéutica de la presente invención que se formulan como un medicamento tópico para administración tópica, como una crema, un gel o para incorporarse en una venda o almohadilla, se exponen en Tabla 1, como sigue. La siguiente tabla muestra ingredientes variables y las cantidades profilácticas y terapéuticas efectivas que pueden usarse en la preparación de una composición farmacéutica tópica de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

Tabla 1

A menos que se indique lo contrario, los pesos se expresan en gramos.			
Ingredientes	A	B	C
$OSCN^-$ (21,51 % agua desionizada)	250 µM	-------	-------
OI^- (21,51 % agua desionizada)	----------	200 µM	--------
OCl^- (21,51 % agua desionizada)	----------	----------	200 µM
Cirami N.	20.0	20.0	20.0
Aceite de girasol	40.0	40.0	40.0
Vitamina E	0.04	0.04	0.04
Tensami 4/07	2.0	2.0	2.0
Tensami 1/05	3.0	3.0	3.0
Bronopol	2.0	2.0	2.0
Myacide SP	2.0	2.0	2.0
Propilenglicol	10.0	10.0	10.0
	-------	-------	-------
Total	100	100	100
Lactoferrina	0,05 g	0,05 g	----------
Lisozima	0,05 g	----------	0,05 g
Inmunoglobulinas	0,1 g	0,05 g	0,1 g
Factores de crecimiento			
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,01 mg	0,015 mg	0,005 mg
Factor de crecimiento transformante	0,005 mg	0,0025 mg	0,01 mg
Factor de crecimiento de fibroblastos	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
Factor de crecimiento epidérmico	0,015 mg	0,01 mg	0,005 mg
Angiogenina	0,001 mg	0,001 mg	0,001 mg
Cirami N.1, Tensami 4/07, Tensami 1/05, Bronopol y Myacide SP se comercializan por Alban Muller International, Montreuil, Francia.			

Ejemplo 3

Las formulaciones ilustrativas para portadores farmacéuticamente aceptables para la composición farmacéutica de la presente invención para formular como una solución de lavado ocular para la administración tópica, como una gota ocular o como un lavado ocular, se exponen en la Tabla 2, como sigue. La siguiente Tabla muestra los ingredientes variables y las cantidades profilácticas y terapéuticas efectivas que pueden usarse en la preparación de medicamentos para el lavado de ojos, de acuerdo con la presente invención.

Tabla 2

Gota ocular o lavado de ojos (por 5 ml de solución)			
Ingredientes			
$OSCN^-$ (99,4 % agua desionizada)	250 µM	-------	-------
OI^- (99,2 % agua desionizada)	250 µM	200 µM	--------
OCl^- (98,1 % agua desionizada)	----------	----------	200 µM
Ácido sórbico (0,0025%)	0.0002	----------	----------
Ácido bórico	0.018	0.018	0.018
Borato de sodio (hidratado 10H20)	0.0015	0.0015	0.0015
Cloruro de sodio	0.0025	0.0025	-
Cloruro de benzalconio	0.0001	---------	---------
Edetato disódico	0.001	0.001	0.001
Total	100	100	100
Lactoferrina	0,0005 g	0,0005 g	----------
Lisozima	0,0005 g	----------	0,0005 g
Inmunoglobulinas	0,0001 g	0,0001 g	0,0001 g
Factores de crecimiento			
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	0,001 mg	0,0015 mg	0,0005 mg
Factor de crecimiento transformante	0,0005 mg	0,00025 mg	0,0001 mg
Factor de crecimiento de fibroblastos	0,00015 mg	0,0001 mg	0,00005 mg
Factor de crecimiento epidérmico	0,00015 mg	0,0001 mg	0,00005 mg
Angiogenina	0,00001 mg	0,00001 mg	0,00001 mg
[1] La solución de lavado de ojos es una solución de 5 ml de: 90 miligramos de ácido bórico; 6,6 miligramos de borato de sodio hidratado (10 H_2O); 2500 unidades de vitamina A y 0,125 µg de ácido sórbico 0,0025 %.			

Ejemplo 4

Las formulaciones ilustrativas para portadores farmacéuticamente aceptables para la composición farmacéutica de la presente invención que se formula como una crema acuosa para uso cosmético se exponen en la Tabla 3, como sigue. La siguiente Tabla 3 muestra los ingredientes variables y las cantidades profilácticas y terapéuticas efectivas que pueden usarse en la preparación de una crema acuosa, de acuerdo con la presente invención.

