



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 434**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/18** (2006.01)

**A61K 33/38** (2006.01)

12

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04764512 .2**

96 Fecha de presentación : **26.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1658041**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Agente para el tratamiento corporal, que comprende partículas porosas de plata.**

30 Prioridad: **29.08.2003 DE 103 40 277**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2009**

73 Titular/es: **Bio-Gate AG.**  
**Neumeyerstrasse 48**  
**90411 Nürnberg, DE**

72 Inventor/es: **Bechert, Thorsten;**  
**Wagener, Michael y**  
**Steinrücke, Peter**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**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

Agente para el tratamiento corporal, que comprende partículas porosas de plata.

5 La invención se refiere a un agente para el tratamiento corporal así como a un empleo para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una inflamación y/o de una infección.

Se conoce por la publicación WO 02/17984 A1 un material antimicrobiano destinado a ser implantado en los huesos o destinado para el recubrimiento o la fabricación de un implante o de un dispositivo medicinal implantable. En este caso se encuentran finamente distribuidas partículas constituidas por un metal antimicrobiano, en un material de matriz, que forman una matriz en estado endurecido. El metal puede estar constituido por uno o varios de los constituyentes siguientes: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn. El metal está constituido por agregados de partículas primarias con un tamaño de grano medio comprendido entre 10 y 100 nm. Los agregados pueden presentar un tamaño de grano medio comprendido entre 1 y 20  $\mu\text{m}$ , de manera preferente comprendido entre 10 y 20  $\mu\text{m}$ , y una porosidad comprendida entre un 70 y un 95%.

Se conoce por la publicación US 5,595,750 una mezcla antimicrobiana con partículas constituidas por un material granulado, que está constituido por un óxido metálico, por un sulfato, por un sulfuro, por una zeolita, por mica, por talco, por caolín, por sílice por mullita.

La publicación US 4,828,832 divulga una composición de partículas de plata finamente distribuidas en un soporte constituido por una arcilla cocida, destinada a ser empleada para el tratamiento de las lesiones cutáneas. Las partículas de plata pueden presentar un tamaño comprendido entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ .

La publicación US 4,906,466 divulga una composición antimicrobiana para ser empleada sobre dispositivos medicinales o de otro tipo o para la impregnación de los mismos, destinada a ser incorporado en un recubrimiento o en una formulación de impregnación para tales dispositivos o para aplicaciones superficiales, en las cuales se requiera el mantenimiento de condiciones estériles o resistentes a la contaminación. La composición contiene un compuesto de plata, que está depositado sobre un soporte fisiológicamente inerte. El compuesto de plata puede estar constituido por un cloruro de plata. El soporte está constituido por una partícula de óxido metálico, de hidroxilapatita de calcio o de sulfato de bario. El tamaño de las partículas del material de soporte puede estar comprendido entre 1 y 15  $\mu\text{m}$ .

Se conoce por la publicación WO 00/78281 A1 un agente para el tratamiento corporal antimicrobiano, que presenta una matriz orgánica en una parte que está en contacto con una piel y/o con una mucosa humana o animal. Esta matriz contiene partículas dispersadas de manera homogénea de plata metálica. Las partículas tienen, en este caso, un tamaño comprendido entre 1 y 50 nm. Las partículas de este tamaño están constituidas por las denominadas nanopartículas. Estas partículas están contenidas en una cantidad tal, que proporcionen una concentración activa desde el punto de vista antimicrobiano pero por debajo de una concentración citotóxica sobre la superficie de la parte que está en contacto con la piel y/o con la mucosa. El agente para el tratamiento corporal puede estar constituido, por ejemplo, por un ungüento o por una crema.

Se conoce por la publicación de Brumfiel, G. Nature (2003), tomo 424, páginas 246 hasta 248 que las nanopartículas pueden ser absorbidas por los animales. Las nanopartículas pueden llegar, por ejemplo, desde el pulmón hasta la corriente sanguínea. Hasta el presente no está claro qué efecto tienen las nanopartículas sobre la salud de los seres humanos, cuando éstas penetran en el cuerpo. Así pues tampoco son claros los efectos sobre la salud de los seres humanos de las nanopartículas, que están constituidas por plata, que están contenidas en los agentes para el tratamiento corporal de conformidad con la publicación WO 00/78281 A1.

Se conoce por la publicación DE 693 21 139 T2 una composición antimicrobiana, que está constituida por partículas inorgánicas, que pueden estar recubiertas con plata metálica. Las partículas pueden estar incorporadas en un polímero. Éstas presentan un diámetro comprendido entre 0,01 y 100  $\mu\text{m}$ , es decir que pueden presentarse incluso en forma de nanopartículas. La tarea en la que está basada la publicación DE 693 21 139 T2 consiste en proporcionar partículas antimicrobianas, que se incorporen perfectamente en una matriz polímera, minimizándose las interacciones con el polímero. Las partículas presentan una capa protectora de baja porosidad sobre la plata y pueden ser dispersadas perfectamente en el polímero. La capa protectora debe impedir que el metal entre en conexión de una manera demasiado intensa con su medio ambiente.

Se conoce por la publicación DE 38 86 193 T2 un material compuesto de titanio-mica, que puede ser empleado como pigmento en cosmética y que presenta un recubrimiento constituido por plata metálica en forma de polvo. La tarea, en la que está basada la publicación DE 38 86 193 T2 consiste en la preparación de un material que sea adecuado para ser empleado como agente colorante o como pigmento.

