

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 848**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61P 31/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2012 PCT/US2012/059263**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13052958**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2012 E 12838205 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2763665**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas y métodos que las emplean**

30 Prioridad:

08.10.2011 US 201161545108 P
15.06.2012 US 201261660649 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.04.2020

73 Titular/es:

NEXT SCIENCE IP HOLDINGS PTY LTD (100.0%)
Suite 19.02, Level 19, Tower A The Zenith
Building, 821 Pacific Highway
Chatswood, New South Wales 2067, AU

72 Inventor/es:

MYNTTI, MATTHEW F.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 756 848 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones antimicrobianas y métodos que las emplean

5 **Antecedentes**

Los microbios se encuentran prácticamente en todas partes, a menudo en altas concentraciones, y son responsables de una cantidad significativa de enfermedades e infecciones. Matar y/o eliminar estos microorganismos es deseable por varias razones.

10 Las bacterias presentan desafíos especiales porque pueden existir en varias formas (p. ej., planctónicas, esporas y biopelículas) y sus mecanismos de autoconservación las hacen extremadamente difíciles de tratar y/o erradicar. Por ejemplo, las bacterias en las biopelículas o esporas son reguladas negativamente (sésiles) y no se dividen activamente, lo que las hace resistentes al ataque de un gran grupo de antibióticos y antimicrobianos que atacan a las bacterias durante las partes activas de su ciclo de vida, p. ej., división celular.

15 En una biopelícula, las bacterias interactúan y se adhieren a las superficies y forman colonias que facilitan el crecimiento continuo. Las bacterias producen macromoléculas tipo exopolisacáridos (EPS) y/o polisacáridos extracelulares (ECPS) que las mantienen unidas a la superficie y forman una barrera protectora eficaz contra muchas formas de ataque. La protección puede atribuirse muy probablemente al pequeño diámetro de los canales de flujo de la matriz, que restringe el tamaño de las moléculas que pueden llegar a las bacterias subyacentes, y al consumo de biocidas a través de las interacciones con porciones de la matriz macromolecular EPS/ECPS y las secreciones bacterianas y los productos de desecho contenidos en ella. (Ciertos hongos también pueden formar biopelículas, muchos de los cuales presentan los mismos tipos de desafíos que aquí se presentan).

20 Las bacterias también pueden formar esporas, que son capas o recubrimientos duros y no permeables de proteínas/polisacáridos. Las esporas proporcionan resistencia adicional a los esfuerzos de erradicación al prevenir el ataque de materiales que son dañinos para las bacterias.

25 Debido a la protección que brinda una matriz macromolecular (biopelícula) o capa (espora) y su estado de regulación negativa, las bacterias en estos estados son muy difíciles de tratar. Los tipos de biocidas y antimicrobianos eficaces en el tratamiento de bacterias en esta forma son fuertemente ácidos y/u oxidantes, a menudo con átomos halógenos, átomos de oxígeno o ambos. Ejemplos comunes incluyen soluciones de hipoclorito (p. ej., lejía), fenólicos, ácidos minerales (p. ej., HCl), H₂O₂ y similares. Se ha de permitir que grandes dosificaciones de estos productos químicos entren en contacto con la biopelícula o espora durante un tiempo prolongado para que sean efectivos, lo que los hace poco prácticos para muchas aplicaciones.

30 Las formulaciones desarrolladas recientemente para uso en relación con tejidos animales/humanos comprometidos, disuelven una matriz de biopelícula para que las bacterias que aún viven puedan ser enjuagadas o eliminadas de otro modo del tejido infectado; véase, p. ej., las patentes estadounidenses n.º 7.976.873, 7.976.875, 7.993.675, etc. Sin embargo, las concentraciones de principios activos en estas formulaciones son demasiado bajas para matar eficazmente las bacterias, lo que hace que dichas formulaciones sean inadecuadas para su uso como desinfectantes de superficie.

35 Soluciones desinfectantes neutras a muy ácidas que pueden alterar las matrices macromoleculares, o desviar y/o desactivar sus defensas inherentes, permitiendo que los ingredientes en las soluciones accedan a las bacterias, ataquen las membranas celulares y las maten, han sido descritas en la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0086576 A1.

40 Las heridas de los tejidos animales presentan un buen entorno para el crecimiento de bacterias, e incluso de biopelículas, y una superficie o sustrato que requiere un tratamiento cuidadoso, lo que empeora aún más un problema difícil.

45 El documento US 2011/0245757 describe el tratamiento de heridas crónicas utilizando un sistema de disolución acuosa que comprende un agente secuestrante de iones metálicos, tal como un ácido orgánico, un tensioactivo y un agente tampón para proporcionar un pH superior a aproximadamente 4 o superior a aproximadamente 5, p. ej., 5-8,5.

50 Las composiciones que pueden utilizarse en el tratamiento de microbios, tales como las bacterias, siguen siendo deseables. Son particularmente deseables los líquidos que rompen la matriz macromolecular de EPS/ECPS o que eluden y/o desactivan las defensas inherentes a la misma, permitiendo así que el líquido o uno de sus componentes acceda y mate a las bacterias en un estado regulado negativamente. Un líquido de este tipo que es letalmente eficaz sin tener toxicidad o con una toxicidad muy limitada tiene un interés y un valor comercial significativos.

55 Los métodos capaces de tratar las bacterias que colonizan las heridas agudas en el momento de la lesión y durante todas las etapas de curación, así como en el tratamiento de las heridas crónicas, también son altamente deseables.

Sumario

5 La presente invención está dirigida a composiciones para su uso en el tratamiento de heridas, como se especifica en las reivindicaciones 1 y 8. Se pueden utilizar en el tratamiento o eliminación de microbios, incluyendo, entre otros, las bacterias, independientemente de si están en forma de plancton, esporas o biopelículas.

10 Una composición acuosa para su uso de acuerdo a la presente invención es letal hacia un amplio espectro de bacterias gram positivas y gram negativas y exhibe letalidad hacia otros microbios tales como virus, hongos, mohos, levaduras y esporas bacterianas.

