

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 829 283**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2017 PCT/EP2017/052713**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17137419**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2017 E 17704229 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020 EP 3413869**

(54) Título: **Composición antimicrobiana y limpiadora que consiste en una biguanida polimérica y EDTA**

(30) Prioridad:

09.02.2016 SE 1650162

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2021

(73) Titular/es:

**SUNMEDIC AB (100.0%)
Hattsnäcksgränd 1
23 631 Limhamn, SE**

(72) Inventor/es:

KARLADANI, ABBAS

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 829 283 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición antimicrobiana y limpiadora que consiste en una biguanida polimérica y EDTA

Campo técnico

La presente descripción está dirigida a una composición limpiadora antimicrobiana y al uso de la misma, en particular para uso terapéutico en biopelículas, heridas de tejidos blandos, cavidades infectadas y huesos infectados.

Antecedentes

Herida infectada

Las infecciones ocurren en una porción menor pero significativa de los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular o fijación de fracturas, particularmente aquellos con fracturas abiertas. Una vez establecidas, las infecciones son difíciles de erradicar, especialmente en el caso de la formación de biopelículas bacterianas en el hardware implantado. Las heridas son una fuente significativa de coste para los pacientes, así como para el sistema de salud, especialmente las heridas que se complican con una infección.

La formación de biopelículas en implantes ortopédicos se atribuye al modo de crecimiento bacteriano de superficie mediado por glicocálix y generalmente se trata mediante una cirugía secundaria que incluye irrigación, desbridamiento y el uso apropiado de antibióticos, o la extracción completa del implante infectado.

Cuando una herida es colonizada por microorganismos, estos sobreviven como comunidades polimicrobianas encerradas dentro de una matriz de sustancia polimérica extracelular (EPS). Esta comunidad de microorganismos está unida entre sí, a menudo junto con una superficie, y forma una comunidad de microorganismos. La combinación de una comunidad de microorganismos, encerrados en EPS autogeneradas y adheridos a una superficie (líquida o sólida) se define simplemente como una biopelícula. En heridas muy contaminadas, infectadas o crónicas con colonización de bacterias y biopelícula, el desbridamiento es el primer paso para facilitar el cierre exitoso de la herida. El desbridamiento de la herida de los tejidos infectados puede ayudar a controlar la infección y la carga biológica.

La investigación ha mostrado que la concentración más baja requerida para matar o eliminar la biopelícula bacteriana para muchos antibióticos en realidad excede los niveles máximos de prescripción para los antibióticos. El uso generalizado de antibióticos ha dado lugar al desarrollo de numerosas resistencias microbianas. El continuo aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos es un motivo de grave preocupación. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de desarrollar e incluir enfoques paralelos que se dirijan a las infecciones, especialmente aquellas complicadas por la presencia de biopelículas.

En general, los biocidas tienen un espectro de actividad más amplio que los antibióticos. Los antibióticos tienden a tener dianas intracelulares específicas, mientras que los biocidas o antisépticos o antimicrobianos (términos que son intercambiables en esta memoria descriptiva) pueden tener múltiples dianas.

Los antisépticos son eficaces a través de muchos mecanismos de acción. Esto hace que el desarrollo de resistencia a ellos sea poco probable, a diferencia de los antibióticos.

Se cree que el desbridamiento de mantenimiento y el uso de antimicrobianos tópicos (antisépticos) son más eficaces que la terapia con antibióticos.

En los últimos años, los agentes antimicrobianos tópicos se han convertido en la primera línea de tratamiento en la gestión de la carga bacteriana, particularmente en heridas crónicas. El uso de muchos antisépticos en la gestión de heridas debe estar sujeto a una evaluación de riesgo-beneficio de posible toxicidad local y acción antibacteriana beneficiosa. En resumen, se aconseja que, antes de su uso, se sopesen los efectos antimicrobianos beneficiosos y la biodisponibilidad frente a cualquier posible toxicidad celular. Se han sugerido diversas composiciones, artículos y métodos antimicrobianos. Sin embargo, dichas composiciones y métodos para heridas poseen diversas deficiencias e inconvenientes y, por lo tanto, también evitan el uso a largo plazo de la composición.

EP1404311 describe una composición para su uso como agente de tratamiento de heridas que es adecuada como gel de ducha o de lavado para descontaminar superficies del cuerpo, para disolver incrustaciones o costras de las superficies corporales o como gel para disolver apóstitos y para cambiar apóstitos húmedos. Se describe el uso de un tensioactivo e hidrocloruro de biguanida, y el uso de tensioactivos anfóteros o no iónicos en combinación con hidrocloruro de biguanida (PHMB). Además, el tensioactivo preferido para esta formulación es una betaína y, en particular, una amidoalquil betaína de un ácido graso. Sin embargo, dicha formulación no contiene ningún compuesto que pueda potenciar el efecto biocida del PHMB. Por el contrario, dichos tensioactivos podrían reducir el efecto biocida del PHMB, lo que puede tener efectos negativos en el tratamiento posterior de las heridas.

EP2896395 describe un líquido o un gel que contiene polihexametilen biguanida (PHMB) y un tensioactivo no iónico y al menos un cotensioactivo con o sin sustancias obtenidas a partir de hierbas, para el tratamiento tópico de heridas. El tensioactivo no iónico preferido son los copolímeros de tres bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno. El copolímero de tres bloques es preferiblemente un poloxámero, particularmente poloxámero 188. Generalmente, se

cree que los poloxámeros son ineficaces en la cicatrización de heridas, pero eficaces para reducir las adherencias posquirúrgicas en varios sistemas de ensayo. Además, no se menciona el uso de un agente quelante/secuestrante en combinación con el hidrocloruro de biguanida.

- 5 US2012/0107415 describe un agente combinado de desinfección y descontaminación que comprende al menos una vitamina, al menos un ión metálico, al menos un compuesto tensioactivo y al menos una sustancia activa antimicrobiana adicional. La sustancia activa antimicrobiana es una sustancia activa alcohólica.
- 10 US2009/0069436 describe una composición antimicrobiana para el lavado de manos (piel) que comprende biguanida o un compuesto cuaternario. También se describe una composición para frotar en la piel, en cuyo caso puede comprender adicionalmente al menos un alcohol, al menos un lipogel y al menos un aceite. Alternativamente, la composición puede ser un lavado de piel, en cuyo caso puede comprender adicionalmente al menos un agente detergente y al menos un tensioactivo anfótero.
- 15 US2002/0022660 describe el uso de al menos un alcohol (30-65 por ciento en peso) y biguanida y una combinación de un tensioactivo como composiciones antimicrobianas de penetración profunda para la piel como se describe a continuación. Preferiblemente, se evita el uso de alcoholes, debido a su conocida alta toxicidad celular.
- 20 WO2007/068938 describe una composición antimicrobiana adecuada para su uso en la piel y heridas que comprende una fuente de un agente antimicrobiano y un agente que altera las biopelículas. Se describe el uso de EDTA como el agente que altera las biopelículas y el agente antimicrobiano se selecciona del grupo de yodo, plata iónica o un agente oxidante, tal como hipoclorito de sodio o dióxido de cloro. Estos agentes antimicrobianos han mostrado tener una mayor toxicidad celular.
- 25 WO2013/086181 describe una combinación de al menos una biguanida polimérica antimicrobiana y al menos un diol vecinal antimicrobiano para disminuir o eliminar las comunidades de biopelículas. Se describe un método para tratar una superficie, o un apósito quirúrgico, y en odontología, tal como para la gingivitis. Dado que los monoalquil dioles vecinales antimicrobianos de esta descripción tienen una solubilidad en agua baja o insignificante, es necesario añadir un tensioactivo. Los tensioactivos adecuados descritos son tensioactivos catiónicos, aniónicos, no iónicos, anfóteros y anfolíticos. Sin embargo, estos tensioactivos se utilizan en dosis elevadas, particularmente tensioactivos aniónicos en numerosas formas y diferentes aplicaciones, lo que da como resultado la necesidad de cantidades mayores de agente antimicrobiano, tal como biguanida polimérica, para mantener el efecto biocida de la composición. Esto genera preocupación con respecto a la toxicidad celular de la composición. No se ha estudiado la toxicidad celular de dicha composición.
- 30 EP1139759 describe una disolución desinfectante y limpiadora que está formulada para aplicarse sobre superficies duras. La composición comprende una biguanida polimérica, una sal de amonio cuaternario, un secuestrante y un agente de limpiador. No describe un uso de la composición en el tratamiento de heridas o en una superficie vital. Por tanto, no se ensaya la toxicidad celular de la composición.
- 35 Un tratamiento común tanto en odontología como en la industria de alimentos/agua es el uso de agentes antibiopelícula, tales como EDTA para controlar las biopelículas. Las composiciones de EDTA son altamente eficaces para eliminar las biopelículas existentes y prevenir la formación de biopelículas. Se ha mostrado que, en concentraciones bajas, el EDTA previene las biopelículas al inhibir la adhesión de bacterias. Además, también se ha mostrado que reduce la colonización y la proliferación de biopelículas.
- 40 Compuesto de biguanida compuesto por una mezcla sintética de polímeros. El agente antiséptico, polihexametilen biguanida (también conocido como polihexanida o PHMB), se ha utilizado durante más de 60 años en una amplia gama de aplicaciones, desde desinfectantes para piscinas hasta conservantes en cosméticos y disoluciones para lentes de contacto. En los últimos años, PHMB se ha utilizado como fluido de irrigación de heridas. PHMB tiene un efecto tanto sobre las bacterias planctónicas como sobre aquellas en las biopelículas. Se ha mostrado que PHMB es seguro para uso clínico. En los ensayos comparativos estándar de 12 los ensayos de biocompatibilidad frente a otras terapias de uso común, PHMB ha demostrado su superioridad frente a la clorhexidina, la povidona yodada, el triclosán, la plata y la sulfadiazina. Además, no se ha informado de resistencia conocida a PHMB, lo más probablemente debido a su actividad bactericida rápida e inespecífica.
- 45 Los ingredientes que se usan comúnmente en la composición antibacteriana, tales como la clorhexidina, los alcoholes y los glicoles, tienen efectos secundarios no deseados. Especialmente para el tratamiento a largo plazo, es decir, más de dos días, estos ingredientes pueden causar efectos secundarios, tales como toxicidad celular.
- 50 US2013/0150451 describe una composición que comprende una biguanida y un diol vecinal (un monoalquil glicol, monoalquil glicerol o un monoacil glicerol). La composición puede comprender además un agente quelante, un tensioactivo, etc.
- 55 Handler, SIAM 22, 18-21, abril de 2016, página 3, línea 4-7, "Hydrophobic long chain alcohol", analiza la toxicidad del alcohol, tales como los dioles vecinales. Hall et. al, www.ajicjournal.org, Vol 37, No 4, página 326, columna izquierda, línea 40-47, describe otros efectos indeseables de los desinfectantes para manos a base de alcohol, incluyendo la absorción en la sangre y la eliminación de lípidos considerados esenciales para la integridad de la piel. Véase también