Se conoce por la publicación WO 00/78282 A1 un compuesto de caucho de silicona, que contiene partículas de plata metálica con un tamaño comprendido entre 1 y 50 nm. Las partículas de plata están contenidas en una cantidad tal que proporcione una concentración en plata con actividad antimicrobiana sobre la superficie del compuesto citado pero cuya concentración sea menor que la concentración citotóxica.

Se conoce por la publicación JP 61257908 A una composición para maquillaje, que contiene un polvo, el cual está recubierto con un polvo metálico, por ejemplo constituido por plata. Evidentemente el recubrimiento de plata sirve en este caso de manera exclusiva para proporcionar propiedades ópticas.

- 5 La tarea de la presente invención consiste en proporcionar un agente para el tratamiento corporal con actividad antimicrobiana, que no presente los inconvenientes que están relacionados con las nanopartículas del agente para el tratamiento corporal conocido por la publicación WO 00/78281 A1. Por otra parte, se indica un empleo para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una inflamación en un mamífero o en un ser humano.
- 10 La tarea de la presente invención se resuelve con ayuda de las características de las reivindicaciones 1 y 16. Se desprenden configuraciones convenientes a partir de las características de las reivindicaciones 2 a 15 y 17 a 31.

De conformidad con la invención, se ha previsto un agente para el tratamiento corporal, que contiene partículas porosas, formadas por metal, que contienen plata metálica, con un diámetro medio comprendido entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ .

- 15 Los agentes para el tratamiento corporal son productos que se ponen en contacto con la piel y/o con la mucosa de los seres humanos o de los animales con objeto de conseguir un efecto limpiador, protector, terapéutico, curativo, de tratamiento, cosmético o de alivio. Ejemplos a este respecto son aquellos productos que presentan usualmente superficies, que entran en contacto con la piel y que están constituidos por un material polímero natural o sintético.
- 20 Éstos pueden ser, por ejemplo, artículos absorbentes de un solo uso, tales como los artículos para higiene femenina, especialmente los paños para la menstruación, los forros para bragas o tampones, los forros para la incontinencia, los pañales, las braguitas infantiles de entrenamiento, los pañales medicinales, los parches, los materiales no tejidos, los artículos textiles, las celulosas, los cepillos de dientes o los chupetes. Los agentes para el tratamiento corporal pueden estar fabricados con un producto natural, tal como la lana, la viscosa, la celulosa y con derivados procedentes de los
- 25 mismos o pueden estar fabricados con caucho natural o pueden contener a estos productos naturales. De igual modo, éstos pueden ser fabricados a partir de materiales sintéticos o pueden contener materiales sintéticos, que contengan las partículas porosas, que contienen la plata metálica. Los materiales sintéticos pueden ser, por ejemplo: el polietileno y los copolímeros derivados del mismo, el polipropileno y las polimixturas fabricadas a partir del mismo, el polibuteno, los poliestirenos en homopolímeros y en copolímeros, los terpolímeros de acrílico-butadieno-estireno (ABS), los
- 30 cauchos sintéticos, el PVC duro y el PVC blando, el politetrafluoreteno (PTFE), el policlorotrifluoretileno (PCTFE) y otros polímeros fluorados, los éteres de polivinilo, los acetatos de polivinilo, los propionatos de polivinilo, los alcoholes polivinílicos, los copolímeros del alcohol vinílico, los polivinilacetales, los polietilenglicoles, los polímeros acrílicos, el éster de metilo del ácido polimetacrílico, el poliacrilonitrilo, los policianoacrilatos, los polímeros a base de polimetacrilimida, las poliacrilimidias, las polivinilaminas, las poliamidas, con inclusión de la polifenilenoisofталamida, la poli(p-fenilentereftalamida), los poliuretanos lineales y los poliésteres con inclusión del tereftalato de polietileno
- 35 (PET), el tereftalato de polibutileno (PBT) y el tereftalato de politetrametileno (PTMT), los policarbonatos y los polímeros derivados de los mismos, los polioximetilenos (POM), los poliéteres, las polieterétercetonas, las poliéteramidas bloque, las resinas de condensación, tales como los fenoplastos y los aminoplastos, los poliésteres reticulados con inclusión de las resinas de poliéster, las resinas epoxi, los poliuretanos reticulados, las resinas de reacción a base de metacrilato de metilo, los polisiloxanos y otros polímeros con cadena principal inorgánica.
- 40

- Así mismo, los agentes para el tratamiento corporal pueden ser preparaciones, especialmente con acción medicinal, tales como las emulsiones, las lociones, los geles, las cremas, los ungüentos, los ungüentos curativos, los polvos, los productos cosméticos, las cremas o los ungüentos para la protección de la piel, los agentes desinfectantes o los agentes
- 45 curativos antiinflamatorios, las suspensiones, los jabones, los tensioactivos sintéticos, los aditivos para el baño, las preparaciones para la exfoliación cosmética, las aguas para el rostro, los agentes para el tratamiento de los dientes, las cremas dentales, las aguas bucales, las gomas de mascar para la limpieza de los dientes, los adhesivos para prótesis, los champús capilares, los agentes para la protección contra el sol, etc. Con frecuencia, estos productos contienen bien un polímero o bien un constituyente orgánico en un soporte, que puede ser un buen sustrato para una pluralidad de
- 50 microorganismos. Un crecimiento de estos microorganismos en estos sustratos puede provocar problemas higiénicos o medicinales.

- Las partículas pueden estar contenidas en el agente para el tratamiento corporal en una cantidad tal que posibiliten una concentración en iones plata con actividad antimicrobiana sobre un punto del contacto del agente para el
- 55 tratamiento corporal con la piel y/o con la mucosa, pero que sea menor que la concentración citotóxica.