15 La composición incluye una cantidad significativa de uno o más tensioactivos y grandes cantidades de solutos osmóticamente activos. La composición es eficaz para interrumpir o romper las reticulaciones iónicas en la matriz macromolecular de una biopelícula, lo que facilita el paso de los solutos y tensioactivos a través de la matriz a las bacterias arrastradas y/o protegidas por ella. Estos ingredientes, aunque normalmente ineficaces contra las bacterias cuando se usan en aislamiento o en bajas concentraciones, se vuelven muy efectivos para romper la biopelícula bacteriana o eludir y desactivar las defensas de la biopelícula bacteriana, permitiendo que las bacterias en sus diversos estados sean accedidas y destruidas (induciendo que la membrana fugue bacterias, lo que conduce a la lisis celular) cuando se suministran en la combinación correcta y en concentraciones suficientes.

20 También se desvelan composiciones para el tratamiento de las áreas de heridas. Se pueden aplicar composiciones no sólidas al área; la composición puede ser no fluida si se pretende dejarla en su lugar. Se puede incluir un antihemorrágico en una composición o artículo para permitir que la composición o el artículo restañen la hemorragia, además de proporcionar un tratamiento antimicrobiano. Estos aspectos también se relacionan con los métodos de limpieza, vendaje y otros tratamientos de heridas.

25 Para ayudar a comprender la siguiente descripción de varias realizaciones, se proporcionan algunas definiciones a continuación. Se pretende que se apliquen en todo momento, a menos que el texto que lo acompaña indique explícitamente lo contrario:

- 30 "microbio" significa cualquier tipo de microorganismo que incluye, entre otros, bacterias, virus, hongos, viroides, priones y similares;
- "agente antimicrobiano" significa una sustancia que tiene la capacidad de causar una reducción superior al 90 % (1 log) en el número de uno o más microbios;
- 35 "agente antimicrobiano activo" significa un agente antimicrobiano que es eficaz sólo o principalmente durante las partes activas del ciclo de vida, p. ej., división celular, de un microbio;
- "biopelícula" significa una comunidad de microbios, particularmente bacterias y hongos, adheridos a una superficie en la que los miembros de la comunidad están contenidos y/o protegidos por una matriz macromolecular autogenerada;
- 40 "tiempo de residencia" significa el tiempo durante el cual un agente antimicrobiano puede entrar en contacto con una biopelícula bacteriana;
- "biocompatible" significa que no presenta efectos nocivos significativos a largo plazo sobre o en una especie de mamífero;
- "biodegradación" significa transformación, mediante procesos enzimáticos, químicos o físicos *in vivo*, de una sustancia química en especies químicas más pequeñas;
- 45 "antihemorrágico" significa un compuesto o material que inhibe el sangrado por uno cualquiera o más de los siguientes factores: inhibir la fibrinólisis, promover la coagulación, promover la agregación plaquetaria o causar vasoconstricción;
- "infección adquirida en el hospital" significa una infección localizada o sistémica no presente, y sin evidencia de incubación, en el momento en que un paciente es admitido en un centro de atención médica, la mayoría de las cuales se vuelven clínicamente evidentes dentro de las 48 horas de su admisión;
- 50 "polielectrolito" significa un polímero con múltiples mer que incluyen un grupo de electrolitos capaz de disociarse en el agua;
- "polielectrolito fuerte" es un polielectrolito cuyos grupos electrolíticos se disocian completamente en el agua a $3 \leq \text{pH} \leq 9$;
- 55 "polielectrolito débil" es un polielectrolito que tiene una constante de disociación de ~2 a ~10, es decir, parcialmente disociado a un pH en el intervalo en el que los grupos de un polielectrolito fuerte están completamente disociados; y
- "poliamfolito" es un polielectrolito con algunos mer que incluyen grupos de electrolitos catiónicos y otros mer que incluyen grupos de electrolitos aniónicos.

60 En este caso, los valores de pH son los que pueden obtenerse a partir de varias técnicas potenciométricas empleando un electrodo debidamente calibrado.

