

COMPOSICIÓN PARA HERIDAS AGUDAS Y CRÓNICAS

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a composiciones utilizables por el personal médico (médicos/enfermeras) o también directamente por el propio paciente (o sus cuidadores) para la limpieza y/o desinfección de heridas cutáneas, tanto agudas como crónicas, y para la eliminación de la biopelícula presente en lesiones corporales superficiales, en particular heridas y úlceras crónicas, o para la eliminación de tejidos necróticos o infectados de la cavidad bucal, en particular de bolsas periodontales, bolsas periimplantarias o de heridas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Es bien sabido que las heridas cutáneas, tanto agudas como crónicas, contienen microorganismos, en particular bacterias, que se replican y provocan una respuesta inflamatoria persistente. En una lesión crónica, la presencia continua de microorganismos víricos provoca una respuesta inflamatoria intensa y persistente, que al final contribuye a dañar el organismo huésped. De hecho, se produce una producción persistente de mediadores de la inflamación y una migración constante de granulocitos neutrófilos. Estos últimos liberan en la herida enzimas citolíticas y radicales libres, que son la causa principal del daño tisular. Además, se inhiben los macrófagos con la consiguiente incapacidad de la lesión crónica para autoregenerarse. Además, puede producirse una trombosis localizada y se liberan metabolitos con acción vasoconstrictora que pueden inducir hipoxia tisular, provocando una mayor proliferación bacteriana y daño tisular. Debido a la considerable invasividad de algunas especies bacterianas infecciosas, el componente microbiano puede contribuir a agravar las lesiones y aumentar la capa de biopelícula.

El término "biopelícula" define la fina capa de polisacáridos, ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y material glucoproteico que producen las bacterias en replicación activa, aunque lenta, y que se adhiere al lecho de la lesión. El biopelícula que se forma en una herida infectada contribuye a retrasar su curación. En efecto, en presencia de biopelícula, se crean las condiciones para que los microorganismos individuales interactúen recíprocamente intercambiando nutrientes y metabolitos, de modo que se establezcan verdaderas comunidades bacterianas organizadas. Por lo tanto, las biopelículas actúan como focos protegidos de infección y resistencia bacteriana dentro de la herida y son capaces de proteger a las bacterias de la acción de agentes antimicrobianos, como antibióticos y antisépticos. Las biopelículas suelen estar formadas por una pluralidad de capas de microorganismos y la comunicación entre las células microbianas es un factor crucial para el desarrollo y el mantenimiento de la propia biopelícula.

El término "úlceras cutáneas crónicas" define las lesiones cutáneas que no progresan hacia la curación tras al menos seis semanas de tratamiento adecuado. Sin relación con la etiología (en efecto, hay úlceras crónicas diabéticas, venosas, arteriopáticas, vasculíticas y postraumáticas), las úlceras cutáneas crónicas presentan algunos mecanismos patogénicos comunes, que las hacen crónicas. Entre estos mecanismos patogénicos, los más conocidos son: la presencia excesiva de proteínas inflamatorias (citoquinas y proteasas) en el exudado; una colonización persistente del fondo de la lesión por microorganismos patogénicos; el desarrollo de una biopelícula que hace que el fondo de la lesión sea inaccesible a los fármacos y apósitos. Estas características de la úlcera cutánea crónica ralentizan o detienen el proceso autolítico de eliminación del material no viable, la proliferación de nuevos vasos, esencial para la formación del tejido de granulación, y la proliferación de células dérmicas y epidérmicas.

Las úlceras cutáneas crónicas, por ejemplo las úlceras cutáneas crónicas de los miembros inferiores, son un problema extendido por todo el mundo. De hecho, se estima que el 1.5% de la población mundial está afectada por dicha patología. Dado que la edad es un factor de riesgo importante, la prevalencia de dichas úlceras cutáneas crónicas es baja en la edad pediátrica y muy alta en la edad avanzada.

Además de lo que se ha destacado anteriormente con referencia específica al problema de las úlceras cutáneas crónicas, cabe observar que los fenómenos de proliferación microbiana son también responsables o están implicados en patologías relacionadas con la cavidad bucal, como la enfermedad periodontal y la periimplantitis.