- Las partículas metálicas, que están contenidas en los agentes para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención, no presentan los riesgos potenciales de las nanopartículas como consecuencia de su tamaño que está comprendido entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ . Las partículas no pueden pasar a través de las capas profundas de la piel hasta los tejidos
- 60 o no pueden penetrar en los vasos sanguíneos y, además, tampoco pueden sobrepasar la barrera sanguínea del cerebro cuando se lleve a cabo el uso del agente para el tratamiento corporal de acuerdo con las estipulaciones. De este modo, el efecto antimicrobiano está limitado únicamente a la superficie de la piel. Por este motivo se evitan la generación de alergias y los efectos tóxicos no deseados. Sin embargo, se ha observado que los iones de plata, que pueden ser liberados por las partículas, como consecuencia de su porosidad, son suficientes para poder proporcionar un agente
- 65 para el tratamiento corporal antimicrobiano y, en caso dado, con efecto antiinflamatorio. Puede conseguirse un efecto antiinflamatorio cuando las partículas estén contenidas en el agente para el tratamiento corporal en una concentración más elevada que la necesaria para alcanzar simplemente un efecto antimicrobiano. Los iones de plata actúan, ante todo, sobre la superficie de la piel o bien de las mucosas que están en contacto con el agente para el tratamiento corporal

y no tienen ningún efecto negativo sobre los tejidos situados por debajo de la misma. Las partículas son mucho más compatibles con la piel que las nanopartículas por este motivo y como consecuencia de su tamaño, que impide una penetración en la piel. Las partículas son menos dañinas para las células y son más biocompatibles que las nanopartículas, que contienen plata metálica. De este modo, el agente para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención, es especialmente adecuado para pacientes que tengan que utilizar de manera duradera mayores precauciones en lo que se refiere al tratamiento corporal y a la higiene corporal. Éstas pueden ser, por ejemplo, aquellas personas que tengan un sistema inmune debilitado y/o un mayor riesgo de enfermarse por infecciones cutáneas, tales como por ejemplo los diabéticos. Puesto que se ha observado que el agente para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención, puede hacer innecesario el empleo adicional de antibióticos, puede evitarse de este modo también la generación de resistencias a los antibióticos.

El agente para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención, actúa de manera antimicrobiana y, en caso dado, simultáneamente de manera antiinflamatoria. Por otra parte no se requieren agentes para la conservación, además de las partículas como consecuencia del efecto antimicrobiano de la plata metálica. El agente puede elaborarse, de manera especial, en forma de ungüentos, de cremas o de geles curativos o de tratamiento, medicinales. Una preparación de este tipo puede ser empleada en medicina como alternativa a las preparaciones que contienen corticoides debido al efecto inhibidor de la inflamación. El efecto antimicrobiano, del agente en forma de ungüento, de crema o de gel para las manos, protege también contra la transmisión de los patógenos de las enfermedades, por ejemplo como consecuencia del saludo con estrechamiento de las manos, e impide la penetración de gérmenes en el caso de pequeñas heridas sobre las manos. Puesto que pueden ser eliminados los productos para la conservación, se presentan, además, menores reacciones de incompatibilidad, especialmente alérgicas.

Las partículas presentan, de manera preferente, una porosidad interna media de, al menos, el 65%, de manera especial comprendida entre un 65 y un 95%. Se entenderá por porosidad interna la proporción en porcentaje del volumen de las partículas que no está ocupado por el metal. La porosidad interna media de las partículas puede determinarse por medio de los procedimientos siguientes:

1. la incrustación de las partículas en un material sintético,
2. la preparación de capas ultradelgadas de las partículas incrustadas,
3. la preparación de fotografías con el microscopio electrónico de transmisión (TEM) de las partículas,
4. la determinación de la proporción en porcentaje de la superficie no ocupada por el metal respectivamente dentro de una partícula en relación con la superficie total de esta partícula en una pluralidad de fotografías TEM y
5. el cálculo del valor medio de una pluralidad de las proporciones en porcentaje determinadas de este modo.

La etapa Nr 4 puede llevarse a cabo en este caso por medio de una evaluación de las imágenes asistida por ordenador de las fotografías TEM. Además de la porosidad interna puede determinarse, así mismo, la porosidad total de las partículas. Con esta finalidad se determina, en primer lugar, la densidad por retacado de un polvo de las partículas. La densidad por retacado es la masa de una unidad de volumen de un polvo almacenado de la manera más densa posible por medio de retacado. La densidad por retacado puede ser determinada según la norma DIN ISO 3953. El valor, determinado en este caso, se calcula como relación en porcentaje entre la densidad del metal, que forma las partículas, en este caso la plata, con una densidad de  $10,49 \text{ g/cm}^3$ , y se resta del 100%. El valor, calculado de este modo, representa la porosidad total de la partícula. Este valor puede encontrarse, para las partículas, que están contenidas en el agente para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención, entre un 85 y un 95%, de manera especial entre un 90 y un 95%, de manera preferente entre un 93 y un 95%.