Sevcikova Petra, et. Al., European J. of Lipid Science and Technology, abril de 2014, página 448, línea 35-36 y 455, columna izquierda, línea 21-28, que muestra que el 1-monoacilglicerol tiene una citotoxicidad dependiente de la dosis de leve a grave.

Yi-Ching Li et. al, J. Dental Science (2014), 9, 130-135, describe en la página 133 que la clorhexidina induce apoptosis a concentraciones más bajas y causa necrosis a concentraciones más altas en fibroblastos.

Los estudios en animales y seres humanos han mostrado que los éteres alquílicos de etilen glicol (EGAE) pueden causar efectos adversos en la reproducción, el desarrollo y la hematología por inhalación, absorción dérmica e ingestión (Andrzej Starek et. al, Arch Toxicol (2008) 82:125-136, especialmente en la página 126, línea 8-11. En la página 127, columna derecha, línea 20-21, también demostraron cambios hematológicos en la sangre periférica en su material que fueron producidos por las cuatro EGAE ensayados.

US2009/170947 se refiere a composiciones desinfectantes y describe composiciones que comprenden una biguanida polimérica y EDTA para la desinfección de catéteres.

Finnegan et al. (EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care, Advances in Wound Care, vol. 4, no. 7, 1 de julio de 2015, p. 415-421) se refiere a la cicatrización de heridas y describe cómo se puede usar el EDTA para alterar las biopelículas solo o en combinación con agentes antimicrobianos con el fin de curar heridas.

Resumen

La invención se limita a las reivindicaciones adjuntas.

La presente descripción se refiere a composiciones antimicrobianas y limpiadoras, en las que la composición tiene una toxicidad celular mínima o nula para las células de mamíferos. La nueva composición es especialmente útil para el tratamiento a largo plazo de heridas, es decir, el tratamiento durante un período de más de dos días, cinco días, una semana o dos semanas. La nueva composición reduce los costes sanitarios.

La presente descripción se refiere a una composición que consiste en

una biguanida polimérica,

agente quelante de iones, y

un disolvente

por lo que la composición, además, puede consistir opcionalmente en uno o más de los siguientes ingredientes

una sal de amonio cuaternario,

al menos un tensioactivo,

un humectante, y

un agente gelificante.

La presente descripción también se refiere a una composición antimicrobiana que comprende:

una biguanida polimérica,

un agente quelante de iones metálicos, y

un disolvente,

en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos está entre 0,75:2,25 y 1,25:2,25, o aproximadamente 1:2.

La presente descripción también se refiere a un sistema de flujo de líquido para la administración tópica de la composición anterior, mediante el cual el sistema comprende una fuente de presión negativa, un recipiente para recoger el exudado de la herida, un reservorio que contiene dicha composición, un dispositivo inyector de líquido para transferir un volumen predeterminado de dicha composición y tubos conectores para transferir la composición hacia y desde un tejido blando o hueso infectado, un apósito para heridas de presión negativa, sistema que está adaptado para extraer líquido del reservorio al apósito para heridas y extraer líquido del apósito para heridas después de un tiempo de retención de 5 a 60 minutos.

La presente descripción también se refiere al uso del sistema de flujo de líquido anterior, en el tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis

venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas, o tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas agudas o crónicas, o heridas inflamadas agudas o crónicas, o formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico, en donde la composición tiene una toxicidad celular mínima o nula para las células de mamíferos.

- 5 En una realización de la presente descripción, la composición no consiste en un tensioactivo aniónico o un alcohol. En otra realización, la composición tiene un pH entre 4 y 8. Se puede usar un tampón en la composición. En una realización adicional, el disolvente es agua.

La biguanida polimérica puede ser polihexametilen biguanida.

- 10 El agente quelante de iones puede ser ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), como sal disódica, trisódica, tetrasódica o mezclas de las mismas. En una realización de la presente descripción, el agente quelante de iones es EDTA disódico. En otra realización de la presente descripción, el agente quelante de iones es EDTA trisódico. En una realización adicional de la presente descripción, el agente quelante de iones es EDTA tetrasódico. En una realización de la presente descripción, el agente quelante de iones es una combinación de sal de ácido etilendiaminotetraacético disódico y sal de ácido etilendiaminotetraacético trisódico.

- 15 La presente composición se refiere a una composición antimicrobiana no alcohólica, que es un producto limpiador antimicrobiano eficaz con toxicidad celular nula o insignificante. La presente innovación proporciona una composición limpadora antimicrobiana que combina agentes biocidas conocidos y eficaces en dosis bajas. Se cree que, debido a la interacción sinérgica, dicha composición exhibe un efecto antimicrobiano total que es mayor que la suma de los efectos de todos los agentes antimicrobianos individuales. El resultado de un estudio experimental en animales, 20 muestra que dichas composiciones con múltiples agentes biocidas a baja dosis dan como resultado productos limpiadores antimicrobianos efectivos con toxicidad celular nula o insignificante y comparables con la miel medicinal. La nueva composición es especialmente útil para el tratamiento a largo plazo, durante un período de una, dos o tres semanas, de una herida que puede estar infectada o inflamada.

En una realización de la presente descripción, la composición consiste en

- 25 una biguanida polimérica, y
un agente quelante de iones metálicos, y
un disolvente,
en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos está entre 0,75:2,25 y 1,25:2,25, o aproximadamente 1:2.

- 30 En otra realización de la presente descripción, la composición consiste en una biguanida polimérica en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
agente quelante de iones en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, y
un disolvente hasta el 100 % en peso, y opcionalmente
un humectante en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.

- 35 Se cree que la composición de la presente descripción proporciona una interacción sinérgica entre una biguanida polimérica y un agente quelante de iones metálicos para mejorar aún más su efecto limpiador antibacteriano y la eliminación del tejido necrótico y esfacelado de una herida.

En una realización de la presente descripción, la composición consiste en

- una biguanida polimérica,
40 un agente quelante de iones metálicos,
una sal de amonio cuaternario, y
un disolvente
en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos a la sal de amonio cuaternario está entre 0,75:2,25:0,30 y 1,25:2,25:1,25, o aproximadamente 1:2:1.

- 45 En otra realización de la presente descripción, la composición consiste en
una biguanida polimérica en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
agente quelante de iones en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,

una sal de amonio cuaternario en una cantidad de 400 a 1.250 ppm, o aproximadamente 500 o 1.000 ppm, y un disolvente hasta el 100 % en peso, y opcionalmente un humectante en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.

5 Se cree que la composición de la presente descripción proporciona una interacción sinérgica adicional entre una biguanida polimérica y un agente quelante de iones metálicos mediante la adición de una sal de amonio cuaternario para mejorar aún más su efecto limpiador antibacteriano y la eliminación del tejido necrótico y esfacelado de una herida. Esto permite el uso de los ingredientes en dosis bajas con una cicatrización mejorada, incluso para el tratamiento a largo plazo y sin efectos tóxicos sobre las células del tejido a tratar.