Descripción detallada

65 Independientemente de cómo se logre, la tonicidad de la composición es al menos moderadamente alta, con una

- osmolaridad de al menos ~0,3, ~0,5, ~0,7, ~0,8, ~0,9 o 1 Osm/l. Dependiendo de la aplicación final particular, la composición puede tener cualquiera de las siguientes concentraciones: al menos ~1,5 Osm/l, al menos ~1,75 Osm/l, al menos ~2,0 Osm/l, al menos ~2,25 Osm/l, al menos ~2,5 Osm/l, al menos ~2,75 Osm/l, al menos ~3,0 Osm/l, al menos ~3,25 Osm/l, al menos ~3,5 Osm/L, al menos ~3,75 Osm/l, al menos ~4,0 Osm/l, al menos ~4,0 Osm/l, e incluso al menos ~4,25 Osm/l. Ciertas realizaciones de la composición pueden exhibir concentraciones de soluto de 0,3 a 5 Osm/l, 0,5 a 4,5 Osm/l, 0,75 a 4,4 Osm/l, 1 a 4,3 Osm/l, 1,25 a 4,25 Osm/l, 1,4 a 4,1 Osm/l, y 1,5 a 4 Osm/l; otros intervalos potencialmente útiles incluyen 3 a 5 Osm/l, 2,5 a 4,5 Osm/l, 3 a 4,5 Osm/l, 3,5 a 5 Osm/l, 3,25 a 4,5 Osm/l, y similares. En el aspecto de la reivindicación 1, la osmolaridad es de 1,8 a 2,8 Osm/l.
- La composición puede ser empleada de varias maneras. Independientemente del método de contacto, se cree que el(los) componentes del tensioactivo matan un número significativo de bacterias sin necesidad de que las bacterias sean eliminadas de la biopelícula o viceversa.
- Los siguientes párrafos brindan información sobre una composición antimicrobiana ácida y nuevos usos finales específicos para dichas composiciones.
- Se han descrito composiciones líquidas ácidas en las patentes estadounidenses n.º 7.976.873, 7.976.875 y 7.993.675 mencionadas anteriormente, así como en la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0086576 A1, todas las cuales incluyen grandes cantidades de solutos osmóticamente activos. Una diferencia primaria entre las composiciones líquidas es el pH, siendo muy moderadas las destinadas a ser usadas en el oído o en la cavidad sinusal (p. ej., comúnmente alrededor de $6 \leq \text{pH} \leq 7$), mientras que las destinadas a la desinfección de superficies son más extremas, p. ej., relativamente bajas (alrededor de $3 \leq \text{pH} \leq 6$).
- Una composición antimicrobiana ácida puede contener tan sólo tres ingredientes: agua, el producto o productos de disociación de al menos un ácido, y al menos un tensioactivo, cada uno de los cuales se considera generalmente biocompatible. El producto o productos de disociación de una o más sales alcalinas de ácidos orgánicos también pueden incluirse.
- Los aumentos en la concentración de iones hidronio, es decir, las disminuciones en el pH, generalmente corresponden a una mayor eficacia y, de nuevo, el efecto puede no ser lineal, es decir, el aumento de la eficacia puede ser asintótico después de una cierta concentración de iones hidronio. Mientras el pH de la composición sea superior a ~3, la composición será generalmente biocompatible; específicamente, la exposición externa no producirá efectos dérmicos negativos a largo plazo.
- La acidez se obtiene añadiendo al agua (o viceversa) uno o más ácidos, específicamente ácidos fuertes (minerales) como HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, HNO₃, H₃BO₃, y similares o, preferentemente, ácidos orgánicos, particularmente poliácidos orgánicos. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácidos monoproticos, tales como ácido fórmico, ácido acético y sus variantes sustituidas, ácido propanoico y sus variantes sustituidas (p. ej., ácido láctico, ácido pirúvico, y similares), cualquier variedad de ácidos benzoicos (p. ej., ácido mandélico, ácido cloromandélico, ácido salicílico, y similares), ácido glucurónico, y similares; ácidos diproticos, tales como ácido oxálico y sus variantes sustituidas (incluyendo ácido oxámico), ácido butanodioico y sus variantes sustituidas (p. ej., ácido málico, ácido aspártico, ácido tartárico, ácido cítrico, y similares), ácido pentanodioico y sus variantes sustituidas (p. ej., ácido glutámico, ácido 2-ketoglutámico, y similares), ácido hexanodioico y sus variantes sustituidas (p. ej., ácido mucónico), ácido butenodioico (isómeros tanto cis como trans), ácido iminodiácético, ácido ftálico, ácido ketopimélico, y similares; ácidos triproticos, tales como ácido cítrico, ácido 2-metilpropano-1,2,3-tricarboxílico, ácido bencentricarboxílico, ácido nitrilotriacético, y similares; ácidos tetraproticos, tales como ácido prehnítico, ácido piromelítico, y similares; e, incluso, ácidos de mayor grado (p. ej., penta-, hexa-, heptaprotico, etc.). Cuando se utiliza un ácido tri-, tetra- o superior, uno o más de los protones carboxilo pueden ser reemplazados con átomos o grupos catiónicos (p. ej., iones metal alcalino), que pueden ser iguales o diferentes.
- En ciertas realizaciones, se puede dar preferencia a aquellos ácidos orgánicos que son, o se puede hacer que sean, altamente solubles en agua; en algunas circunstancias se pueden preferir los ácidos que incluyen grupos que mejoran la solubilidad en agua (p. ej., grupos hidróxilos), ejemplos de los cuales incluyen ácido tartárico, ácido cítrico y ácido citrónico. En estas y/u otras realizaciones, se puede dar preferencia a aquellos ácidos orgánicos que son biocompatibles; muchos de los ácidos orgánicos listados arriba se usan en la preparación o tratamiento de productos alimenticios, productos para el cuidado personal, y similares. Alternativa o adicionalmente, se puede dar preferencia a aquellos ácidos orgánicos que pueden actuar quelatando los cationes metálicos iónicos implicados en la reticulación de la matriz macromolecular de una biopelícula. Esto se discute con más detalle a continuación.
- Se puede añadir tensioactivo al agua antes, después o al mismo tiempo que el(los) ácido(s). Esencialmente, cualquier material que tenga propiedades activas superficiales en el agua puede emplearse como tensioactivo, aunque se espera que los que portan algún tipo de carga iónica tengan una mayor eficacia antimicrobiana, ya que se cree que tales cargas, al entrar en contacto con una bacteria, conducen a una alteración más eficaz de la membrana celular y, en última instancia, a una fuga celular y a la lisis. Este tipo de proceso antimicrobiano puede matar incluso a las bacterias sésiles porque no involucra ni implica la alteración de un proceso celular. Los tensioactivos aniónicos potencialmente útiles incluyen, entre otros, quenodeoxicolato de sodio, sal sódica de N-laurilsarcosina, dodecil

5 sulfato de litio, sal sódica del ácido 1-octanosulfónico, colato de sodio hidrato, desoxicolato de sodio, dodecil sulfato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, laurilsulfato de sodio y alquil fosfatos que se exponen en la patente estadounidense n.º 6.610.314. Los tensioactivos catiónicos potencialmente útiles incluyen, entre otros, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de hexadecilpiridinio monohidratado y bromuro de hexadeciltrimetilamonio, siendo este último un material preferido. Entre los
10 tensioactivos no iónicos potencialmente útiles se incluyen, entre otros, éter dodecílico del polioxietilenglicol, N-decanoil-N-metilglucamina, digitonina, n-dodecil-B-D-maltósido, octil B-D-glucopiranosido, octifenol etoxilato, de polioxietileno, éter fenílico del isoctilo de polioxietileno (8), monolaurato de sorbitán de polioxietileno y monooleato de sorbitán polioxietileno (20). Los tensioactivos zwitteriónicos útiles incluyen, entre otros, sulfonato de 3-[(3-colamidopropil) dimetilamonio]-2-hidroxi-1-propano, sulfonato de 3-[(3-colamidopropil) dimetilamonio]-1-propano, sal interna de 3-(decildimetilamonio) propanosulfonato y N-dodecil-N,N-dimetil-3-amonio-1-propanosulfonato. Para otros materiales potencialmente útiles, el lector interesado es dirigido a otras varias fuentes incluyendo, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 4.107.328, 6.953.772, y 7.959.943. Se pueden preferir clases y tipos particulares de
15 tensioactivos para ciertas aplicaciones de uso final, algunas de las cuales se mencionan específicamente más adelante en este documento.