El término "enfermedad periodontal" define un grupo de patologías inflamatorias que atacan al sistema de tejidos de soporte del diente o periodonto, que puede distinguirse en periodonto superficial (encía) y periodonto profundo (ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar). La causa más frecuente de la enfermedad periodontal es microbiana, en particular bacteriana, y los microorganismos implicados son los normalmente presentes en la placa bacteriana. La infección se produce cuando -debido a una proliferación bacteriana excesiva y/o a una reducción de los mecanismos defensivos del organismo- se pierde el equilibrio normal que mantiene sanos los tejidos. Cuando la inflamación afecta sólo al periodonto superficial el cuadro clínico es gingivitis, cuando por el contrario (en ausencia de un tratamiento adecuado) la inflamación se extiende más allá de la región gingival, afectando a las zonas profundas (hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento) del periodonto, el cuadro clínico es periodontitis. La gingivitis ataca la encía cercana al diente (encía marginal) y los síntomas (que son completamente reversibles tras un tratamiento terapéutico adecuado) comprenden el enrojecimiento del margen gingival, el edema y el sangrado tras la estimulación mecánica. En la periodontitis se destruye el sistema de soporte del diente y se manifiesta por pérdida de inserción y de hueso, formación de bolsas y retracción de la encía. El signo típico de la

periodontitis es la formación de una bolsa periodontal asociada a la flojedad dental. La destrucción de los tejidos de soporte de los dientes es, en la mayoría de los casos, irreversible. La periodontitis siempre va precedida de gingivitis, por lo que previniendo la gingivitis es posible prevenir la periodontitis.

- 5 La gingivitis y la periodontitis son patologías que presentan una etiología esencialmente bacteriana pero multifactorial, en la que interactúan tres cofactores: la susceptibilidad del huésped, los factores ambientales y los factores de comportamiento. La placa bacteriana, aunque es necesaria para la aparición de la enfermedad periodontal, está influida por la interacción con el huésped y por numerosos factores locales y sistémicos, como por ejemplo la
- 10 diabetes, que afectan al curso clínico. En Italia, la enfermedad periodontal afecta a cerca del 60% de la población y los individuos de entre 35 y 44 años se ven especialmente afectados. Este porcentaje incluye tanto la forma superficial (gingivitis, que afecta a la porción de encía cercana al diente o encía marginal) como la forma profunda (periodontitis propiamente dicha).

- El tratamiento de la enfermedad periodontal debe tener como objetivo detener la
- 15 progresión de la enfermedad y prevenir o reducir la aparición de posibles recidivas. En particular, la terapia de la periodontitis debe tener en cuenta la naturaleza multifactorial de la patología y proporcionar tratamientos clínicos capaces de hacer frente a la complejidad del problema. El control de los agentes causales se persigue y consigue mediante la eliminación mecánica (por ejemplo, con curetas o dispositivos de ultrasonidos) de la placa bacteriana supragingival y
- 20 subgingival, así como mediante el posible uso de fármacos tópicos o sistémicos. Entre los microorganismos patógenos periodontales se cuentan las siguientes especies: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*.

- De lo expuesto anteriormente se desprende que, para combatir eficazmente la
- 25 enfermedad periodontal, es necesario reducir la carga bacteriana en la cavidad bucal.

- El término "periimplantitis" define un proceso inflamatorio que ataca los tejidos adyacentes a un implante osteointegrado (raíz artificial que actúa como un soporte de una prótesis dental fija) y provoca una destrucción y pérdida de tejido óseo alveolar. Las causas son variables y pueden estar relacionadas tanto con el procedimiento quirúrgico de implantación de
- 30 la prótesis como con las infecciones bacterianas que la acompañan. No obstante, cabe señalar que el componente etiológico bacteriano agrava los problemas relacionados con la implantación quirúrgica de la prótesis. Para salvaguardar el proceso de osteointegración, se recurre a la administración de antibióticos y antiinflamatorios, a un posible tratamiento quirúrgico (el llamado curetaje) del área afectada, así como a la regeneración ósea guiada.

- 35 Todos los tratamientos tienen como objetivo eliminar las bacterias de la superficie del implante, tanto la técnica ciega (es decir, sin perforar la encía visible) como la cirugía abierta

(es decir, perforando y levantando la encía). Los tratamientos con técnica ciega son menos invasivos, pero no pueden asociarse a la regeneración ósea, que siempre requiere el levantamiento de un colgajo gingival. Además, son tratamientos que se realizan de forma sustancialmente "ciega", que no permiten ver y comprobar si realmente se ha minimizado la carga microbiana en las áreas tratadas.