En una realización de la presente descripción, la composición consiste en

10 una biguanida polimérica,
un agente quelante de iones metálicos,
al menos un tensioactivo, y
un disolvente

15 en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos a, el al menos, un tensioactivo está entre 0,75:2,25:0,75 y 1,25:2,25:2,25, o aproximadamente 1:2:2.

En otra realización de la presente descripción, la composición consiste en

una biguanida polimérica en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
agente quelante de iones en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,
al menos un tensioactivo en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, y
20 un disolvente hasta el 100 % en peso, y opcionalmente
un humectante en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.

En una realización adicional de la presente descripción, la composición consiste en

polihexametilen biguanida, en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
EDTA en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,
25 polisorbato 60 en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
undecilénamidopropil betáína en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
agua hasta el 100 % en peso, y
glicerina en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.

30 Se cree que la composición de la presente descripción proporciona una interacción sinérgica adicional entre una biguanida polimérica y un agente quelante de iones metálicos mediante la adición de al menos un tensioactivo para mejorar aún más su efecto limpiador antibacteriano y la eliminación del tejido necrótico y esfacelado de una herida. Esto permite el uso de los ingredientes en dosis bajas con una cicatrización mejorada, incluso para el tratamiento a largo plazo y sin efectos tóxicos sobre las células del tejido a tratar.

En una realización de la presente descripción, la composición consiste en

35 una biguanida polimérica,
un agente quelante de iones metálicos,
una sal de amonio cuaternario,
al menos un tensioactivo; y
un disolvente

40 en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos a la sal de amonio cuaternario a, el al menos, un tensioactivo está entre 0,75:2,25:0,30:0,75 y 1,25:2,25:1,25:2,25, o aproximadamente 1:2:1:2.

- En otra realización de la presente descripción, la composición consiste en una biguanida polimérica en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm, agente quelante de iones en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, una sal de amonio cuaternario en una cantidad de 400 a 1.250 ppm, o aproximadamente 500 o 1.000 ppm,
- 5 al menos un tensioactivo en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, y un disolvente hasta el 100 % en peso, y opcionalmente un humectante en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.
- En una realización adicional de la presente descripción, la composición consiste en polihexametilen biguanida en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
- 10 EDTA en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, cloruro de benzalconio en un cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm, polisorbato 60 en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm, undecilénamidopropil betáína en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm, agua hasta el 100 % en peso, y
- 15 glicerina en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.
- Se cree que la composición de la presente descripción proporciona una interacción sinérgica adicional entre una biguanida polimérica, un agente quelante de iones metálicos y una sal de amonio cuaternario mediante la adición de al menos un tensioactivo no iónico para mejorar aún más su efecto limpiador antibacteriano y la eliminación del tejido necrótico y esfacelado de una herida.
- 20 Se cree que la composición de la presente descripción proporciona una interacción sinérgica adicional entre una biguanida polimérica, un agente quelante de iones metálicos y una sal de amonio cuaternario mediante la adición de al menos un tensioactivo anfótero para mejorar aún más su efecto limpiador antibacteriano y la eliminación del tejido necrótico y esfacelado de una herida.
- 25 En otra realización de la presente descripción, el al menos un tensioactivo incluye al menos un tensioactivo no iónico o al menos un tensioactivo anfótero o mezclas de los mismos, tensioactivos que tienen un valor de equilibrio hidrófilo-lipídico entre 8 y 20, o entre 10 y 18. En una realización de la presente descripción, el tensioactivo no iónico puede ser polisorbato o polisorbato 60.
- En una realización adicional de la presente descripción, el tensioactivo anfótero puede ser undecilénamidopropil betáína o cocobetaína.
- 30 En una realización adicional de la presente descripción, la composición consiste en una biguanida polimérica en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm, agente quelante de iones en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, y un disolvente hasta el 100 % en peso, y opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes:
- 35 una sal de amonio cuaternario en una cantidad de 400 a 1.250 ppm, o aproximadamente 500 o 1.000 ppm, al menos un tensioactivo en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, un humectante en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 o 85.000 ppm, y un agente gelificante en una cantidad del 1,5 al 2,5 % en peso, o aproximadamente el 1,8 % en peso,
- En otra realización más adicional de la presente descripción, la composición consiste en
- 40 una biguanida polimérica en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm, agente quelante de iones en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,

al menos un tensioactivo en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, un humectante en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm, y un disolvente hasta el 100 % en peso, y opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes

- 5 una sal de amonio cuaternario en una cantidad de 400 a 1.250 ppm, o aproximadamente 500 o 1.000 ppm, y un agente gelificante en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,
La biguanida polimérica que se usa en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede ser polihexametilen biguanida (PHMB).
- 10 El agente quelante de iones que se usa en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede ser ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).
La sal de amonio cuaternario que se usa en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede ser cloruro de benzalconio.
El al menos un tensioactivo que se usa en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede ser polisorbato o polisorbato 60, o undecilenamidopropil betána o cocobetaína.
- 15 El humectante que se usa en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede ser glicerina.
El agente gelificante que se usa en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede ser hidroxietil celulosa.
El disolvente que se usa en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede ser agua.
El pH en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede estar entre 4 y 8, o 5 y 7, o 5,5 y 6,5.
- 20 El valor del equilibrio hidrófilo-lipófilo en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede estar entre 8 y 20 o entre 10 y 18.
En una realización de la presente descripción, la composición consiste en
polihexametilen biguanida en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
ácido etilendiaminotetraacético en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,
- 25 un tensioactivo seleccionado de polisorbato o polisorbato 60, en una cantidad de 750 a 1.250 ppm,
o
1.000 ppm,
aproximadamente
un tensioactivo seleccionado de undecilenamidopropil betána o cocobetaína, en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o
aproximadamente 1.000 ppm,
- 30 glicerina en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm, y
agua hasta el 100 % en peso, y opcionalmente
hidroxietil celulosa en una cantidad del 1,5 al 2,5 % en peso, o aproximadamente el 1,8 % en peso, y
cloruro de benzalconio en una cantidad de 400 a 1.250 ppm, o aproximadamente 500 o 1.000 ppm,
en donde el pH de la composición está entre 4 y 8, o 5 y 7, o 5,5 y 6,5.
- 35 La composición limpiadora antimicrobiana según la presente descripción se refiere a eliminar microorganismos que incluyen, pero no están limitados a, bacterias gram negativas y gram positivas, virus, levaduras, hongos, protozoos en heridas. La composición limpiadora antimicrobiana según la presente descripción es una composición a base de biguanida polimérica que muestra una toxicidad celular insignificante o nula similar a la de la miel medicinal. La composición no tiene resistencia bacteriana y, por lo tanto, puede usarse con una eficacia mejorada contra organismos resistentes a múltiples fármacos, que pueden infectar heridas y conducir a una mayor morbilidad, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa*. La composición acelera la cicatrización de las heridas, especialmente durante el tratamiento a largo plazo debido a la toxicidad celular insignificante de la composición.
- 40