Es especialmente ventajoso que las partículas presenten una porosidad interna media comprendida entre un 65 y un 90%, de manera especial comprendida entre un 70 y un 85%, de manera preferente comprendida entre un 75 y un 85%, o entre un 85 y un 95%, de manera preferente entre un 90 y un 95%. Mediante la elección de la porosidad puede determinarse la cantidad de iones plata, que son liberados por una partícula en una unidad de tiempo determinada. Cuando se elija una gran porosidad, se liberarán por este motivo muchos iones plata, de tal manera que, en total, se consigue el efecto antimicrobiano y antiinflamatorio con una cantidad menor de plata en el agente para el tratamiento corporal. Por otra parte, se reduce el tiempo total para la liberación de los iones plata como consecuencia de un aumento de la porosidad y, al mismo tiempo, de la disminución de la cantidad de plata. Así pues es ventajosa, de conformidad con la aplicación, una porosidad comprendida entre un 70 y un 85% o comprendida entre un 85 y un 95%.

De manera preferente, las partículas se presentan como aglomerados de partículas metálicas primarias. Los aglomerados pueden estar formados por partículas primarias con un diámetro medio comprendido entre 10 y 200 nm, de manera preferente comprendido entre 15 y 80 nm. Las partículas primarias de este tamaño permiten una liberación suficiente de los iones de plata y pueden ser perfectamente fabricadas. La distancia media comprendida entre las correspondientes partículas primarias más externas sobre la superficie de los aglomerados se encuentra situada, de manera preferente, en el intervalo comprendido entre 20 y 200 nm, de manera preferente entre 100 y 200 nm. Las partículas primarias pueden identificarse mediante microscopia electrónica debido a su forma externa y a su tamaño.

Éstas pueden reconocerse por ejemplo en la figura 1 como estructuras esféricas. Las partículas primarias están unidas entre sí a través de cuellos de sinterización.

Las partículas porosas presentan, de manera preferente, una estructura en forma de esponja. Como consecuencia de la gran superficie ofrecida por este motivo, pueden liberarse los iones plata en cantidades suficientes para ser activas desde el punto de vista antimicrobiano y, en caso dado, desde el punto de vista antiinflamatorio.

De manera preferente, las partículas presentan un diámetro externo medio comprendido entre 2 y 20  $\mu\text{m}$ , preferentemente comprendido entre 2 y 5  $\mu\text{m}$ . La superficie específica de las partículas puede encontrarse entre 2 y 10  $\text{m}^2/\text{g}$ , de manera especial entre 3 y 6  $\text{m}^2/\text{g}$ , de manera preferente entre 3,5 y 4,5  $\text{m}^2/\text{g}$ . La superficie específica puede determinarse por vía volumétrica según el método BET mediante la adsorción de  $\text{N}_2$ . El método BET es un método al que se le ha dado el nombre de Brunauer, Emmett y Teller, destinado a la determinación de la superficie y, en caso dado, también de la distribución del tamaño de los poros de los cuerpos sólidos (por ejemplo de polvos), que parte de la base de que los gases, los vapores, etc. son adsorbidos sobre los cuerpos sólidos con liberación de calores de adsorción, que pueden ser medidos, en primer lugar, en una capa monomolecular. A título de ejemplo, puede medirse el volumen de gas nitrógeno que es adsorbido a  $-196^\circ\text{C}$  sobre el agente de adsorción, en función de la presión empleada.

De manera preferente, las partículas están constituidas, al menos, en un 99% p/p (porcentaje en peso), de manera preferente están constituidas en un 99,9% p/p, por plata metálica. Con un contenido en plata tan elevado no se presenta el efecto citotóxico producido de otros iones metálicos, especialmente producido por los iones de cobre. En este caso, y a continuación, las indicaciones en porcentaje, que han sido dadas con relación al contenido en metal, se refieren a la proporción en peso de los metales indicados sobre el peso total de las partículas, en tanto en cuanto no se diga otra cosa. Son especialmente ventajosas las indicaciones de los porcentajes en peso (% p/p) cuando las partículas presenten impurezas en una cantidad menor que 5 ppm de potasio, de sodio o de cloro. Mayores impurezas de la plata pueden generar efectos secundarios no deseados.

Es especialmente ventajoso que las partículas contengan hasta un 0,5% p/p inclusive de cinc metálico y/o hasta un 0,5% p/p inclusive de cobre metálico. Ambos productos actúan así mismo de manera antimicrobiana y se favorecen mutuamente en cuanto a su efecto, junto con la plata. Esto se debe, entre otras cosas, a que éstos presentan una especificidad diferente para los microorganismos en cuanto a su efecto antimicrobiano. Por otra parte, el cinc presenta, en combinación con la plata y, en caso dado, en combinación con el cobre, un efecto especialmente bueno para la curación de las heridas y para la inhibición de las inflamaciones. El origen de esto se debe a que se evita el crecimiento de los microorganismos que perturban la curación de las heridas por medio de la plata y del cobre, que está contenido en caso dado, cuyo crecimiento no es inhibido por los iones cinc, solos. El cobre facilita, por otra parte, la formación de una aleación formada por cinc y por plata. En conjunto, el agente para el tratamiento corporal, que contiene cinc y/o cobre, además de plata, tiene un mejor efecto para la curación de las heridas y para la inhibición de las inflamaciones que un agente para el tratamiento corporal que contenga respectivamente sólo uno de los metales. De manera preferente, las partículas están constituidas por una aleación de plata-cinc o por una aleación de plata-cinc-cobre.

De manera preferente, en el agente para el tratamiento corporal no están contenidos otros productos para la conservación, junto a las partículas. Se ha observado que los iones metálicos presentan un efecto conservante. Por lo tanto puede desistirse a los productos para la conservación. De este modo, pueden evitarse reacciones no deseadas, especialmente alérgicas, provocadas por un agente para la conservación usual, tal como por ejemplo el formaldehído.