Tabla 3

Péptidos de lactoferrina	10 mg	10 mg
Suero de calostro bovino	100 mg	100 mg
Cera emulsionante	9 g	9 g
Parafina blanda blanca	10 g	10 g
$OSCN^-$ (500 µM en agua purificada)	a 100 g	
OI^- + $OSCN^-$ (450 µM + 50 µM en agua purificada, respectivamente)		a 100 g

Ejemplo 5

Las composiciones de acuerdo con la invención (Tabla 4) que se formulan en el Ejemplo 3 se probaron en bacterias planctónicas y en bacterias organizadas en biopelículas. Se midió el contenido de ATP de ración/conteo microbiano. También se evaluaron las composiciones de referencia (7-10). Los resultados se muestran en la Tabla 5. Los resultados se establecen mediante una escala de notación, de 0 (sin inhibición del crecimiento) a 5 (inhibición del crecimiento total). De 0 a 5, 5 representa un efecto antimicrobiano muy bueno de la composición y 0 no tiene efecto antimicrobiano.

Tabla 4

Composiciones	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$OSCN^-$	+		+		+		+				
OI^-	+		+		+		+				
OCl^-		+		+		+		+			
Lactoferrina	+	+	+	+	+	+			+	+	+
Lisozima		+		+		+				+	+
Inmunoglobulinas	+		+		+				+		+
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	+								+		
Factor de crecimiento transformante	+								+		
Factor de crecimiento de fibroblastos		+								+	
Factor de crecimiento epidérmico		+								+	
Angiogenina	+	+							+	+	
Suero de calostro			+	+							
Lactoperoxidasa/tiocianato de potasio/H_2O_2									+	+	+

Tabla 5

Composición	Bacterias planctónicas	Bacteria organizada en biopelícula
1	5	5
2	5	5
3	5	5
4	5	5
5	5	ND
6	5	ND
7	3	0
8	3	0
9	3	4
10	3	4
11	3	0
ND: no hay datos aún.		

Ejemplo 6

Una solución que comprende $OSCN^-$ y lactoferrina se probó contra *Helicobacter pylori,* y su actividad se comparó con una solución que comprende lactoferrina sola, una solución que comprende OSC^- solo, una solución que comprende el sistema lactoperoxidasa y un control. Se evaluaron las mismas concentraciones de componentes para cada solución. Los resultados se muestran en la Figura 1 y se expresan en Log CFU/min. El gráfico de la Figura 1 muestra que la solución que comprende lactoferrina y $OSCN^-$ es más activa sobre el recuento de bacterias que la lactoferrina sola o $OSCN^-$ solo. Puede verse que hay un efecto sinérgico de la composición que comprende lactoferrina y $OSCN^-$ en comparación con las soluciones que comprenden los componentes solos.

Ejemplo 7

La composición de acuerdo con una modalidad de la invención se formuló como la formulación 5 de la Tabla 4.

La actividad antimicrobiana de la formulación se evaluó mediante una prueba de difusión. Una suspensión de *Sphaerotheca pannose* en caldo Sabouraud (OXOID CM147, Basingstoke, Reino Unido) se ajustó a una absorbancia (600 nm) de 0,8 en un espectrofotómetro Beckman correspondiente a 1,55 +/- 0,32 10^7 UFC/ml. Se inocularon inóculos estandarizados (25 µl) de la suspensión sobre la superficie de las placas Sabouraud de gel-perforado centralmente (diámetro: 15 mm) y luego se depositó 1 ml de la formulación en el pozo central. Las microcolonias fueron evidentes después de 24 horas a 37 °C, pero el césped de crecimiento fue confluente o casi confluente después de 48 horas. Después de 2 días de incubaciones a 37 °C, el radio de la zona de inhibición en la superficie del agar se midió alrededor del pozo central en cuatro direcciones ortogonales. Se inocularon 4 placas de Petri de gel-perforado y placas con *Sphaerotheca pannose* después de 48 horas de incubación a 37 °C en presencia de la formulación 5 y se usó una placa de Petri como control, inhibiendo la formulación a 85 °C durante 6 horas. Fue claramente visible un círculo libre de microorganismos entre el pozo central que contenía la formulación. El radio de inhibición después de 48 horas de incubación fue de 7,9 mm +/- 2 mm en el caso de la formulación de 5 y 0 mm en el caso del control, lo que significó que no hubo inhibición del microorganismo después de calentar la formulación a 85 °C ya que el césped confluente de *Sphaerotheca pannose-* tocó el límite del pozo lleno con el producto inactivado.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:

- al menos un ion seleccionado de hipohalito, hipotiocianito o una combinación de estos y;
- al menos un compuesto seleccionado de lactoferrina, péptido de lactoferrina producido por la acción de una proteasa o una combinación de proteasas sobre la lactoferrina, lisozima o una combinación de estas;

en donde dicho ion hipohalito y/o hipotiocianito se aíslan y no están en combinación con el sistema peroxidasa.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además inmunoglobulinas.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho ion es hipotiocianito.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho ion es hipohalito.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho ion hipohalito se selecciona del grupo que consiste en hipoclorito, hipoyodito, hipobromito o una combinación de estos.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en donde dicho al menos un compuesto es lactoferrina.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, que comprende además un factor de crecimiento.