- La nueva composición se puede utilizar para la cicatrización de heridas en un mamífero, tal como un ser humano, especialmente para la eliminación de una biopelícula. Las heridas pueden estar presentes dentro del cuerpo del mamífero o estar presentes en la piel del mamífero. Las dosis bajas de los ingredientes presentes en la composición permiten el uso de la composición con una toxicidad celular mínima o nula para las células de mamíferos. Esto mejora la cicatrización de las heridas. La nueva composición mejora así la seguridad, eficacia y eficiencia de la cicatrización de las heridas en comparación con las composiciones conocidas.
- Debido a la toxicidad celular insignificante o baja de la composición, la composición es útil para el tratamiento a largo plazo de una herida, tal como el tratamiento durante más de dos o cinco o diez o catorce o veintiuno, o más días.
- La composición limpiadora antimicrobiana según la presente descripción se refiere al tratamiento de heridas que contienen tejidos blandos y/o huesos. La composición se puede usar como disoluciones de irrigación de heridas de forma manual o automática utilizando dispositivos de terapia de heridas de presión negativa. La composición se puede preparar en forma de pomadas, cremas, geles, disoluciones y apósticos para heridas.
- La composición de la presente descripción puede ser una composición farmacéutica.
- La descripción se refiere a la composición tal como se define en la presente memoria para su uso como medicamento.
- La composición, tal como se define en la presente memoria, puede usarse en el tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con microbios, con toxicidad celular reducida o nula para las células. La composición, tal como se define en la presente memoria, se puede usar en el tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas o inflamadas en un mamífero. La infección o inflamación puede ser aguda o crónica. El mamífero puede ser un ser humano o un animal, tal como una rata. La composición, tal como se define en la presente memoria, se puede usar para el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico. La descripción se refiere a la composición como se define en la presente memoria para su uso en un tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en una infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, etc.
- La presente descripción se refiere a un uso de la composición como se define en la presente memoria en un tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con microbios. La descripción también se refiere a un uso de la composición como se define en la presente memoria para el tratamiento, prevención o reducción del crecimiento de microbios, especialmente en heridas presentes en o sobre un mamífero. La descripción se refiere especialmente a un uso de la composición como se define en la presente memoria para un tratamiento o prevención de biopelículas o la reducción de la formación de biopelículas, tales como biopelículas en el oído medio. Dichas biopelículas son producidas por microbios. La descripción se refiere además a un uso de la composición como se define en la presente memoria para el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico y/o para la mejora de la cicatrización de heridas. Además, la descripción se refiere a un uso de la composición como se define en la presente memoria para un tratamiento, prevención o reducción de huesos infectados y/o cavidades infectadas en el cuerpo de un mamífero.
- La presente descripción también se refiere a la administración tópica de la composición como se define en la presente memoria para su uso en un tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con microbios, o tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas, o tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas agudas o crónicas, o heridas inflamadas agudas o crónicas, o formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico, en un mamífero o cualquiera de los usos mencionados anteriormente. Dicha enfermedad, trastorno o afección puede ser una infección tópica.
- La composición incluso se puede usar para desinfectar superficies, tales como ropa de cama, mesas quirúrgicas, tubos y equipos médicos reutilizables. La composición se puede usar para disoluciones de limpieza de heridas, apósticos para heridas, disoluciones para lentes de contacto, disolución para enjuagues bucales, conservantes cosméticos, desinfectantes de alimentos, aplicaciones veterinarias, limpiadores de piscinas y en el tratamiento de aguas industriales.
- La composición se puede usar contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (también el tipo resistente a la meticilina, MRSA), *Escherichia Coli*, *Candida albicans* (levadura), *Aspergillus brasiliensis* (moho), enterococos resistentes a la vancomicina y *Klebsiella pneumoniae* (enterobacterias resistentes a carbapenem).
- La presente descripción se refiere además a un método para tratar, prevenir o reducir una enfermedad, trastorno o afección relacionada con microbios, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición tal como se define en la presente memoria. En una realización de la presente descripción, el método se refiere al tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica,

tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas, o tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas agudas o crónicas, o heridas inflamadas agudas o crónicas, o formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico.

5 La presente descripción también se refiere al uso de la composición como se define en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con microbios, o tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas, o tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas agudas o crónicas, o heridas inflamadas agudas o crónicas, o formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico, en un mamífero.

10 15 La presente descripción también se refiere a un sistema adaptado para su uso en la cicatrización de heridas que comprende una fuente de presión negativa, un recipiente para recoger el exudado de la herida, un reservorio que contiene la composición como se ha definido anteriormente, un dispositivo inyector de líquido para transferir un volumen predeterminado de la composición y tubos conectores para transferir la composición hacia y desde un tejido blando o hueso infectado, un apósito para heridas de presión negativa, sistema que está adaptado para extraer líquido del reservorio al apósito para heridas y extraer líquido del apósito para heridas después de un tiempo de retención de 5 a 60 minutos.

20 25 30 35 40 45 50 El apósito para heridas puede empaparse con la composición de la presente descripción. Se puede usar una película o cinta adhesiva para estabilizar los tubos y el apósito para heridas.

En una realización de la presente descripción, el sistema también comprende una unidad de control adaptada para controlar el flujo de la composición hacia y desde la herida. En una realización adicional, la unidad de control está adaptada para poner en marcha la fuente de presión negativa después de un tiempo de retención de entre 5 y 60 minutos, de modo que la composición se retira de la herida y se añade una nueva composición a la herida. El sistema puede incluir válvulas para controlar aún más el flujo de la composición a través de los tubos.

La presente descripción también se refiere a un uso del sistema como se ha definido anteriormente para su uso en un tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con microbios, o tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas, o tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas agudas o crónicas, o heridas inflamadas agudas o crónicas, o formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico, en un mamífero, tal como una rata, o cualquiera de los usos mencionados anteriormente.

Una ventaja del sistema según la presente descripción es un flujo continuo (periódico) de la composición hacia y desde la herida. Esto previene la formación de biopelículas, mejora la eficacia y eficiencia de la cicatrización de heridas. El sistema es especialmente útil para el tratamiento a largo plazo de una herida.

Breve descripción del dibujo

La Figura 1 muestra un sistema de presión negativa adaptado para su uso en la cicatrización de heridas.

La Figura 2 muestra A (X100), B (X400); Los cambios histopatológicos en las úlceras del grupo PHMB en el día 7 mostraron ulceración, inflamación crónica y formación de tejido de granulación, y C (X100), D (X400); Los cambios histopatológicos en las lesiones del mismo grupo en el día 21 mostraron reepitelización y neovascularización completa.

Descripción detallada

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

Definiciones:

Una herida puede definirse como una ruptura de la función protectora de la piel, la pérdida de continuidad del epitelio, con o sin pérdida del tejido conectivo subyacente (es decir, músculo, hueso, nervios), debido a una lesión en la piel o tejidos/órganos subyacentes causada por, pero no limitada a, un trauma, quemaduras, úlceras diabéticas, infecciones graves, tales como fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa y úlceras por presión o como resultado de una enfermedad, tal como úlceras en las piernas o carcinomas.

Una herida puede definirse como una cavidad cerrada con patología existente tal como infección, inflamación (herida abdominal abierta, absceso, articulación infectada con o sin implante) o una cavidad que está conectada al entorno externo por una fistula.

5 La miel medicinal o (MEDIHONEY® Comvita Ltd, Nueva Zelanda) es un apósito avanzado para el cuidado de heridas que se usa por su capacidad clínica para promover la eliminación del tejido necrótico y promover la cicatrización de heridas. La toxicidad celular de la composición de la presente descripción se compara con Medi honey a través de un estudio experimental en animales.

10 "Biopelícula" se puede definir como colonización por microorganismos como comunidades polimicrobianas encerradas dentro de una matriz de sustancia polimérica extracelular (EPS). Esta comunidad de microorganismos está unida entre sí, a menudo junto con una superficie, y forma una comunidad de microorganismos. La combinación de una comunidad de microorganismos, encerrados dentro de EPS autogeneradas y adheridos a una superficie (líquida o sólida) puede definirse como una biopelícula.

15 Se entiende que "un" y "el" incluyen no solo uno, sino uno o más de los sujetos que siguen a "un" o "el". Por tanto, se entiende que un tensioactivo significa uno o más tensioactivos.

15 "% en peso" son porcentajes en peso total de la composición.

"ppm" es partes por millón.

Los microbios pueden ser bacterias gram negativas y gram positivas, virus, levaduras, hongos, protozoos y similares.

20 La presente descripción se refiere a una fórmula para la cicatrización de heridas que comprende al menos una biguanida polimérica antimicrobiana y al menos un agente quelante de iones metálicos, con o sin un compuesto de amonio cuaternario antimicrobiano.

25 La combinación de una biguanida polimérica con un agente quelante de iones metálicos y opcionalmente una sal de amonio cuaternario puede proporcionar un efecto sinérgico entre estos elementos a baja concentración con el fin de proporcionar una composición biocida eficaz. La presente descripción se basa no solo en proporcionar una composición que muestra un excelente efecto biocida, sino que también demuestra una toxicidad celular insignificante o baja. La combinación de ingredientes activos en baja concentración, da como resultado una mezcla de baja toxicidad celular y mejor compatibilidad con el medio ambiente.

El término "tratamiento a largo plazo" tiene el significado de un tratamiento durante más de dos o cinco o diez o catorce o veintiuno o más días.

Biguanida polimérica

30 Una biguanida polimérica preferida es la polihexametilen biguanida (PHMB) disponible comercialmente, p. ej., en Arch Chemicals (No. CAS 51274-09-0).

35 Es bien sabido que la polihexametilen biguanida (PHMB) tiene una acción bactericida y fungicida de amplio espectro con buena tolerancia tisular. El PHMB se ha usado en soluciones para la limpieza de heridas, apósitos para heridas, disoluciones para lentes de contacto, disoluciones para enjuagues bucales, desinfectantes de superficies, conservantes cosméticos, desinfectantes de alimentos, aplicaciones veterinarias, limpiadores de piscinas y en el tratamiento de aguas industriales.

40 Se ha mostrado que el PHMB es eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (también el tipo resistente a la meticilina, MRSA), *Escherichia Coli*, *Candida albicans* (levadura), *Aspergillus brasiliensis* (moho), enterococos resistentes a la vancomicina y *Klebsiella pneumoniae* (enterobacterias resistentes a carbapenem).