Los tratamientos de tipo mecánico contemplan el uso de curetas, dispositivos de chorro de bicarbonato de sodio o dispositivos de chorro de polvo, máquina de molienda (para remover todas las espirales y rugosidades de superficie del implante). Los tratamientos no mecánicos prevén el uso de soluciones antisépticas y antibióticas, tanto en forma de colutorios como de composiciones que liberan lentamente los principios activos. El láser puede utilizarse para esterilizar físicamente las superficies.

Un inconveniente de todos los tratamientos que se limitan a eliminar las bacterias desinfectando químicamente o esterilizando físicamente es que las bacterias volverán a colonizar las zonas desinfectadas o esterilizadas. Esto se debe a que las bacterias no sólo se encuentran en los implantes, sino que son sustancialmente ubicuas en la cavidad bucal.

También hay que observar que, tanto en las periimplantitis como en la enfermedad periodontal de grado medio a grave, a menudo es necesario realizar una terapia quirúrgica (desbridamiento bajo anestesia local) para remover el tejido infectado adyacente al implante o al diente. Sin embargo, el procedimiento quirúrgico solo no es capaz de remover completamente la biopelícula que se forma en la lesión, por lo que es necesario asociar la administración de antibióticos y desinfectantes con el desbridamiento.

En el contexto de las patologías de la cavidad oral también se tienen que mencionar las aftas, debido a la frecuencia particular de éstas. El término "afta" define una úlcera dolorosa provocada por una rotura de la mucosa dentro de la cavidad oral. Estas úlceras se forman periódicamente y se pueden curar completamente entre un episodio y el siguiente. En la mayoría de los casos, las aftas individuales tienen una duración que varía entre 8 y 10 días. La mayoría de las aftas aparecen en las superficies de los epitelios no queratinizados de la boca y, de manera más específica, en todas partes excepto por la encía adherente, el paladar duro y la parte posterior de la lengua. Los síntomas de las aftas varían desde un malestar leve hasta la dificultad para comer y beber. La condición es muy común y afecta a aproximadamente 20% de la población. La formación de aftas a menudo tiene inicio infantil o adolescente y la condición usualmente dura varios años antes de desaparecer gradualmente. Actualmente no se ha identificado ningún tratamiento definitivo para la afta y el tratamiento se enfoca en la gestión del dolor, en la reducción de los tiempos de curación y en la reducción de la frecuencia de las recurrencias.

De lo que se ha descrito anteriormente, es claro que el tratamiento óptimo de las

patologías de piel (úlceras cutáneas crónicas) y las patologías de la cavidad oral (enfermedad periodontal, periimplantitis, aftas) requiere una reducción drástica de la contaminación bacteriana, lo que a su vez requiere una remoción efectiva de la biopelícula y de los tejidos necróticos o infectados. Sin embargo, el método quirúrgico más utilizado para remover los tejidos necróticos o infectados, es decir, el desbridamiento, tiene numerosos inconvenientes (riesgo de hemorragia para el paciente, necesidad de hospitalización, complejidad y altos costos de ejecución).

En los últimos años, un número considerable de estudios ha destacado la contribución de los lípidos a la patogenicidad microbiana y a la formación de biopelícula. Estas moléculas constituyen un componente importante del tejido extracelular que protege la biopelícula bacteriana y micótica de la agresión por sus agentes potencialmente líticos. La matriz extracelular densa que encierra la biopelícula se compone principalmente por glicoproteínas (55%), carbohidratos (25%), ácidos nucleicos (5%) y lípidos (15%), principalmente glicerolípidos y esfingolípidos, que son cruciales para la adhesión celular a las superficies y para la formación de la biopelícula. Dada la composición mencionada, el uso de agentes tensioactivos aniónicos, que son componentes de jabones y detergentes, debe permitir la solvatación de los componentes de la biopelícula y su descomposición consecuente. Sin embargo, las pruebas realizadas con diferentes tipos de jabones aplicados a heridas crónicas nunca han dado los resultados deseados. En su lugar, estudios previos han revelado la extraordinaria actividad de ácidos sulfónicos como el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico y el ácido propanosulfónico (PCT/IB2019/051146, PCT/EP2020/051652) en la destrucción de la biopelícula presente en las heridas crónicas y también en las bolsas periodontales. Se ha observado que la destrucción de la biopelícula es seguida por la curación progresiva espontánea de la herida tratada.

Sin embargo, existe el deseo de proporcionar composiciones alternativas que se puedan utilizar para la destrucción y remoción de una manera igualmente eficiente, de la biopelícula y los tejidos necróticos o infectados presentes en las úlceras cutáneas, en tanto que se desnaturalizan las especies microbianas presentes.