8. La composición de acuerdo la reivindicación 7, en donde dicho factor de crecimiento se selecciona del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante, la angiogenina, el factor de crecimiento epidérmico o una combinación de estos.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde la composición comprende suero de calostro y/o calostro como una fuente para dicho al menos un factor de crecimiento.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho hipotiocianito está en una concentración en el intervalo de 0,1 µM a 5000 µM.

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en donde dicho hipohalito está en una concentración en el intervalo de 0,1 µM a 5000 µM.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la lactoferrina está en una concentración en el intervalo de 0,1 µg a 5000 mg/l.

13. Un medicamento que comprende la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12.

14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para usar en la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por microorganismos, en donde dichos microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en bacterias y hongos.

15. Uso no médico de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para prevenir, inhibir o matar microorganismos organizados como biopelículas.

16. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, para usar en la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con hongos o bacterias y seleccionadas del grupo que consiste en infecciones gastrointestinales, cálculo y aparición de caries, gingivitis, mucositis, enfermedades periodontales, infecciones vaginales, acné, úlceras, turista, cistitis o infecciones por clamidia.

17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, para usar en la profilaxis y/o terapia de enfermedades causadas por *Helicobacter pylori.*

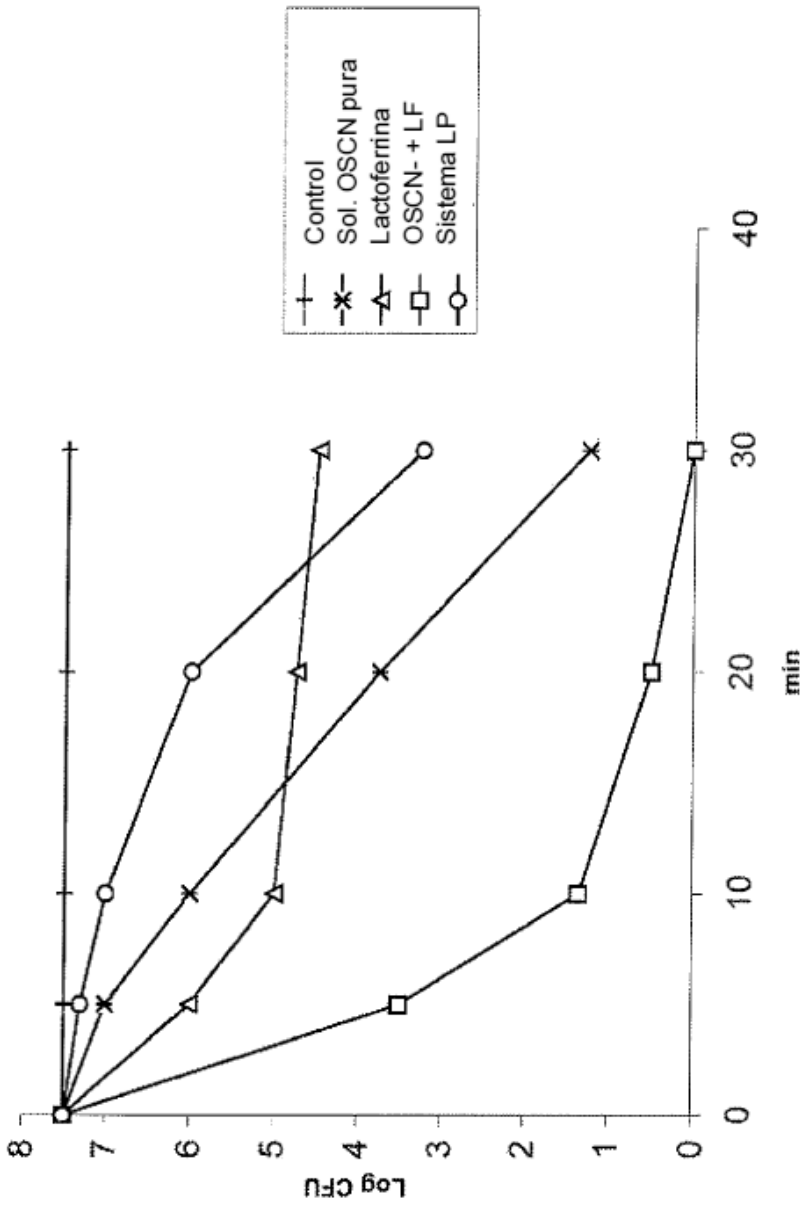
Control
Sol. OSCN pura
Lactoferrina
OSCN- + LF
Sistema LP
Log CFU
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
10
20
30
40
min

FIG. 1