La composición contiene una cantidad suficiente de tensioactivo para interrumpir o romper las paredes celulares bacterianas. En el aspecto de la reivindicación 1, la concentración del tensioactivo es de 0,9 a 1,7 g/l. En el aspecto de la reivindicación 8, la cantidad de tensioactivo constituye un porcentaje superior a ~0,075 %, ~0,10 %, ~0,125 %, ~0,15 % o ~0,175 %, generalmente al menos ~0,2 %, normalmente al menos ~0,5 %, más normalmente al menos ~0,7 %, a menudo al menos ~0,9 %, y preferentemente al menos 1 % de la composición (todos ellos porcentajes de peso basados en el peso total de la composición), siendo el límite superior definido por los límites de solubilidad del(los) tensioactivo(s) particular(es) elegido(s). Algunos tensioactivos pueden permitir niveles de carga extremadamente altos, p. ej., al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 12 %, al menos 15 %, al menos 17 %, al
20 menos 20 %, o incluso del orden de ~25 % o más (de nuevo, todos ellos porcentajes de peso basados en el peso total de la composición). Cualquiera de las cantidades mínimas anteriores puede combinarse con cualquiera de las cantidades máximas anteriores para proporcionar un intervalo a modo de ejemplo de cantidades potenciales de tensioactivos.

30 Los compuestos cargados iónicamente que no cumplen los requisitos como tensioactivos pueden reemplazar algunos o todos los componentes del tensioactivo en algunos casos. Los compuestos cargados iónicamente incluyen polímeros naturales, tales como quitosano y glucósidos, así como moléculas y átomos cargados, tales como el Cl⁻, Na⁺, NH₄⁺, HCO₃⁻, SO₄⁻², HSO₄⁻, S₂O₃⁻², SO₃⁻², OH⁻, NO₃⁻, ClO₄⁻, CrO₄⁻², Cr₂O₇⁻², MnO₄⁻², PO₄⁻³, HPO₄⁻², H₂PO₄⁻, y similares. Estos tipos de iones también pueden aumentar la osmolaridad de una composición sin aumentar su pH por encima de un objetivo deseado; véase también, p. ej., la patente estadounidense n.º 7.090.882. Tales compuestos, tras disociación, aumentan la cantidad eficaz de solutos en la composición sin tener un impacto considerable en la concentración molar de iones hidroxilo mientras, en algunos casos, proporciona simultáneamente un sistema tampón en la composición.

40 Se espera que los tensioactivos que portan algún tipo de carga iónica produzcan una mayor eficacia antimicrobiana; se cree que tales cargas, cuando se ponen en contacto con una bacteria, conducen a una alteración más eficaz de la membrana celular y, en última instancia, a una fuga celular y a la lisis. Los tensioactivos no iónicos y catiónicos son, al menos en cierta medida, los preferidos.

45 La letalidad del componente o componentes tensioactivos aumenta y/o mejora cuando la composición tiene al menos concentraciones moderadas de soluto efectivas (tonicidad). La osmolaridad de la composición aumenta generalmente en proporción con la cantidad de ácido(s) empleado(s), siendo el máximo de osmolaridad para una composición dada principalmente una función de los límites de solubilidad del(los) ácido(s) específico(s). Un corolario obvio del aumento de los niveles de ácido(s) en la composición son las concentraciones más altas de iones hidronio, es decir, los valores bajos de pH. Como se ha señalado anteriormente, algunas aplicaciones de uso final pueden requerir una composición con sólo un pH moderadamente bajo. Para aumentar la osmolaridad de una composición sin disminuir su pH por encima de un objetivo deseado, se pueden incluir uno o más tipos de otros compuestos solubles en agua. Tales compuestos, al disociarse, aumentan la cantidad eficaz de solutos en la composición sin tener un impacto enorme en la concentración molar de iones hidronio mientras que, simultáneamente, proporcionan un sistema tampón en la composición. Los materiales y métodos para mejorar la
50 tonicidad, así como las osmolaridades de las composiciones resultantes, se han descrito anteriormente.

60 Cuando se utilizan uno o más ácidos orgánicos en la composición, la tonicidad puede aumentarse incluyendo sal(es) de ese(os) ácido(s) u otro(s) ácido(s). Por ejemplo, cuando la composición incluye x moles de un ácido, también se puede incluir un exceso de muchas veces (por ejemplo, 3x-10x, preferentemente al menos 5x o incluso al menos 8x) de una o más sales de esa base.

65 Las composiciones de líquidos antimicrobianos ácidos han sido descritas principalmente como soluciones, pero las formas relevantes en la presente memoria son geles (incluyendo hidrogeles, organogeles y xerogeles), pastas (es decir, suspensión en una base orgánica, normalmente grasa), ungüentos o pomadas.

Las composiciones pueden actuar al menos en parte para interrumpir o romper las reticulaciones iónicas en la matriz macromolecular de una biopelícula, facilitando el paso de solutos y tensioactivos a través de la matriz a bacterias arrastradas y/o protegidas por ella. Ambas formas tampoco involucran alcoholes C₁-C₄, pero pueden dar lugar, después de no más de 10 minutos de tiempo de residencia, en al menos reducciones de 6 log (99,9999 %) en el número de bacterias en una biopelícula fijada. Las realizaciones de la composición que no son tóxicas si se ingieren pueden dar lugar, después de no más de 10 minutos de tiempo de residencia, en reducciones de al menos 2 log (99 %), 3 log (99,9 %) o 4 log (99,99 %) en el número de bacterias en una biopelícula fijada.