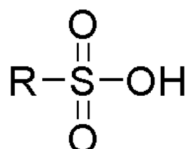
En un ejemplo particular, la presencia de un efecto exotérmico después del contacto con la biopelícula compuesta por 97% de agua, debido a la disociación de protones y el anión sulfónico correspondiente, junto con una sensación de ardor dependiendo del tiempo de contacto, requiere la aplicación de estas preparaciones por parte de personal médico de enfermería especializado.

Por lo tanto, existe una necesidad adicional de nuevas composiciones que permitan remover de una manera menos agresiva, y por lo tanto, posiblemente de manera autónoma por el paciente, pero de una manera igualmente eficiente, la biopelícula y los tejidos necróticos o

infectados presentes en las úlceras cutáneas, en tanto que desnaturalizan las especies microbianas presentes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

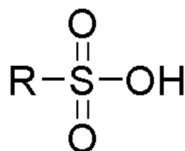
La invención se refiere al uso de una composición que comprende un ácido sulfónico que tiene la fórmula general (A):



(A)

en donde R es un grupo areno, preferentemente un grupo benceno, en donde el grupo areno o grupo benceno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, OH y alcoxi, tal como metoxi, en donde el sustituyente es preferentemente alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 1 a 20 y la cadena de alquilo se encuentra en la posición 3 o 4 del anillo de benceno, para usarse en la remoción de una biopelícula bacteriana y/o tejido necrótico o infectado de lesiones cutáneas agudas o crónicas, preferentemente crónicas, o de cavidades orales.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una composición que comprende un ácido sulfónico que tiene la fórmula general (A):



(A)

en donde R es un grupo areno, preferentemente un grupo benceno, en donde el grupo areno o grupo benceno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, OH y alcoxi, tal como metoxi, en donde el sustituyente es preferentemente alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 1 a 20 y la cadena de alquilo se encuentra en la posición 3 o 4 del anillo de benceno, para usarse en la desinfección de lesiones cutáneas agudas o crónicas.

Sin embargo, los ácidos arilsulfónicos son en general fuertes con acideces que dependen por los sustituyentes. Los ácidos sulfónicos de ejemplo de acuerdo con la invención y su pK_a y constante de disociación de ácido K_a se proporcionan en la tabla 1.

Preferentemente, la composición comprende además un aceptor de protones no acuoso. Los inventores han encontrado que la combinación de un ácido sulfónico con un aceptor de protones no acuoso proporciona un efecto combinado sorprendente de remover la biopelícula bacteriana y los tejidos necróticos e/o infectados presentes en las lesiones cutáneas, en tanto

5 que previene cualquier daño a la lesión cutánea y la piel circundante provocado por la actividad ácida del ácido sulfónico.

Una composición que contiene el ácido sulfónico y un aceptor de protones no acuoso ha demostrado ser particularmente útil para remover la biopelícula bacteriana y los tejidos necróticos e/o infectados presentes en las lesiones cutáneas, preferentemente en las úlceras

10 cutáneas agudas o crónicas.

Especialmente en el caso de un ácido sulfónico fuerte, la acción ácida fuerte, que puede proporcionar una acción agresiva, se compensa deseablemente en la composición por la adición del aceptor de protones no acuoso.

Además, se ha encontrado por los inventores, que cuando se adiciona agua a la

15 composición, en lugar del aceptor de protones no acuoso, obstruye considerablemente la composición de ser efectiva en la remoción de la biopelícula y los tejidos necróticos e/o infectados presentes en las lesiones cutáneas.

Se han reportado efectos antimicrobianos para varios compuestos de ácido sulfónico y composiciones de estos. Sin embargo, dado que estas composiciones conocidas contienen

20 agua en una cantidad considerable (al menos 10% en peso o más) y no contienen un aceptor de protones no acuoso, estas composiciones no son efectivas para remover la biopelícula y los tejidos necróticos e/o infectados presentes en las lesiones cutáneas. En aquellos casos, se ha encontrado que se necesitan acciones de debrimiento mecánicas adicionales, es decir, quirúrgicas, para remover las biopelículas.