45 Se han realizado ensayos en *S. aureus* para investigar los riesgos potenciales de que esta bacteria desarrolle resistencia a PHMB. Se encontró que el riesgo era muy bajo. Una influencia positiva adicional sobre el proceso inflamatorio de cicatrización de heridas, especialmente en heridas infectadas o colonizadas críticamente, ha sido la unión de parámetros inflamatorios como los radicales libres, mostrando su potencial antioxidante. El efecto clínico del uso de PHMB en algunas heridas que no cicatrizan ha sido prometedor.

45 Compuestos de amonio cuaternario catiónicos

50 La composición en la presente descripción puede comprender un compuesto de amonio cuaternario catiónico, que se selecciona de un grupo de sales de amonio cuaternario con cadenas de alquilo largas, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de metilbencetonio, cloruro de cetalconio, cloruro de cetilpiridinio, cetrimonio, cetrimida, cloruro de dofano, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de didecildimetilamonio y bromuro de domifeno, y mezclas de los mismos. Los compuestos de amonio cuaternario preferidos usados son cloruro de bencetonio, cloruro de metilbencetonio, y el más preferible es el cloruro de benzalconio con la fórmula molecular C21H38CIN y No. CAS 8001-54-5.

Los compuestos de amonio cuaternario son detergentes catiónicos, así como desinfectantes y tensioactivos, y como tales se pueden usar para eliminar material orgánico. Los compuestos de amonio cuaternario se desactivan mediante detergentes aniónicos. Ciertos compuestos de amonio cuaternario, especialmente los que contienen cadenas de alquilo largas, se usan como antimicrobianos y desinfectantes.

- 5 Se cree que los compuestos de amonio cuaternario actúan alterando la membrana celular y también son buenos contra hongos, amebas y virus con cubierta. Los compuestos de amonio cuaternario son letales para una amplia variedad de organismos, excepto las endosporas, *Mycobacterium tuberculosis* y virus sin cubierta.

Agentes quelantes de iones metálicos

- 10 Los agentes quelantes adecuados comprenden, pero no están limitados a, sales mixtas de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), tales como disódico, trisódico, tetrasódico, dipotásico, tripotásico, tetrapotásico, litio, dilitio, amonio, diamonio, triamonio, tetraamonio, calcio y calcio disódico, más preferiblemente sales disódicas, trisódicas o tetrasódicas de EDTA, preferiblemente EDTA disódico y EDTA tetrasódico. El EDTA se usa en la presente descripción por su efecto antibiolítico. El EDTA es un agente quelante de metales bien conocido. El EDTA se ha usado como un agente permeante y sensibilizante para el tratamiento de afecciones asociadas a biopelículas en 15 odontología, en dispositivos médicos y en medicina veterinaria y humana. El efecto del EDTA y su capacidad para quelar y potenciar las paredes celulares de las bacterias y su capacidad para desestabilizar una biopelícula al secuestrar calcio, magnesio, cinc y hierro lo convierte en un agente adecuado para su uso en la prevención y gestión de biopelículas.

- 20 El EDTA se ha utilizado para el control de microorganismos y biopelículas a menudo combinándolo con otros activos incluyendo alcohol, antibióticos, ácido cítrico, polihexametilen biguanida (PHMB), compuestos de amonio cuaternario, plata, yodo, tensioactivos y otros antisépticos.

Tensioactivos

- 25 La composición antimicrobiana en la presente descripción para el desbridamiento de heridas, puede incluir al menos un tensioactivo no iónico o al menos un tensioactivo anfótero o mezclas de los mismos. Los tensioactivos pueden tener un valor de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de 5-25, o 8-20 o 10-18 con el fin de mantener la actividad biocida de los agentes antimicrobianos.

- 30 El término tensioactivo proviene de las palabras agente activo en superficie. Los tensioactivos son uno de los muchos compuestos diferentes que componen un detergente. Se añaden para eliminar la suciedad de la piel, la ropa y los artículos del hogar. Los tensioactivos tienen una parte hidrófoba y una parte hidrófila. La parte hidrófoba consiste en un grupo de carbohidrato no cargado que puede ser lineal, ramificado, cíclico o aromático. Dependiendo de la naturaleza de la parte hidrófila, los tensioactivos se clasifican como aniónicos, no iónicos, catiónicos o anfóteros.

Tensioactivos no iónicos

- 35 Un tensioactivo con una parte hidrófila no cargada, p. ej., etoxilato, es no iónico. Estas sustancias son muy adecuadas para fines de limpieza. Tienen una amplia aplicación dentro de los detergentes de limpieza e incluyen grupos tales como poliglicósidos de alcohol graso, etoxilatos de alcohol, etc.

- 40 Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen polisorbato 60 con la fórmula química C₂₄H₄₆O₆, número de registro CAS 1338-41-6, decil glucósido, lauril glucósido, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, p. ej., coco, polisorbato, polioxietileno. Otros ejemplos pueden ser polisorbato 20 disponible bajo la marca registrada Tween® 20, esteárate de polioxietileno (40) disponible bajo la marca registrada Myrij® S40, esteárate de polioxietileno (25) propilenglicol disponible bajo la marca registrada Atlas® G 2612, y éter laurílico de polioxietileno (23) disponible bajo la marca registrada Brij® (35).

- 45 Se pueden añadir otros tensioactivos no iónicos, tales como los copolímeros de bloque óxido de etileno/óxido de propileno de poloxámeros, y poloxámeros. Se prefieren los poloxámeros y las poloxaminas, y los más preferidos son los poloxámeros. Los poloxámeros y las poloxaminas están disponibles en BASF Corp. bajo las marcas registradas de Pluronic® y Tetronic®.

- 50 La presente descripción se refiere al uso de polisorbatos que tienen propiedades anfifílicas y son no iónicos, en particular polisorbato 60 en combinación con PHMB para el tratamiento de personas y animales que padecen heridas agudas o crónicas, por ejemplo, en antisépticos para heridas, como disoluciones para la irrigación de heridas manualmente o como disoluciones para la irrigación de heridas automáticamente usando dispositivos de terapia de heridas de presión negativa, en pomadas, cremas, geles, disoluciones y apósitos para heridas.

Tensioactivos anfóteros

Los tensioactivos anfóteros para su uso en la composición en la presente descripción se pueden seleccionar de un grupo de derivados de betaina, óxido de amina y imidazolio. De dichos tensioactivos, se prefieren particularmente los derivados alquil betáinas, óxidos de alquil amina y alquil imidazolio.

Las alquil betaínas preferidas incluyen laurildimetilbetaína (No. CAS: 683-10-3), cocobetaína (No. CAS: 68424-94-2), miristil betaína (No. CAS: 2601-33-4), decil betaína (No. CAS: 2644-45-3), lauril sultaína (No. CAS: 14933-08-5), oleildimetilbetaína (No. CAS: 871-37-4), dodecilbetaína (No. CAS: 55142-08-0), caprilil betaína (No. CAS: 27593-14-2) y behenil betaína (No. CAS: 26920-62-7).

- 5 Los óxidos de amina preferidos incluyen óxido de lauramina (No. CAS: 1643-20-5), óxido de lauramidopropilamina (No. CAS: 61792-31-2), óxido de cocamina (No. CAS: 61788-90-7), óxido de cocamidopropilamina (No. CAS: 68155-09-9), óxido de miristamina (No. CAS: 3332-27-2) y óxido de soyamidopropilamina (No. CAS: 223707-70-8).

- 10 Los tensioactivos de imidazolina preferidos incluyen cocoanfodiacetato disódico (No. Cas: 68650-39-5), lauroanfodiacetato disódico (No. CAS: 14350-97-1), lauroanfoacetato sódico (No. CAS: 26837-33-2), cocoanfodipropionato disódico (No. CAS: 68604-71-7) y cocoanfoacetato sódico (No. CAS: 68334-21-4).

Para los tensioactivos anfóteros, la carga de la parte hidrófila está controlada por el pH de la disolución. Esto significa que pueden actuar como tensioactivo aniónico en una disolución alcalina o como tensioactivo catiónico en una disolución ácida.

Tensioactivos aniónicos

- 15 Cuando la parte hidrófila del tensioactivo consiste en un grupo cargado negativamente como alquil sulfonato, alquil sulfato o carboxilato o alquil benceno sulfonatos. Los tensioactivos aniónicos neutralizan el efecto biocida del PHMB y, por tanto, la combinación de estos dos no es deseable. Por esta razón, la composición antimicrobiana de la presente descripción no incluye tensioactivos aniónicos.

Humectante

- 20 La fórmula antimicrobiana comprende al menos un humectante. Una herida seca no se puede cicatrizar. Los humectantes se usan en formulaciones para aumentar el contenido de humedad de la piel. Los humectantes promueven la retención de agua dentro del estrato córneo y evitan que las heridas se sequen.

- 25 Los humectantes pueden seleccionarse de un grupo que comprende glicerina, lecitina, dipropilen glicol, polietilen glicol y su derivado, 1,2-propilen glicol, 1,3 butilen glicol y 1,2,6-hexanotriol, beta-sitosterol, inositol, estearato de glicerilo, pantenol y xilitol.