Las partículas pueden estar contenidas en un material de soporte, que puede estar constituido por un aceite de silicona, por un aceite mineral, por glicerina o por un constituyente usual para ungüentos conocido por la farmacología. Para la obtención de un agente para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención, los aglomerados pueden prepararse mediante la evaporación térmica del metal, que forma los aglomerados, y, a continuación, precipitación del vapor metálico sobre un filtro metálico. Los aglomerados pueden ser recogidos en un material de soporte en el que se introduce el agente para el tratamiento corporal. El material de soporte puede ser, por ejemplo, un aceite de silicona, un aceite mineral, la glicerina o un constituyente para ungüentos usual, conocido en la farmacología.

Por otra parte, la invención se refiere al empleo de partículas porosas formadas por metal, que contienen plata metálica, con un diámetro medio comprendido entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ , para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una inflamación y/o de una infección en un mamífero o en un ser humano. Los medicamentos usuales para el tratamiento de una inflamación en un mamífero o en un ser humano presentan frecuentemente una combinación de principios activos antiinflamatorios y antimicrobianos. El principio activo antimicrobiano debe impedir o combatir una infección, especialmente con *Staphylococcus aureus*. De manera usual, el principio activo antimicrobiano está constituido por un antibiótico. Como alternativa, el antibiótico puede ser administrado también por vía sistémica mientras que el principio activo antiinflamatorio es administrado de manera local, por ejemplo por vía tópica. Sin embargo, como consecuencia del peligro que existe de que se generen resistencias a los antibióticos, especialmente en el caso de un empleo prolongado, debería reducirse a un mínimo la utilización de los antibióticos. Como principio activo antiinflamatorio se ha empleado hasta ahora, por ejemplo, un corticoide tal como la cortisona, que, sin embargo, presenta un gran número de efectos secundarios. La ventaja esencial del medicamento preparado, de conformidad con la invención, consiste en que las partículas presentan un efecto tanto inflamatorio así como, también, un efecto antimicrobiano. El empleo de los antibióticos puede ser reducido y pueden evitarse los efectos secundarios de los corticoides o de otros principios activos antiinflamatorios.

El tratamiento se lleva a cabo, de manera preferente, por vía tópica, es decir por ejemplo mediante la aplicación sobre la piel o sobre una herida. El medicamento puede ser un ungüento, una crema o un gel. Otras configuraciones ventajosas del empleo se deducen de las explicaciones precedentes, que se refieren al agente para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención.

A continuación se explica la invención con mayor detalle por medio de los ejemplos de realización. Se muestra:

en la figura 1 una fotografía tomada con el microscopio electrónico de barrido de un aglomerado de plata y

en la figura 2 una matriz de representaciones gráficas del desarrollo en el tiempo del crecimiento de bacterias en contacto con diversos agentes para el tratamiento corporal, en forma de crema, medido en forma de las densidades ópticas (OD) de un medio.

La figura 1 muestra una fotografía tomada con el microscopio electrónico de barrido de un aglomerado de plata. El aglomerado de plata está constituido en este caso, esencialmente, por partículas primarias esféricas con un tamaño medio de grano de 60 nm aproximadamente. Las partículas primarias están unidas entre sí esencialmente a través de cuellos de sinterización. Éstas forman una estructura altamente porosa. El aglomerado de plata, que ha sido mostrado en este caso, tiene un tamaño de 10  $\mu\text{m}$ .

Los resultados, que han sido mostrados en la figura 2, han sido determinados según el procedimiento conocido por la publicación DE 197 51 581 A1. Este procedimiento ha sido descrito, además, en la publicación de Bechert, Thorsten *et al.*, Nature Medicine (2000), tomo 6, Nr. 8, páginas 1053 hasta 1056. En este caso, queda incorporado el contenido de la divulgación los dos documentos que han sido citados precedentemente. Los agentes para el tratamiento corporal, de conformidad con la invención, que deben ser ensayados se prepararon en forma de cremas, se aplicaron respectivamente sobre un material a modo de soporte y se emplearon como se ha descrito en el ensayo. En particular el ensayo se llevó a cabo de la manera siguiente:

En primer lugar, se prepararon diversas muestras de cremas. Sobre cada soporte se aplica una cantidad de 11 mg de la crema correspondiente. A continuación, se cargan 200  $\mu\text{l}$  de una solución que contiene *Staphylococcus epidermidis* en cada pocillo de una placa de microtitulación. Los soportes, con las muestras de crema se incubaron, respectivamente, en uno de los pocillos a 37°C durante una hora. Los soportes se retiraron a continuación y se lavaron tres veces con tampón fisiológico. A continuación se disponen los soportes respectivamente en un pocillo de una placa de microtitulación, que se llena con 200  $\mu\text{l}$  de un medio mínimo. Los soportes se incuban durante 24 horas a 37°C. A continuación se retiran los soportes y se eliminan. Se añade a cada pocillo de la placa de microtitulación 50  $\mu\text{l}$  de un medio completo (Trypcase-soja, bioMerieux, Nr. 69280, Marcy l'Etoile, Francia). A continuación se mide la turbidez de la solución a intervalos de 30 minutos durante un período de tiempo de 48 horas. La solución se mantiene en este caso a una temperatura de 37°C. La medida de la turbidez se lleva a cabo con luz que tiene una longitud de onda de 578 nm por medio de un dispositivo lector adecuado. Una turbidez indica que han sido desprendidas las bacterias desde la superficie de los soportes hasta el medio circundante.