En la discusión de aplicaciones particulares de las composiciones descritas anteriormente, se utilizan términos como "bajo", "moderado" y "alto" en relación con propiedades como la toxicidad y la eficacia. La toxicidad se refiere a los efectos negativos sobre los tejidos o sistemas biológicos, con una toxicidad baja que se refiere a una irritación mínima o nula, incluso en aplicaciones repetidas, valores elevados de DL₅₀, una citotoxicidad escasa o nula, y/o una toxicidad sistémica nula, y una toxicidad elevada que se refiere a la irritación en caso de exposición repetida, valores bajos de DL₅₀ y/o citotoxicidad de moderada a alta; la toxicidad aumenta generalmente con el aumento de la concentración de tensioactivos, el aumento de la tonicidad y/o la desviación del pH de la neutralidad. La eficacia se refiere a la letalidad contra los microbios y/o a la capacidad de alterar o incluso eliminar EPS/ECPS en el que residen ciertas colonias bacterianas, con una baja eficacia que se refiere a una reducción < 2 log, o incluso < 1 log de bacterias (especialmente las que se encuentran en una biopelícula fijada) y una alta eficacia que se refiere a reducciones > 2 log, > 3 log, > 4 log, > 5 log e incluso > 6 log de bacterias; la eficacia generalmente aumenta con las desviaciones del pH de la neutralidad, la carga del tensioactivo aumenta, la tonicidad aumenta y la optimización de la arquitectura del tensioactivo (p. ej., potenciales de carga más altos, grupos más pequeños cerca de un sitio cargado, sitios hidrófilos más pequeños, etc.) o tipo (es decir, catiónico > zwitteriónico > aniónico > no iónico).

Heridas

A menudo hay varias bacterias patógenas presentes en las heridas y alrededor de ellas. Las bacterias gram positivas incluyen *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. Las bacterias gram negativas incluyen *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cenocepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*. Varios hongos también pueden estar presentes en las heridas por quemaduras.

La colonización de la herida ocurre a menudo en fases, y la flora bacteriana de la herida cambia con el tiempo. Inicialmente, las heridas son colonizadas por cocos gram positivos aeróbicos, tales como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus spp.*, y *Enterococcus spp.*, seguido por bacilos gram negativos, tales como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. La herida es colonizada posteriormente por especies anaeróbicas como *Prevotella spp.* y *Porphyromonas spp.*

Las bacterias pueden colonizar una herida y formar una biopelícula con comunidades de especies mixtas de bacterias aeróbicas cerca de la superficie y bacterias anaeróbicas más profundas en la biopelícula. Las biopelículas son un factor importante, tal vez el principal, en la cronificación de una herida y en la prevención de la cicatrización, ya que ni las defensas naturales del cuerpo ni los antibióticos son capaces de erradicar las bacterias en una biopelícula. Otras razones por las que las infecciones de las heridas pueden ser difíciles de tratar incluyen la naturaleza avascular de las escaras de las heridas y la presencia de microorganismos resistentes a los antibióticos.

Las heridas humanas y animales pueden clasificarse como (1) agudas, que incluyen abrasiones de la piel, incisiones quirúrgicas, traumatismos y quemaduras, o (2) crónicas, que incluyen úlceras diabéticas, úlceras de decúbito y úlceras arteriales venosas.

Las heridas agudas generalmente se curan a través de un proceso regenerativo ordenado y oportuno con etapas de curación secuenciales, aunque algo superpuestas: hemostasia, inflamación, y regeneración y reparación.

En la hemostasia, el revestimiento endotelial dañado expone a las plaquetas al colágeno subendotelial, que luego libera el factor von Willebrand y la tromboplastina tisular. El factor von Willebrand facilita la adhesión plaquetaria al colágeno subendotelial y las plaquetas adheridas liberan ADP y tromboxano A₂, lo que conduce a una mayor agregación plaquetaria. La tromboplastina tisular activa entonces las vías de coagulación, lo que conduce a la formación de fibrina, que forma un tapón en el que quedan atrapadas las plaquetas y los glóbulos rojos, lo que conduce a la formación de coágulos.

En la inflamación, las plaquetas liberan factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de transformación β, que son quimiotácticos para neutrófilos y monocitos. Neutrófilos y macrófagos fagocitan material extraño y bacterias.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas y los factores de crecimiento de transformación son mitogénicos para el epitelio y los fibroblastos. En la fase de regeneración y reparación, esto conduce a la proliferación de células epiteliales y fibroblastos, que producen colágeno. El factor de crecimiento endotelial vascular es mitogénico para las células endoteliales y es liberado por los monocitos en respuesta a la hipoxia y promueve la angiogénesis.

Durante las primeras 24 horas del proceso de curación en heridas agudas, los neutrófilos son el tipo celular predominante; ésta es la fase de inflamación aguda en donde las células epiteliales comienzan a proliferar y a migrar hacia la cavidad de la herida. Durante las siguientes 24-48 horas, donde los macrófagos y los fibroblastos son los tipos de células dominantes, la proliferación y migración de células epiteliales continúa y comienza la angiogénesis. Aparece tejido de granulación y las fibras de colágeno están presentes, pero son verticales y no cierran el hueco de la herida. El tejido de granulación incluye asas capilares recién formadas.

Al final del quinto día, el tipo celular predominante son los fibroblastos, que sintetizan el colágeno para unir los bordes de la herida. Las células epidérmicas continúan dividiéndose, la epidermis se vuelve multicapa y hay abundante tejido de granulación.

Durante la segunda semana, la inflamación aguda disminuye y el colágeno continúa acumulándose.

Lo anterior es inaplicable a quemaduras y heridas crónicas. En las heridas por quemaduras, la falta de una barrera protectora debido a la lesión a menudo resulta en infecciones sépticas. En las heridas crónicas, la herida no avanza a través de una progresión ordenada, lo que hace que la herida permanezca en la fase de inflamación del proceso de curación.

Las formas que puede adoptar el tratamiento, las etapas de una herida que pueden beneficiarse de un tratamiento, los tipos y formas de bacterias presentes en la herida, y las porciones de la herida y de la piel circundante que pueden ser tratadas, son indicativos de la amplitud de la invención actual. Cada posible combinación de variables no puede ser descrita individualmente; en cambio, muchas de las variables serán discutidas por separado, y el experto en la materia es capaz de combinar estas descripciones individuales para proporcionar una forma dada que puede ser usada en o cerca de un tipo particular de herida en una etapa particular del proceso de curación.