Disolvente

El disolvente puede seleccionarse del grupo que comprende disolución de lactato de Ringer, disolución de Ringer sin lactato, disolución salina normal y agua purificada como disolvente. En la presente descripción, el agua purificada por destilación se selecciona preferiblemente como disolvente.

- 30 Tampón

- La composición tiene preferiblemente un pH entre 4,0 y 8, en particular entre 5 y 7 y preferiblemente entre 5,5 y 6,5. El papel del pH del lecho de la herida es significativo durante la cicatrización de las heridas y se ha mostrado que la acidificación prolongada del lecho de la herida aumenta la velocidad de cicatrización en las úlceras venosas crónicas de la pierna. Los tampones adecuados para ajustar el pH pueden incluir citrato de sodio, citrato de potasio y ácido cítrico. Otro tampón preferido para el ajuste del pH es una combinación de sal de ácido etilendiaminotetraacético disódico y sal de ácido etilendiaminotetraacético trisódico.

Agente gelificante

- 40 Un agente gelificante es una sustancia que puede aumentar la viscosidad de un líquido sin cambiar sustancialmente otras propiedades. Sin embargo, puede usarse cualquier derivado de celulosa (p. ej., metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietil celulosa) con el fin de obtener una forma de gel de la composición bien solo o en combinación con otros agentes gelificantes. Otro agente gelificante preferido es el carboxipolimetileno, disponible con la marca registrada Carbopol®. El tipo Carbopol® 934P es un producto altamente purificado y puede usarse en la formulación de la presente descripción.

- 45 En un aspecto preferido de la presente descripción, las composiciones antimicrobianas acuosas descritas en la presente memoria incluyen biguanidas poliméricas biocidas a una concentración que varía de 100 ppm a 10.000 ppm, o que varía de 300 ppm a 5.000 ppm, o que varía de 1.000 ppm a 2.000 ppm, o que varía de 750 ppm a 1.500 ppm, o que varía de 750 ppm a 1.250 ppm, o que varía de 850 ppm a 1.150 ppm.

- 50 Cuando está presente un compuesto de amonio cuaternario, está presente preferiblemente en una cantidad en el rango de 50 ppm a 10.000 ppm en la forma diluida, más preferiblemente en una cantidad en el rango de 500 ppm a 5.000 ppm, más preferiblemente en una cantidad en el rango de 1.000 a 2.000 ppm, o que varía de 750 ppm a 1.500 ppm, o que varía de 750 ppm a 1.250 ppm, o que varía de 850 ppm a 1.150 ppm

La cantidad de agentes quelantes de iones metálicos es de al menos 200 ppm. Un rango de concentración preferido es de 300 ppm a 10.000 ppm, o que varía de 750 ppm a 5.000 ppm, o que varía de 1.000 a 3.000 ppm, o que varía de 1.500 ppm a 2.500 ppm, o que varía de 1.750 ppm a 2.250 ppm, o que varía de 1.850 ppm a 2.150 ppm. El EDTA proporcionaría la capacidad antibiolítica al quesar los iones de calcio y magnesio, que mantienen la estructura de la biopelícula y eliminarían el hierro, que es vital para la virulencia y patogenicidad microbianas.

En un aspecto preferido de la presente descripción, la formulación es una disolución que comprende al menos un tensioactivo no iónico o al menos un tensioactivo anfótero o mezclas de los mismos a una concentración de 100 ppm a 10.000 ppm en la forma diluida, o que varía de 500 ppm a 5.000, o que varía de 2.000 ppm a 4.000 ppm, o que varía de 1.500 ppm a 2.500 ppm, o que varía de 1.750 ppm a 2.250 ppm, o que varía de 1.850 ppm a 2.150 ppm.

10 La cantidad de agente humectante es de al menos 5.000 ppm. Un rango de concentración preferido es de 70.000 a 100.000 ppm, o que varía de 30.000 ppm a 100.000 ppm. Más preferiblemente, 40.000 ppm a 60.000 ppm o 75.000 ppm a 90.000 ppm.

La formulación para los geles consiste en un 0,05-10 % de agente gelificante en peso, o un 0,5-5 % en peso, o un 1-3 % en peso, o un 1,5-2 % en peso y completado hasta el 100 % por la adición de disolvente.

15 En aplicaciones tópicas, la composición antimicrobiana se puede preparar en diferentes formas, tales como, pero no limitadas a, líquidos, cremas, espumas, lociones, geles y aerosoles. La composición de la presente descripción se puede administrar usando materiales para apósitos para heridas y no tejidos, espumas, esponjas, hisopos, almohadilla de gasa quirúrgica, tela. Los materiales pueden estar saturados o empapados en una cualquiera de las composiciones de la presente descripción, como se ha definido anteriormente.

20 En la aplicación tópica, el producto de composición antimicrobiana también se puede administrar a heridas o cavidades corporales en forma líquida para instilación o irrigación manual o automática junto con dispositivos de terapia de heridas por presión negativa.

25 El sistema de flujo de líquido y el apósito para heridas utilizan un sistema de terapia de heridas de presión negativa que incluye un dispositivo de fuente de presión negativa y un apósito para heridas de presión negativa y tubos de conexión.

El sistema de flujo de líquido puede extraer la forma líquida de dicha composición mediante un sistema de alimentación por gravedad. El sistema de flujo de líquido puede extraer la forma líquida de dicha composición mediante el uso de una bomba eléctrica o mecánica.

30 La Figura 1 muestra un sistema o flujo de líquido que comprende una fuente de presión negativa N10, un recipiente (C10) para recoger el exudado de la herida, un reservorio (R10) que contiene la composición (F) como se ha definido anteriormente, un dispositivo inyector de líquido (I10) para transferir un volumen (predeterminado) de la composición y tubos conectores (T10, T20, T30) para transferir la composición hacia y desde un tejido blando o hueso infectado (S10). Puede usarse un apósito para heridas (W10) que puede empaparse con la composición de la presente descripción. Se puede usar una película o cinta adhesiva para estabilizar los tubos y el apósito para heridas.

35 El sistema también puede comprender una unidad de control (no mostrada) adaptada para controlar el flujo de la composición hacia y desde la herida. La unidad de control puede adaptarse para poner en marcha la fuente de presión negativa después de un tiempo de retención de entre 5 y 60 minutos, de modo que la composición se retire de la herida y se añada una nueva composición a la herida. El sistema puede incluir válvulas colocadas en los tubos o en el reservorio, recipiente, etc. para controlar más el flujo de la composición a través de los tubos.

40 El sistema puede utilizar la unidad de control, que puede ser un sistema informatizado, para "iniciar" y "detener", para controlar el suministro de un cierto volumen de dicha composición a un apósito para heridas.

El sistema puede, después de un "tiempo de retención", poner en marcha el dispositivo de presión negativa para extraer dicha composición del apósito para heridas.

45 Dicho tiempo de retención es de aproximadamente 5 a 60 minutos, preferiblemente de 10 a 30 minutos, y lo más preferiblemente de 20 minutos con el fin de que la composición tenga un efecto antibacteriano y limpiador.

Las formulaciones, especialmente las formulaciones tópicas, de la composición antimicrobiana, pueden comprender adicionalmente diluyentes, excipientes y otros aditivos comúnmente usados en formulaciones farmacéuticas, tales como, por ejemplo, emulsionantes, agentes gelificantes, humectantes, estabilizadores, agentes de liberación controlada.

50 Ejemplos de formulación

Las composiciones según la presente descripción incluyen una biguanida y un agente quelante. La composición puede incluir además otros ingredientes como se ha descrito anteriormente. Se han preparado las siguientes composiciones;

Ejemplo 1

Agentes	Cantidad (ppm)
1) PHMB	1.000
2) EDTA	2.000
3) Glicerina, humectante	50.000
4) Polisorbato 60	1.000
5) Cocobetaína	1.000
6) Agua purificada	Hasta el 100 %

Ejemplo 2

Agentes	Cantidad
1) PHMB	1.000
2) EDTA	2.000
3) Glicerina	50.000
4) Polisorbato 60	1.000
5) Tensioactivos undecilenamidopropil betáína	1.000
6) Agua purificada	Hasta el 100 %

Ejemplo 3

Agentes	Cantidad (ppm)
1) PHMB	1.000
2) Cloruro de benzalconio	1.000
3) EDTA	2.000
4) Glicerina	50.000
5) Polisorbato 60	1.000
6) Cocobetaína	1.000
7) Agua purificada	Hasta el 100 %

5 Ejemplo 4

Agentes	Cantidad (ppm)
1) PHMB	1.000

Agentes	Cantidad (ppm)
2) Cloruro de benzalconio	1.000
3) EDTA	2.000
4) Glicerina	50.000
5) Polisorbato 60	1.000
6) Undecilenamidopropil betaína	1.000
7) Agua purificada	Hasta el 100 %