Para la obtención de las muestras de crema se utilizó como crema de base la "Cremaba Plus HT" de la firma Spinnrad®, Certus Handels GmbH, 22848 Norderstedt, Alemania. En este caso se trata de una base en emulsión con los siguientes constituyentes: Aqua, Caprylic/Capric Triglyceride, Pentylen Glycol, Hydrogenated Lecithin, Butyrospermum Parkii, Glycerin, Squalane, Ceramide 3. En las cremas de base han sido incorporados los constituyentes adicionales siguientes:

Aceite de silicona con un contenido en plata del 0,65% p/p; la plata está presente en este caso en forma de partículas con un diámetro medio de 10 nm; la plata se designa a continuación como "plata nanodispersada";

o

aglomerados de plata metálica, que se presentan en forma de polvo, con una porosidad media del 80% y con un diámetro medio de 5  $\mu\text{m}$ ; la plata se denomina a continuación como "plata aglomerada".

Se prepararon cremas con un 0,01% p/p de plata nanodispersada así como con un 0,1% p/p y con un 0,5% p/p de plata aglomerada. Por otra parte se preparó una crema con un 0,05% p/p de plata nanodispersada, estando constituida la plata nanodispersada en este caso por una aleación formada por un 99,5% p/p de plata, un 0,49% p/p de cinc y un 0,01% p/p de cobre. Por otra parte se preparó una crema con un 1,5% p/p de plata aglomerada, estando constituida la plata aglomerada en este caso por una aleación formada por un 99,5% p/p de plata, por un 0,49% p/p de cinc y por un 0,01% p/p de cobre.

Para la obtención de las cremas se mezclaron las sustancias respectivamente en un vaso de precipitados de 50 ml, se calentaron en un baño de agua a 75°C durante 20 minutos y a continuación se dispersaron durante 5 minutos con ayuda de un Ultraturrax (Janke y Kunkel, órgano motor T25, diámetro del estator 25 mm, diámetro del rotor 17 mm). A continuación, se enfrió la crema y se entremezcló de nuevo.

En la figura 2 cada cuadro muestra una gráfica x-y en la que se ha llevado sobre cada eje x el tiempo y sobre cada eje y la densidad óptica. Los resultados de los ensayos, que han sido mostrados en las columnas 1 hasta 8 de la figura

## ES 2 314 434 T3

2, han sido determinados en cargas de ensayo A hasta H, paralelas, que corresponden a las series A hasta H, con las cremas siguientes:

columna 1, series A-H:

crema sin adición de plata

columna 2, series A-H:

crema con adición de un 0,1% p/p de plata aglomerada

columna 3, series A-H:

crema con un 0,5% p/p de plata aglomerada

columna 4, series A-H:

crema con un 1,5% p/p de plata aglomerada, constituida por un 99,5% p/p de plata, un 0,49% p/p de cinc y un 0,01% p/p de cobre

columna 5, series A-H:

crema con un 0,01% p/p de plata nanodispersada

columna 6, series A-H:

crema con un 0,05% p/p de plata nanodispersada, constituida por un 99,5% p/p de plata, un 0,49% p/p de cinc y un 0,01% p/p de cobre

columna 7, serie A:

controles positivos

columna 7, serie B:

controles negativos

columna 7, serie C:

valor vacío

columna 8, serie A-H:

controles estériles

En caso de los controles positivos se empleó un polímero que contiene plata metálica. Los valores muestran que las bacterias empleadas son sensibles frente a la plata y que pueden ser destruidas por la misma. En el caso de los controles negativos se empleó el mismo polímero que, sin embargo, no contenía plata. En el caso del valor vacío se trata de un valor medido en un pocillo vacío de la placa de microtitulación, que se restó de todos los valores de medición a la hora de la evaluación. En el caso de los controles estériles se empleó respectivamente únicamente medio sin adición de *Staphylococcus epidermidis* para demostrar que el crecimiento bacteriano no se debe al medio.

## ES 2 314 434 T3

Los resultados pueden reunirse de la manera siguiente:

Designación de la muestra	Onset- OD [h] bruto	Onset- OD[h] neto	Efecto
Adición de crema 1A-H sin plata	5,2	0	no antibacteriano
Crema 2A-H con un 0,1 % p/p de plata aglomerada	18,4	13,2	altamente antibacteriano
Crema 3A-H con un 0,5 % p/p de plata aglomerada	32,2	27,0	altamente antibacteriano
Crema 4A-H con un 1,5 % p/p de plata aglomerada, constituida por un 99,5 % p/p de plata, un 0,49 % p/p de cinc y un 0,01 % p/p de cobre	37,9	32,7	altamente antibacteriano
Crema 5A-H con un 0,01 % p/p de plata nanodispersada	35,3	30,1	altamente antibacteriano
Crema 6A-H con un 0,05 % p/p de plata nanodispersada, constituida por un 99,5 % p/p de plata, un 0,49 % p/p de cinc y un 0,01 % p/p de cobre	límite	> 42,8	bactericida
Controles positivos / controles negativos 7A/B	límite / 9,2	-	OK
Controles estériles 8A-H	límite	-	OK
Valor vacío 7C		-	OK

La denominación "Onset-OD [h] bruto" se refiere al tiempo, medido en horas, que transcurre hasta un aumento exponencial de la densidad óptica (OD) en 0,2 kam. La denominación "Onset-OD [h] neto" se deduce a partir de la "Onset-OD [h] bruto" mediante la resta correspondiente del valor "Onset-OD [h] bruto" determinado para la crema sin adición de plata. En el caso de cargas de ensayo en paralelo se ha indicado respectivamente el valor medio. El concepto de "antibacteriano" se refiere a un efecto en el que se retarda el crecimiento de las bacterias, mientras que el concepto de "bactericida" se refiere a un efecto con el que se destruyen las bacterias en un 100% de tal manera que ya no puede observarse ningún crecimiento bacteriano.