Tipos de heridas

Tanto las heridas crónicas como las agudas pueden afectar sólo a la epidermis y a la dermis o pueden afectar al tejido hasta la fascia.

Las heridas crónicas, que afectan principalmente a los seres humanos aunque también ocurren con los caballos, son causadas con mayor frecuencia por mala circulación, neuropatía y falta de movilidad, aunque otros factores como enfermedades sistémicas (incluyendo infección y diabetes), edad, traumatismos repetidos y dolencias comórbidas tales como vasculitis, pioderma gangrenoso, neoplasia, desórdenes metabólicos y enfermedades que causan isquemia (p. ej., fibrosis crónica, aterosclerosis, edema, anemia drepanocítica, enfermedades relacionadas con la insuficiencia arterial, etc.) o que suprimen el sistema inmunológico. Todo esto puede actuar para oprimir la capacidad del cuerpo para tratar el daño de las heridas a través del proceso común de curación, alterando el equilibrio preciso entre la producción y la degradación de moléculas como el colágeno que se observan en las heridas agudas, en las que la degradación desempeña un papel desproporcionadamente importante.

Muchas de las causas mencionadas anteriormente resultan en una oxigenación inadecuada de los tejidos, lo que conlleva a un mayor riesgo de infección. La respuesta inmunitaria a la presencia de bacterias prolonga la inflamación y retrasa la curación, lo que conduce a una herida crónica y a un tejido dañado. La colonización bacteriana y la infección dañan el tejido causando que un mayor número de neutrófilos entren en el sitio de la herida. Aunque los neutrófilos combaten los patógenos, también liberan citoquinas y enzimas inflamatorias que dañan las células y producen especies reactivas de oxígeno (ERO) para matar las bacterias; las enzimas y ERO producidas por los neutrófilos y otros leucocitos dañan las células y previenen la proliferación celular y el cierre de heridas al dañar el ADN, los lípidos, las proteínas, la matriz extracelular y las citoquinas que facilitan la curación. Los neutrófilos permanecen en las heridas crónicas durante más tiempo que en las heridas agudas y contribuyen a que las heridas crónicas tengan niveles más altos de citoquinas inflamatorias y ERO, y el líquido de las heridas crónicas tiene un exceso de proteasas y ERO, por lo que el propio líquido interfiere en la cicatrización al inhibir el crecimiento celular y descomponer los factores de crecimiento y las proteínas en la matriz extracelular.

Las heridas crónicas se clasifican normalmente como úlceras diabéticas, úlceras venosas y úlceras de decúbito, aunque un pequeño número de heridas que no entran en una de estas categorías pueden ser causadas, por ejemplo, por envenenamiento por radiación o isquemia.

La sabiduría generalmente aceptada es que los desinfectantes están contraindicados para el tratamiento de heridas crónicas. Esta creencia se basa en varios factores, incluyendo la posibilidad de dañar el tejido, el retraso potencial en la contracción de la herida y la ineficacia general en presencia de materia orgánica, p. ej., sangre y exudados.

Una herida aguda resulta de una fuerza que excede la fuerza resistiva de la piel y/o de los tejidos de soporte subyacentes, lo que resulta en una abrasión, punción, laceración o incisión. La mayoría de las heridas agudas son el resultado de un traumatismo, y la mayor parte del resto es el resultado de un procedimiento médico, p. ej., una cirugía. Las heridas quirúrgicas se clasifican comúnmente en una escala móvil que va de limpia a contaminada o sucia, con heridas quirúrgicas que están contaminadas o sucias (o que se sabe que están infectadas) que

ocasionalmente se dejan abiertas para su tratamiento antes de ser suturadas. Las heridas quirúrgicas casi siempre se vendan, con una selección del apósito basada en la cantidad de exudado que se va a absorber (la fuga del exudado sobre la piel circundante puede causar ampollas, especialmente en la zona debajo del apósito), lo que favorece la hemostasia y la protección contra la infección.

5

Tratamiento de heridas

El protocolo fundamental para el cuidado de heridas implica la limpieza (es decir, la eliminación de residuos y el ablandamiento del tejido necrótico), el posible desbridamiento, la absorción del exceso de exudado, la promoción de la granulación y la epitelización, y el tratamiento de la infección. Los agentes de limpieza utilizados en esta fase tienden a basarse en tensioactivos destinados a la eliminación física de la suciedad y las bacterias, con muy poca (o ninguna) eliminación de las bacterias.

Los tratamientos comunes para las heridas incluyen cambios de apósito, apósitos medicados y limpieza o desbridamiento. A menudo se combinan con antibióticos sistémicos y/o tópicos que, desafortunadamente, son ineficaces en el tratamiento de bacterias en una biopelícula debido a su estado séstil. (Se necesitan muchos más antibióticos para matar las bacterias en una biopelícula, una cantidad que hace que la mayoría/todos los antibióticos sean tóxicos para el huésped).

El cambio de apósitos por apósitos secos, si se realiza, puede ser un medio de desbridamiento mecánico que causa lesiones en el crecimiento de nuevos tejidos, causa dolor, predispone una herida a la infección, se convierte en un cuerpo extraño y retrasa el tiempo de cicatrización.

El desbridamiento se realiza para el tejido necrótico y la infección de la herida. Esto puede lograrse mediante múltiples métodos, incluyendo métodos mecánicos, autolíticos, quirúrgicos, enzimáticos o bioquímicos, o biológicos. Los hidrogeles a menudo se aplican a las heridas para mantenerlas hidratadas. El tratamiento de heridas por presión negativa se puede utilizar para extraer bacterias de una herida. Las cámaras hiperbáricas también se pueden utilizar para intentar mejorar la cicatrización de heridas.

La aplicación tópica de un producto antibacteriano como un alcohol, H₂O₂, povidona yodada o HClO diluido, a veces se realiza para controlar la carga bacteriana. Se comercializan varios geles y apósitos para el tratamiento de infecciones en heridas, incluyendo geles antibacterianos cargados de plata, geles de fibra de calcio y alginatos (que atrapan bacterias). Sin embargo, ninguno de ellos es efectivo contra las biopelículas y, por lo tanto, no es efectivo en el tratamiento de muchas heridas.