Ejemplo 5

Agentes	Cantidad (ppm)
1) PHMB	1.000
2) EDTA	2.000
3) Glicerina	85.000
4) Polisorbato 60	1.000
5) Cocobetaína	1.000
6) Hidroxietil celulosa	1,8 % en peso
7) Agua purificada	Hasta el 100 %

Ejemplo 6

Agentes	Cantidad (ppm)
1) PHMB	1.000
2) EDTA	2.000
3) Glicerina	50.000
4) Polisorbato 60	1.000
5) Undecilenamidopropil betaína	1.000
6) Hidroxietil celulosa	1,8 % en peso
7) Agua purificada	Hasta el 100 %

Ejemplo 7

Agentes	Cantidad (ppm)
1) PHMB	1.000
2) Cloruro de benzalconio	500
3) EDTA	2.000
4) Glicerina	85.000
5) Polisorbato 60	1.000
6) Cocobetaína	1.000
7) Hidroxietil celulosa	1,8 % en peso
8) Agua purificada	Hasta el 100 %

Ejemplo 8

Agentes	Cantidad (ppm)
1) PHMB	1.000
2) Cloruro de benzalconio	500
3) EDTA	2.000
4) Glicerina	85.000
5) Polisorbato 60	1.000
6) Undecilenamidopropil betaína	1.000
7) Hidroxietil celulosa	1,8 % en peso
8) Agua purificada	Hasta el 100 %

Estudio experimental con animales

5 Experimento 1

Animales y modelo de herida por escisión

Este trabajo siguió las directrices del Instituto Nacional de la Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio. Para este trabajo experimental, se seleccionaron veintidós ratas Sprague-Dawley macho adultas sanas (peso medio 350 g). Las ratas se mantuvieron en jaulas con fondo de alambre limpias y separadas, y se estabularon en habitaciones con temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) y con humedad controlada ($55 \pm 15\%$) con ciclos 12 horas de luz:oscuridad. Todas las ratas tuvieron acceso libre a cantidades iguales de alimento estándar para animales y agua. Las ratas se aclimataron a su entorno durante una semana antes de comenzar el estudio.

Antes de causar la herida, las ratas fueron anestesiadas con una inyección intramuscular de tiopental sódico (40 mg/kg; Biochemie, GmbH, Austria) y xilacina (10 mg/kg; Alfasan International, Woerden, Países Bajos); luego, después de afeitar el pelo de la espalda, se desinfectó el sitio de creación de la herida con una disolución etílica de alcohol. A continuación, se creó una herida cutánea circular de escisión de espesor total (diámetro de 20 mm y profundidad de 2 mm) en el dorso de cada rata utilizando tijeras y fórceps.

Para realizar la investigación, las ratas se clasificaron aleatoriamente en dos grupos ($n = 11$): (1): el grupo al que se aplicó la composición según la presente descripción (ejemplo 2) en el área de la superficie de la herida (grupo 1); y (2): el grupo al que se aplicó MediHoney[®], Comvita Ltd, Nueva Zelanda, en el área de la superficie de la herida (grupo 2). Durante el período de estudio, los productos mencionados anteriormente se aplicaron diariamente en las heridas con un aplicador desechable de modo que se creara una capa delgada que cubriera completamente el área de la superficie de la herida (no se usó apósito en el experimento). Ambos grupos fueron seguidos durante 21 días.

5 Evaluación fotográfica de la cicatrización de las heridas

El proceso de cicatrización se monitorizó fotográficamente a partir de imágenes de cada herida cutánea tomadas con una cámara digital de 12,1 megapíxeles (PowerShot G9; Canon, Tokio, Japón). Para calibrar el aumento de las 10 fotografías, la cámara se mantuvo a una distancia fija de 10 cm de la superficie de la herida (en una vista vertical) y se colocó una regla de línea fina al nivel de la herida en el momento de la toma de imágenes. Las fotos se tomaron los días 0, 7 y 21 después de causar la herida y se analizaron usando el programa Photoshop CS (Adobe Systems, San José, CA, EE. UU.) (menú de análisis; comando de registro de mediciones). Los resultados se muestran en la figura 2.

15 Evaluación histopatológica de la cicatrización de las heridas

Se tomaron biopsias de piel semicirculares de espesor total de los sitios de la herida de ratas en ambos grupos los días 7 (la mitad del sitio de la herida con un margen de 2 mm) y 21 (la parte restante con un margen de 2 mm) después de causar la herida. Los animales se anestesiaron mediante inhalación de éter el día 7 y se sacrificaron con éter el día 21.

20 Las muestras de tejido se lavaron con disolución salina normal estéril, se fijaron inmediatamente en formaldehído tamponado (formalina al 10 %) y se enviaron para evaluación histopatológica usando técnicas establecidas (tinciones con hematoxilina y eosina y tricrómico de Masson y examen con microscopio óptico).

25 El sistema de puntuación desarrollado por Abramov y sus colegas para la evaluación histopatológica del proceso de cicatrización de heridas se adaptó a este estudio. Este sistema de puntuación usa las siguientes características: la cantidad de infiltrados inflamatorios agudos y crónicos, la cantidad y maduración del tejido de granulación, la neovascularización, la deposición de colágeno y la reepitelización. Todos los investigadores que evaluaron las muestras de tejido o analizaron las imágenes lo hicieron de manera ciega para los agentes administrados.

Análisis estadístico

30 Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar (SD). Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney (software SPSS Statistics, versión 16; Chicago, Illinois, EE. UU.). Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Contracción de la herida

35 Los valores medios \pm SD del área de la superficie de la herida se calcularon para cada uno de los grupos usando las imágenes tomadas los días 0, 7 y 21, después de crear la herida (Tabla 1). Según los resultados, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en el área media de la superficie de la herida entre los dos grupos en los días 0, 7 y 21 del experimento. Las heridas de las ratas no mostraron signos aparentes de infección durante el período de estudio.

Tabla 1. La media ± SD del área de la superficie de la herida (mm^2) en dos grupos en diferentes días después de crear la herida.

Día	0	7	21
Grupo 1	$310,16 \pm 13,22$	$48,54 \pm 11,34$	$0,0 \pm 0,00$
Grupo 2	$316,87 \pm 13,67$	$50,83 \pm 9,49$	$0,26 \pm 0,49$
Valor p	0,123	0,234	0,187

Exámenes histopatológicos

Los resultados de la evaluación histopatológica se resumen en la Tabla 2. Según este estudio, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con respecto a los factores de inflamación aguda y crónica, cantidad y maduración del tejido de granulación, neovascularización, depósito de colágeno y reepitelización. No se observó necrosis.

Conclusión

Se ha mostrado que la aplicación tópica diaria de la composición según la presente descripción (ejemplo 2) sobre heridas frescas de la piel tiene una eficacia similar a la miel medicinal para el proceso de cicatrización.

Además, no se produjo ningún impacto negativo significativo (es decir, toxicidad celular) sobre los parámetros que estaban implicados en el proceso de cicatrización de las heridas después del uso de la composición de la presente descripción (ejemplo 2).

Tabla 2. Valores medios ± SD de las puntuaciones histopatológicas de cicatrización de las heridas entre los diferentes grupos de estudio.

Parámetro	Día 7		Valor p	Día 21		Valor p
	Grupo 1	Grupo 2		Grupo 1	Grupo 2	
Inflamación aguda y crónica	$2,00 \pm 0,89$	$1,90 \pm 0,94$	1,00	$2,54 \pm 0,52$	$1,81 \pm 0,87$,069
Cantidad de tejido de granulación	$2,54 \pm 0,52$	$2,63 \pm 0,50$	0,60	$0,72 \pm 1,00$	$0,81 \pm 0,75$	0,34
Maduración del tejido de granulación	$2,45 \pm 0,52$	$2,54 \pm 0,52$	0,91	$1,36 \pm 1,56$	$2,09 \pm 1,37$	0,28
Deposición de colágeno	$1,63 \pm 0,67$	$2,00 \pm 0,44$	0,08	$1,54 \pm 0,52$	$2,00 \pm 0,89$	0,23
Reepitelización	$0,45 \pm 1,03$	$0,54 \pm 1,03$	0,51	$2,72 \pm 0,64$	$2,72 \pm 0,64$	0,83
Neovascularización	$3,00 \pm 0,00$	$3,00 \pm 0,00$	1,00	$3,00 \pm 0,00$	$3,00 \pm 0,00$	1,00