En modalidades preferidas, el aceptor de protones no acuoso es al menos un componente, seleccionado de: dimetilsulfóxido, alcohol isopropílico, 3-metoxi-3-metil-1-butanol, carbonato de propileno, carbonato de sodio anhidro, sal tetrasódica del ácido etilendiaminotetraacético, gluconato de sodio, dióxido de silicio anhidro, tetraetoxisilano, polietilenglicol y mezclas de los mismos. Preferentemente, el aceptor de protones no acuoso es

25

30 dimetilsulfóxido.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un ácido sulfónico débil, preferentemente un ácido alquilbencenosulfónico, preferentemente que tiene una constante de disociación de ácido, K_a , entre 2 y 10, preferentemente entre 2 y 5, para la desinfección y la limpieza de una herida cutánea aguda o crónica.

El ácido sulfónico débil también ha demostrado ser particularmente útil para remover la

35 biopelícula bacteriana y los tejidos necróticos e/o infectados presentes en las lesiones cutáneas,

preferentemente en las úlceras cutáneas agudas o crónicas. Los experimentos realizados por los inventores demostraron que el ácido sulfónico débil es capaz de penetrar en la biopelícula bacteriana con un efecto de agente tensioactivo excepcional hacia sus componentes, lo que permite su remoción completa sin dar sensaciones térmicas o dolorosas.

- 5 Por lo tanto, la acción particularmente suave del ácido sulfónico débil permite obtener excelentes resultados de desinfección y remoción de la biopelícula y los tejidos necróticos e/o infectados sin provocar efectos secundarios, tal como la sensación de ardor. Por consiguiente, el ácido sulfónico débil puede ser aplicado de manera autónoma por el paciente, sin la intervención de personal especializado, tal como doctores y enfermeras, superando de esta
- 10 manera las limitaciones de las composiciones conocidas.

- La invención también se refiere a una composición que comprende el ácido sulfónico en mezcla con al menos un aceptor de protones no acuoso, preferentemente un solvente y/o una sustancia/solvente con características básicas, por lo tanto capaz de aceptar protones que permite ajustar, preferentemente reducir, la acidez de la composición de acuerdo con la
- 15 invención. Preferentemente, el ácido sulfónico es un ácido sulfónico débil.

- En una modalidad preferida, el al menos un aceptor de protones no acuoso se selecciona de: dimetilsulfóxido, alcohol isopropílico, 3-metoxi-3-metil-1-butanol, carbonato de propileno, carbonato de sodio anhidro, sal tetrasódica del ácido etilendiaminotetraacético, gluconato de sodio, dióxido de silicio anhidro, tetraetoxisilano, polietilenglicol y mezclas de los
- 20 mismos.

La composición de la invención comprende el ácido sulfónico a una concentración entre 50% y 90% p/p, preferentemente entre 60% y 80% p/p.

La composición de la invención comprende el aceptor de protones no acuoso en una cantidad de 5% a 50% p/p, preferentemente 10% a 40% p/p.

- 25 En algunas modalidades, se agrega una cantidad menor de agua, hasta un máximo de 5% p/p, si es necesario en caso de que el ácido sulfónico no sea completamente soluble en el aceptor de protones no acuoso o mezcla de aceptores de protones no acuosos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La invención se puede entender e implementar mejor con referencia a las FIGURAS anexas que ilustran una forma de ejemplo y no limitante de implementación, en las cuales:
- 30

La FIGURA 1 es una fotografía de una caja de Petri, que muestra un halo de inhibición del crecimiento microbiano alrededor de la zona de deposición de una composición que contiene ácido 4-etilbencenosulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p, de acuerdo con la invención.

- La FIGURA 2 es una fotografía de una caja de Petri, que muestra un halo de inhibición del crecimiento microbiano alrededor de la zona de deposición de una composición que contiene
- 35 ácido 4-metilbencenosulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p, de acuerdo con la

invención.

La FIGURA 3 es una fotografía de una caja de Petri, que muestra un halo de inhibición del crecimiento microbiano alrededor de la zona de deposición de una composición de acuerdo con la invención que comprende 70% de ácido 4-dodecilbencenosulfónico y 2 propanol (30%).

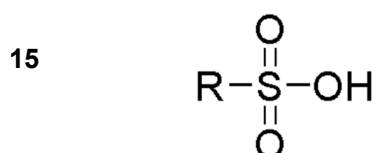
5 Se obtienen resultados análogos con una composición que comprende 70% de ácido 4-dodecilbencenosulfónico y DMSO (30%).

La FIGURA 4 es una fotografía que muestra el efecto de tratar una herida crónica presente en un dedo gordo del pie con una composición de acuerdo con la invención.