Como se ha mencionado anteriormente, las heridas agudas generalmente se curan a través de un proceso regenerativo ordenado y de múltiples etapas que incluye hemostasia, inflamación y regeneración/repación. Las composiciones y materiales sólidos antes mencionados pueden ser útiles en los tratamientos en cada una de estas etapas. Además, los tratamientos pueden estar dirigidos a prevenir la colonización bacteriana, incluyendo la formación de biopelículas, o en el tratamiento de una infección, incluso en forma de biopelícula, en o cerca de una herida.

Al mismo tiempo o poco después de la formación de la herida, la herida y la piel circundante pueden ser tratadas para minimizar el riesgo de infección. Este tratamiento puede realizarse limpiando la zona con una composición líquida o poniéndola en contacto con un soporte de forma sólida como, por ejemplo, una toallita tópica. En esta etapa, no se espera una exposición a largo plazo al medio de tratamiento, por lo que es aceptable aumentar la eficacia a costa de reducir la biocompatibilidad.

La eficacia puede reforzarse aumentando la osmolaridad, alejando el pH de la neutralidad y/o utilizando tensioactivos más agresivos. Por ejemplo, las composiciones líquidas (que en la presente memoria incluyen materiales semisólidos como geles, ungüentos y bálsamos) destinadas a la eliminación inmediata o las toallitas tópicas destinadas a su uso en situaciones de campo en las que otro tratamiento no será inmediato pueden tener un pH relativamente extremo (p. ej., 2 a 4).

Además de o en lugar de alejar el pH de la neutralidad, una composición tópica también puede tener una osmolaridad muy alta y/o una carga de tensioactivo. Particularmente porque es poco probable que se hayan formado biopelículas en una etapa tan temprana, la necesidad de iones H₃O⁺ u OH⁻ para ayudar a romper la matriz macromolecular EPS/ECPS podría no ser tan grande y, en consecuencia, mayores cargas de otros solutos, tampones y/o tensioactivos podrían ser suficientes para proporcionar una letalidad significativa contra muchos tipos de bacterias en forma planctónica. Por ejemplo, en esta etapa del cuidado de heridas, una composición líquida con una osmolaridad superior a ~300 mOsm/l y una carga de tensioactivo superior a ~0,075 % (en peso) a menudo puede ser adecuada para prevenir el crecimiento de biopelículas. Ajustar la osmolaridad y/o la carga del tensioactivo hacia arriba (utilizando las cantidades proporcionadas anteriormente) puede proporcionar composiciones más eficaces (es decir, biocidas), pero a expensas de la posibilidad de irritación de la piel.

Por razones de biocompatibilidad, se prefieren los tensioactivos no iónicos y catiónicos (en particular el cloruro de

benzalconio y el cloruro de cetilpiridinio).

También se prevé varios grados de composiciones antimicrobianas líquidas para el cuidado de heridas. Por ejemplo, los grados de venta libre (OTC) y de prescripción (Rx) o los grados profesionales se pueden proporcionar con composiciones y propiedades como las que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1: Composiciones a modo de ejemplo para el cuidado de heridas

	OTC
Ácido o base	Ácido débil
Cantidad de ácido/base, g/l	75-150
Tonicidad, Osm/l	1,8-2,8
Soluto	Citrato de sodio dihidratado
Cantidad de soluto, g/l	75-150
Cantidad de tensioactivo, g/l	0,9-1,7

Grados con propiedades intermedias también son previstos.

Una composición en una de las formas anteriores (semisólida, en particular los geles, incluidos los basados en varios PEG) puede utilizarse para proporcionar artículos con propiedades desinfectantes tales como esponjas, toallitas tópicas, vendas, compresas, gasas, empaques quirúrgicos y similares.

Además de aplicarse en una zona herida para detener o prevenir la infección microbiana, se puede utilizar una composición líquida (incluidos geles y espumas) o una toallita tópica para desinfectar la piel de las personas que tratan la herida, así como los instrumentos utilizados en ese tratamiento, incluyendo, entre otros, las jeringas, los desbridadores, los torniquetes y similares.

Ciertos tipos de heridas, pacientes y/o tratamientos abogan por la inclusión de otros tipos de materiales en o con la composición o material desinfectante. Ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, entre otros, emolientes, lociones, humectantes, glicosaminoglicanos como ácido hialurónico, analgésicos (p. ej., pramoxina, lidocaína, capsaicina, ácido isobutilpropanofenólico, etc.), plata coloidal (para el tratamiento de quemaduras) y antimicrobianos, incluyendo esporicidas, antifúngicos, antibióticos (p. ej., bacitracina, neomicina, polimixina B, etc.), fragancias, conservantes (p. ej., antioxidantes), y similares.

Añadir un antihemorrágico a la composición o material desinfectante (antimicrobiano), o añadir el desinfectante a un antihemorrágico, es potencialmente muy útil. Ejemplos de materiales antihemorrágicos comunes usados en entornos militares y médicos de emergencia incluyen fibrina, almidón oxidado con colágeno, carboximetilcelulosa, trombina y quitosano. Varias realizaciones de la composición o material desinfectante pueden añadirse a un material o artículo antihemorrágico, tal como un vendaje hemostático (HemCon Medical Technologies, Inc.; Portland, Oregon), sellante de fibrina Tisseel™ (Baxter International Inc.; Deerfield, Illinois), hemostato de espuma de gelatina Thrombi-Gel™ (Pfizer Inc.). Nueva York, Nueva York), esponja de gelatina GelFoam™ (Pfizer), kit de hemostasia GelFoam™ Plus (Baxter), y similares; alternatively, la adición de un material antihemorrágico a una composición desinfectante líquida o a un material u objeto sólido desinfectante también puede ser útil. Para fines de ejemplificación, la adición de al menos ~5 %, a menudo al menos 10 %, comúnmente al menos 20 % de composición desinfectante o material en materiales antihemorrágicos sólidos o semisólidos (p. ej., vendas de gel-espuma y quitosano). Por el contrario, de ~1 a ~80 % (en peso), comúnmente de ~3 a ~70 % (en peso), y normalmente de ~5 a ~60 % de material antihemorrágico (con la cantidad variando principalmente basándose en la identidad y eficacia del antihemorrágico, p. ej., trombina, quitosano, celulosa oxidada, o carboximetilcelulosa) puede ser añadirse a o incorporarse en una composición o material desinfectante.