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana que comprende:
una biguanida polimérica,
un agente quelante de iones metálicos, y
5 un disolvente,
en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos está entre 0,75:2,25 y 1,25:2,25, o aproximadamente 1:2.
2. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además uno o más de los siguientes ingredientes:
10 una sal de amonio cuaternario,
al menos un tensioactivo,
un humectante, y
un agente gelificante.
3. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde la composición comprende:
15 una biguanida polimérica,
un agente quelante de iones metálicos,
una sal de amonio cuaternario, y
un disolvente, en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos a la sal de amonio cuaternario está entre 0,75:2,25:0,30 y 1,25:2,25:1,25, o aproximadamente 1:2:1.
- 20 4. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde la composición comprende:
una biguanida polimérica,
un agente quelante de iones metálicos,
al menos un tensioactivo, y
un disolvente,
- 25 en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos a, el al menos, un tensioactivo está entre 0,75:2,25:0,75 y 1,25:2,25:2,25, o aproximadamente 1:2:2.
- 30 5. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde la composición comprende:
una biguanida polimérica,
un agente quelante de iones metálicos,
una sal de amonio cuaternario,
al menos un tensioactivo; y
un disolvente,
en donde la relación de la biguanida polimérica al agente quelante de iones metálicos a la sal de amonio cuaternario a, el al menos, un tensioactivo está entre 0,75:2,25:0,30:0,75 y 1,25:2,25:1,25:2,25, o aproximadamente 1:2:1:2.
- 35 6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un humectante.
7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende:
una biguanida polimérica en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,
agente quelante de iones en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm, y
un disolvente hasta el 100 % en peso,

y además opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes:

una sal de amonio cuaternario en una cantidad de 400 a 1.250 ppm, o aproximadamente 500 o 1.000 ppm,

al menos un tensioactivo en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,

un humectante en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm, y

5 un agente gelificante en una cantidad del 1,5 al 2,5 % en peso, o aproximadamente el 1,8 % en peso.

8. La composición según la reivindicación 7, en donde la composición comprende:

polihexametilen biguanida, en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,

EDTA en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,

polisorbato 60 en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,

10 undecilenamidopropil betáína en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,

agua hasta el 100 % en peso, y

glicerina en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.

9. La composición según la reivindicación 7, en donde la composición comprende:

polihexametilen biguanida en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,

15 EDTA en una cantidad de 1.750 a 2.250 ppm, o aproximadamente 2.000 ppm,

cloruro de benzalconio en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,

polisorbato 60 en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,

undecilenamidopropil betáína en una cantidad de 750 a 1.250 ppm, o aproximadamente 1.000 ppm,

agua hasta el 100 % en peso, y

20 glicerina en una cantidad de 40.000 a 100.000 ppm, o aproximadamente 50.000 u 85.000 ppm.

10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición es un líquido a un pH de 5 a 7.

11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde el al menos un tensioactivo incluye al menos un tensioactivo no iónico o al menos un tensioactivo anfótero o mezclas de los mismos, tensioactivos que tienen un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo entre 8 y 20, o entre 10 y 18.

25 12. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas; o tratamiento, prevención o reducción de la formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico; o para su uso en el tratamiento, prevención o reducción de una infección tópica, heridas infectadas agudas o crónicas o heridas inflamadas agudas o crónicas.

30 35 13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método de tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas, o tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas agudas o crónicas, o heridas inflamadas agudas o crónicas, o formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico, en donde la composición tiene una toxicidad celular mínima o nula para las células de mamíferos.

40 45 14. Un sistema de flujo de líquido para la administración tópica de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el sistema comprende una fuente de presión negativa (N10), un recipiente (C10) para recoger el exudado de la herida, un reservorio (R10) que contiene la composición (F), un dispositivo inyector de líquido (I10) para transferir un volumen predeterminado de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y tubos conectores (T10, T20, T30) para transferir la composición hacia y desde un tejido

blando o hueso infectado (S10), un apósito para heridas de presión negativa (W10), sistema que está adaptado para extraer líquido del reservorio al apósito para heridas y extraer líquido del apósito para heridas después de un tiempo de retención de 5 a 60 minutos.

- 5 15. El sistema de flujo de líquido según la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que comprende o consiste en infección aguda o crónica, inflamación aguda o crónica, tal como gingivitis, úlceras diabéticas, quemaduras de espesor parcial de segundo grado, heridas traumáticas, queratitis por Acanthamoeba, fascitis necrotizante, enfermedad por estasis venosa, úlceras por presión, tales como úlceras en las piernas, o carcinomas, o tratamiento, prevención o reducción de heridas infectadas agudas o crónicas, o heridas inflamadas agudas o crónicas, o formación de biopelículas, o para su uso en el desbridamiento de heridas y para la eliminación de tejido necrótico, en donde la composición tiene una toxicidad celular mínima o nula para las células de mamíferos.
- 10

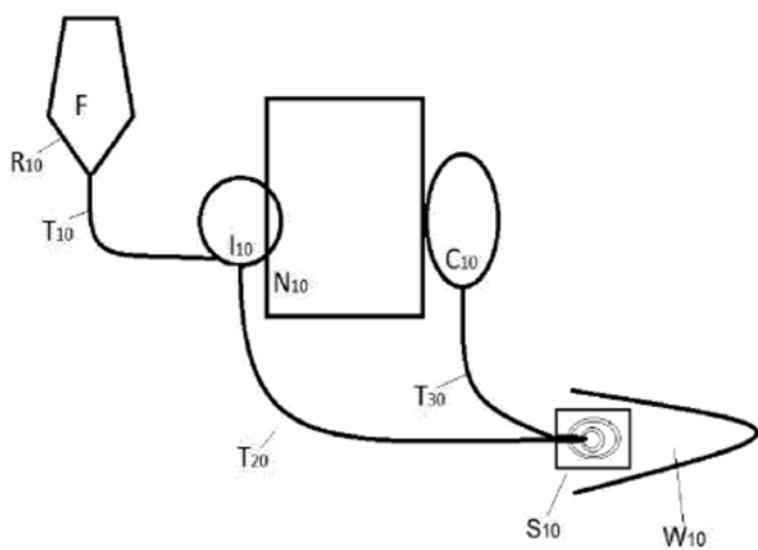


Fig. 1

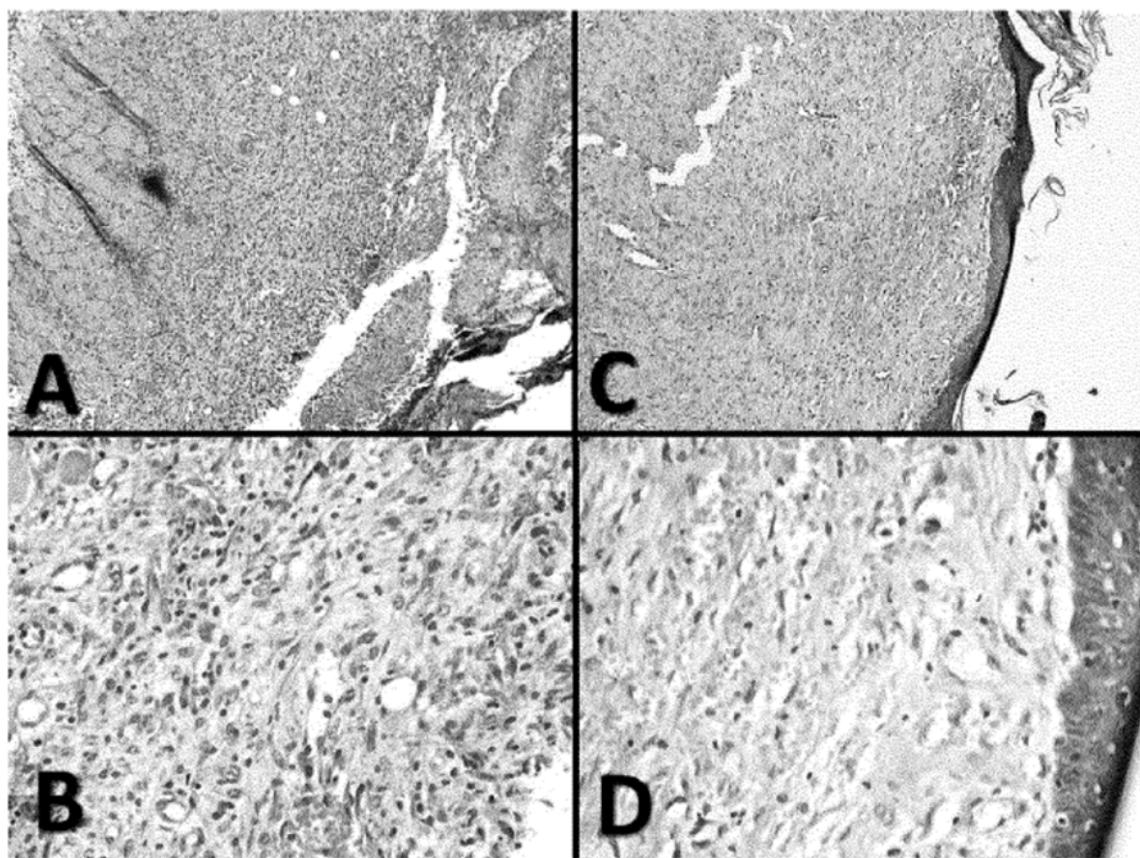


Fig. 2