## ES 2 314 434 T3

Los resultados de los ensayos muestran que la plata aglomerada así como que la plata nanodispersada tienen un efecto altamente antibacteriano. La plata nanodispersada es activa como la plata aglomerada a concentraciones menores de plata. Sin embargo con la plata aglomerada puede conseguirse todavía un elevado efecto antibacteriano. Tanto el efecto de la plata aglomerada así como, también, el efecto de la plata nanodispersada está acrecentado en

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente para el tratamiento corporal para ser aplicado sobre la piel y/o sobre la mucosa, estando contenidas en dicho agente partículas porosas, metálicas, que contienen plata metálica, con un diámetro medio comprendido entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ , presentando las partículas una porosidad interna media del 65% como mínimo.
- 10 2. Agente para el tratamiento corporal según la reivindicación 1, en el que las partículas presentan una porosidad interna media comprendida entre un 65 y un 95%, de manera preferente comprendida entre un 65 y un 90%, de manera especial comprendida entre un 70 y un 85%, de manera preferente comprendida entre un 75 y un 85%, o de manera preferente comprendida entre un 85 y un 95%, de manera especial comprendida entre un 90 y un 95%.
- 15 3. Agente para el tratamiento corporal según la reivindicación 1 o 2, en el que las partículas se presentan como aglomerados de partículas metálicas primarias.
4. Agente para el tratamiento corporal según la reivindicación 3, en el que las partículas primarias presentan un diámetro medio comprendido entre 10 y 200 nm, de manera preferente comprendido entre 15 y 80 nm.
- 20 5. Agente para el tratamiento corporal según la reivindicación 3 o 4, en el que la distancia media, comprendida entre las correspondientes partículas primarias más externas sobre la superficie de los aglomerados, se encuentra en el intervalo comprendido entre 20 y 200 nm, de manera preferente comprendido entre 100 y 200 nm.
- 25 6. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas presentan una estructura en forma de esponja.
7. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas presentan un diámetro externo medio comprendido entre 2 y 20  $\mu\text{m}$ , de manera preferente comprendido entre 2 y 5  $\mu\text{m}$ .
- 30 8. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas presentan una superficie específica comprendida entre 2 y 10  $\text{m}^2/\text{g}$ , de manera especial comprendida entre 3 y 6  $\text{m}^2/\text{g}$ , de manera preferente comprendida entre 3,5 y 4,5  $\text{m}^2/\text{g}$ .
- 35 9. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas están constituidas al menos en un 99% p/p inclusive, de manera preferente en un 99,9% p/p inclusive por plata metálica.
10. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas presentan impurezas en una cantidad menor que 5 ppm de potasio, de sodio o de cloro.
- 40 11. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas contienen hasta un 0,5% p/p inclusive de cinc metálico y/o hasta un 0,5% p/p inclusive de cobre metálico.
12. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas están constituidas por una aleación de plata-cinc o por una aleación de plata-cinc-cobre.
- 45 13. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente para el tratamiento corporal no contiene productos para la conservación, aparte de las partículas.
14. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas están contenidas en un material de soporte, que está constituido por un aceite de silicona, por un aceite mineral, por glicerina o por un constituyente para ungüentos.
- 50 15. Agente para el tratamiento corporal según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente para el tratamiento corporal es, de manera especial, una preparación con acción medicinal, tal como una emulsión, una loción, un gel, una crema, un ungüento, un ungüento curativo, un polvo, un producto cosmético, una crema o un ungüento para la protección de la piel, un agente desinfectante, una suspensión, un jabón, un tensioactivo sintético, un aditivo para baño, una preparación exfoliante cosmética, un agua para el rostro, un agente para el tratamiento de los dientes, una crema dental, un agua bucal, un champú capilar o un agente para la protección contra el sol.
- 55 16. Empleo de partículas porosas formadas por metal, que contienen plata metálica, con un diámetro medio comprendido entre 1 y 100  $\mu\text{m}$  para la fabricación de un medicamento que debe ser aplicado sobre la piel y/o sobre la mucosa, destinado al tratamiento de una inflamación y/o de una infección en un mamífero o de los seres humanos, siendo la porosidad interna media de las partículas del 65% como mínimo.
- 60 17. Empleo según la reivindicación 16, en el que la porosidad interna media de las partículas está comprendida entre un 65 y un 95%, de manera preferente está comprendida entre un 65 y un 90%, de manera especial está comprendida entre un 70 y un 85%, de manera preferente está comprendida entre un 75 y un 85%, o de manera preferente está comprendida entre un 85 y un 95%, de manera especial está comprendida entre un 90 y un 95%.
- 65

## ES 2 314 434 T3

18. Empleo según la reivindicación 16 o 17, en el que las partículas están presentes como aglomerados de partículas metálicas primarias.

19. Empleo según la reivindicación 18, en el que las partículas primarias presentan un diámetro medio comprendido entre 10 y 200 nm, de manera preferente comprendido entre 16 y 80 nm.

20. Empleo según la reivindicación 18 o 19, en el que la distancia media, comprendida entre las correspondientes partículas primarias más externas sobre la superficie de los aglomerados, se encuentra en el intervalo comprendido entre 20 y 200 nm, de manera preferente comprendido entre 100 y 200 nm.

21. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 20, en el que las partículas presentan una estructura en forma de esponja.

22. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 21, en el que las partículas presentan un diámetro externo medio comprendido entre 2 y 20  $\mu\text{m}$ , de manera preferente comprendido entre 2 y 5  $\mu\text{m}$ .

23. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 22, en el que las partículas presentan una superficie específica comprendida entre 2 y 10  $\text{m}^2/\text{g}$ , de manera especial comprendida entre 3 y 6  $\text{m}^2/\text{g}$ , de manera preferente comprendida entre 3,5 y 4,5  $\text{m}^2/\text{g}$ .

24. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 23, en el que las partículas están constituidas, al menos, en un 99% p/p inclusive, de manera preferente en un 99,9% p/p inclusive por plata metálica.

25. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 24, en el que las partículas presentan impurezas en una cantidad menor que 5 ppm de potasio, de sodio o de cloro.

26. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 25, en el que las partículas contienen hasta un 0,5% p/p inclusive de cinc metálico y/o hasta un 0,5% p/p inclusive de cobre metálico.

27. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 26, en el que las partículas están constituidas por una aleación de plata-cinc o por una aleación de plata-cinc-cobre.

28. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 27, en el que el medicamento no contiene productos para la conservación, a parte de las partículas.

29. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 28, en el que el tratamiento es un tratamiento tópico.

30. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 29, en el que el medicamento es un ungüento, una crema o un gel.

31. Empleo según una de las reivindicaciones 16 a 30, en el que están contenidas las partículas en el medicamento, en un material de soporte, que está constituido por un aceite de silicona, por un aceite mineral, por glicerina o por un constituyente para ungüentos.

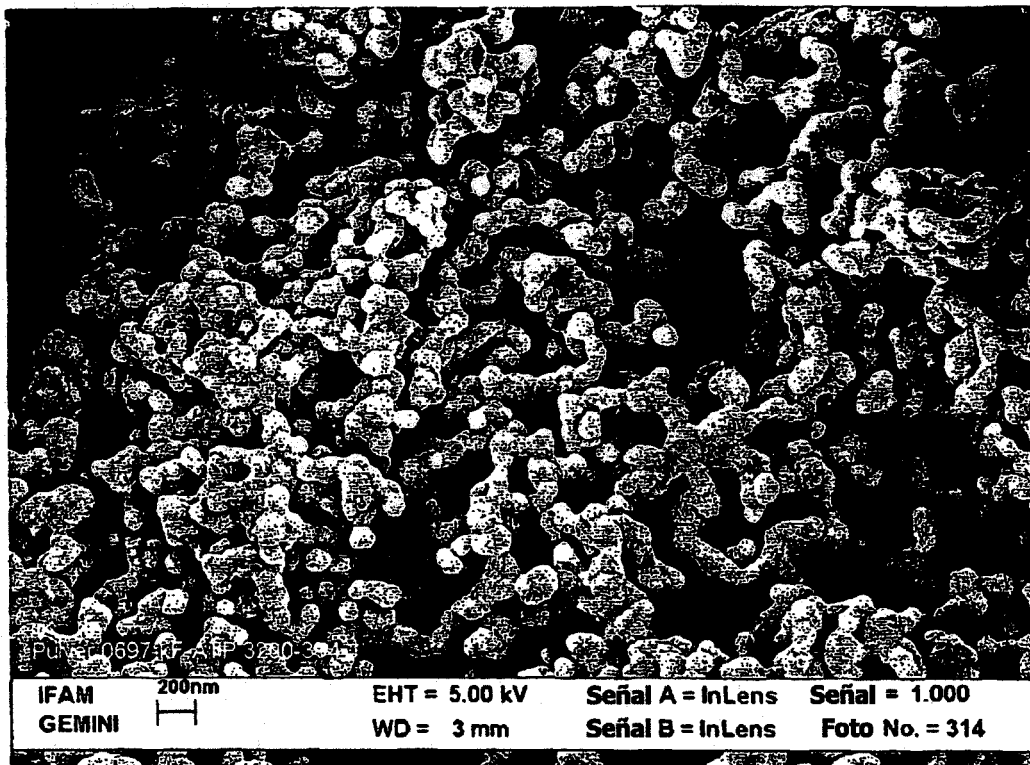


Fig. 1

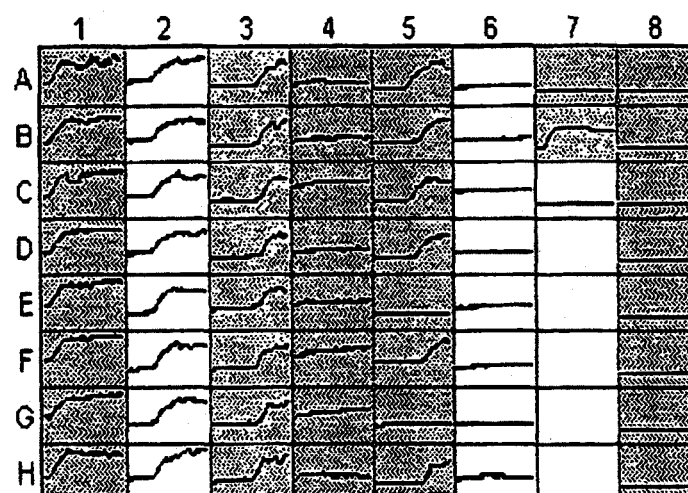


Fig. 2