Se espera que las realizaciones de lo anterior sean útiles en el campo de batalla militar (p. ej., polvos sueltos transportados por los médicos de campo) y en aplicaciones médicas de emergencia (p. ej., TES y kits de ambulancia así como en el uso de quirófanos), donde la capacidad de desinfección (eficacia) es preferentemente alta, p. ej., altos niveles de osmolaridad y tensioactivos. La sangre y el líquido de la herida pueden hidratar un material sólido o una composición líquida concentrada, por lo que los niveles de agua u otro vehículo pueden mantenerse bajos.

Se espera que otras realizaciones encuentren utilidad en relación con heridas menos traumáticas, tales como cortes de afeitado o uñas de animales mal recortadas, donde una realización del material desinfectante líquido o sólido podría añadirse a un estíptico tal como alumbre o TiO₂.

De lo anterior, el experto en la materia puede concebir numerosos artículos, técnicas y maneras en que las heridas pueden ser limpiadas.

Las realizaciones de las composiciones líquidas y los materiales sólidos descritos anteriormente también se pueden utilizar durante varias etapas del proceso de cicatrización de heridas.

Como se ha descrito más detalladamente arriba, se cree que las heridas sanan a través de un proceso que involucra hemostasia, inflamación y reparación y/o regeneración. Durante estas fases, varios medicamentos tópicos y artículos son aplicados a las heridas y áreas circundantes, algunos por breves periodos de tiempo y otros por una duración prolongada.

5 Una variación del tema anterior involucra el empaque quirúrgico, el cual es estructuralmente similar a un vendaje, aunque normalmente está destinado a ser insertado en el cuerpo por un tiempo limitado o a ser biorreabsorbido en una cantidad de tiempo predeterminada. El método para realizar un empaque quirúrgico es esencialmente el mismo que el descrito anteriormente con respecto a los vendajes, aunque los niveles de eficacia y toxicidad y/o la tasa de elución pueden ajustarse a la baja.

10 El tratamiento continuo de heridas a veces implica aplicaciones repetidas de un gel, pasta o ungüento directamente en la herida. Debido a la cantidad de tiempo que se permite que tales materiales residan sobre o en la herida, estos materiales normalmente involucran una desinfección suave o moderadamente fuerte de las realizaciones de las composiciones. En otras palabras, la eficacia y la toxicidad pueden reducirse para evitar el dolor o el daño tisular, sacrificio que se ve compensado por la proximidad del tratamiento a la herida y su duración de contacto.

15 Tanto los vendajes como los tratamientos tópicos pueden utilizarse en relación con las heridas por quemaduras. En tales circunstancias, puede ser preferible añadir varios adyuvantes y tratamientos adicionales. Los adyuvantes potencialmente útiles incluyen plata coloidal, analgésicos, antifúngicos, emolientes, ácido hialurónico y similares. Debido a que el edema de la herida es común, se puede utilizar una forma algo concentrada, incluso sólida, de desinfectante con aplicación tópica.

20 De manera similar, tanto los vendajes como los tratamientos tópicos pueden utilizarse en relación con las úlceras diabéticas y de decúbito, es decir, las heridas crónicas. Coadyuvantes similares, particularmente analgésicos, ácido hialurónico y emolientes, pueden incluirse en los tratamientos destinados a este uso.

25 Si bien la mayoría de las realizaciones anteriores han sido descritas como de un solo uso, se prevén artículos destinados a aplicaciones múltiples. Se espera que estos tengan altos niveles de carga destinados a eluirse con el tiempo.

30 Aunque se han proporcionado varias realizaciones de la presente invención, se presentan a modo de ejemplo y no de limitación. En la medida de lo posible, y siempre que no sean interferentes o incompatibles, las características y realizaciones descritas anteriormente de forma aislada pueden combinarse con otras características y realizaciones.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un gel, una pasta o un ungüento para su uso en la reducción de una infección o de una colonización bacteriana en o alrededor de una zona herida, en donde el gel, la pasta o el ungüento se aplican a dicha zona herida durante una o más de las fases de hemostasia, inflamación y reparación de la cicatrización y puede obtenerse en forma de gel, pasta o ungüento de una composición líquida que tiene una osmolaridad de 1,8 a 2,8 Osm/l y una concentración de tensioactivos de 0,9 a 1,7 g/l, y contiene de 75 a 150 g/l de ácido débil y una cantidad de 75-150 g/l de soluto, en donde el soluto son una o más sales del ácido.
- 10 2. Un gel, una pasta o un ungüento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la zona herida comprende una herida crónica.
- 15 3. Un gel, una pasta o un ungüento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que debe aplicarse en dicha zona herida durante la fase de inflamación de la cicatrización.
- 20 4. Un gel, una pasta o un ungüento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tensioactivo es no iónico o catiónico.
- 25 5. Un gel, una pasta o un ungüento para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende citrato de sodio dihidratado como soluto.
- 30 6. Un gel, una pasta o un ungüento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho ácido comprende uno de ácido tartárico, ácido cítrico y ácido citramálico.
- 35 7. Un gel para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el gel contiene un PEG.
8. Un gel para su uso en la reducción de una infección o de una colonización bacteriana en o alrededor de una zona herida, en donde el gel es aplicado a dicha zona herida durante una o más de las fases de hemostasia, inflamación y reparación de la cicatrización y es un gel a base de PEG de una composición líquida que tiene un pH comprendido entre 2 y 4, una osmolaridad superior a 300 mOsm/l y una carga de tensioactivo superior a 0,075 por ciento en peso.
9. Un gel para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la zona herida comprende una herida crónica.
10. Un gel para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que debe ser aplicado a dicha zona herida durante la fase de inflamación de la cicatrización.
11. Un gel para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el tensioactivo comprende cloruro de benzalconio o cloruro de cetilpiridinio.