10 La FIGURA 5 es una fotografía que muestra el efecto de tratar una herida crónica presente en la pierna de un paciente con una composición de acuerdo con la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a composiciones que contienen un ácido sulfónico que tiene la fórmula general (A):

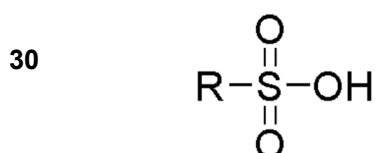


(A)

20 en donde R es un grupo areno, preferentemente un grupo benceno, en donde el grupo areno o grupo benceno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, OH y alcoxi, tal como metoxi, en donde el sustituyente es preferentemente alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 1 a 20 y la cadena de alquilo se encuentra en la posición 3 o 4 del anillo de benceno, para usarse en la

25 remoción de una biopelícula bacteriana y/o tejido necrótico o infectado de lesiones cutáneas agudas o crónicas, preferentemente crónicas, o de cavidades orales.

La invención se refiere a composiciones que contienen un ácido sulfónico que tiene la fórmula general (A):



(A)

35 en donde R es un grupo areno, preferentemente un grupo benceno, en donde el grupo

areno o grupo benceno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, OH y alcoxi, tal como metoxi, en donde el sustituyente es preferentemente alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 1 a 20 y la cadena de alquilo se encuentra en la posición 3 o 4 del anillo de benceno, para usarse en la

5 desinfección de lesiones cutáneas agudas o crónicas.

Preferentemente, la composición comprende además un aceptor de protones no acuoso.

Preferentemente, el aceptor de protones no acuoso es al menos un componente, seleccionado de: dimetilsulfóxido, alcohol isopropílico, 3-metoxi-3-metil-1-butanol, carbonato de

10 propileno, carbonato de sodio anhidro, sal tetrasódica del ácido etilendiaminotetraacético, gluconato de sodio, dióxido de silicio anhidro, tetraetoxisilano, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el aceptor de protones no acuoso es un líquido a temperatura ambiente. En una modalidad preferida, el aceptor de protones no acuoso es un solvente

15 seleccionado de: dimetilsulfóxido, alcohol isopropílico, 3-metoxi-3-metil-1-butanol, carbonato de propileno, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

Más preferentemente, el aceptor de protones no acuoso es un solvente para el ácido sulfónico de la composición.

Más preferentemente, el aceptor de protones no acuoso es o comprende

20 dimetilsulfóxido.

En particular, la composición contiene como mucho 5% en peso de agua, preferentemente está sustancialmente libre de agua.

En modalidades, el ácido sulfónico tiene una constante de disociación de ácido (K_a) entre 2 y 700, preferentemente entre 2 y 200, más preferentemente entre 2 y 100, incluso más

25 preferentemente entre 2 y 10, lo más preferentemente entre 2 y 5.

En modalidades, el ácido sulfónico se selecciona de ácido bencenosulfónico, ácido guayacolsulfónico, ácido 2-fenolsulfónico, ácido 3-fenolsulfónico, ácido 4-fenolsulfónico y ácido alquilbencenosulfónico que tiene la fórmula general (I).

En modalidades, la composición comprende además otro ácido sulfónico de acuerdo con la fórmula general (A), en donde R es un grupo areno, preferentemente un grupo benceno, en donde el grupo benceno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, OH y alcoxi, tal como metoxi, en donde el sustituyente es preferentemente alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 1 a 20 y la cadena de alquilo se encuentra en la posición 3 o 4 del anillo de benceno, en donde el ácido

30 sulfónico y el otro ácido sulfónico son diferentes. La composición contiene una mezcla del ácido sulfónico de acuerdo con la fórmula general (A) y otro ácido sulfónico de acuerdo con la fórmula

35

general (A).

En modalidades, la cantidad de ácido sulfónico o la cantidad total de ácidos sulfónicos es 50% a 90% p/p, preferentemente 60% a 80% p/p, con base en el peso total de la composición.

5 En modalidades, el componente aceptor de protones no acuoso está en una cantidad de 5% a 50% p/p, preferentemente 10% a 40% p/p, con base en el peso total de la composición.

Preferentemente, la composición no contiene sustancialmente ácido sulfúrico.

En modalidades, la relación molar de ácido sulfónico con respecto a la sal de este es de al menos 10 : 1, más preferentemente 20: 1, más preferentemente 50: 1, en particular la sal de este no está sustancialmente presente. La sal del ácido sulfónico puede ser cualquier sal,
10 incluyendo sodio, potasio, amonio, etc.

En modalidades, el uso comprende aplicar la composición sobre una biopelícula bacteriana y/o tejido necrótico o infectado de la lesión cutánea.

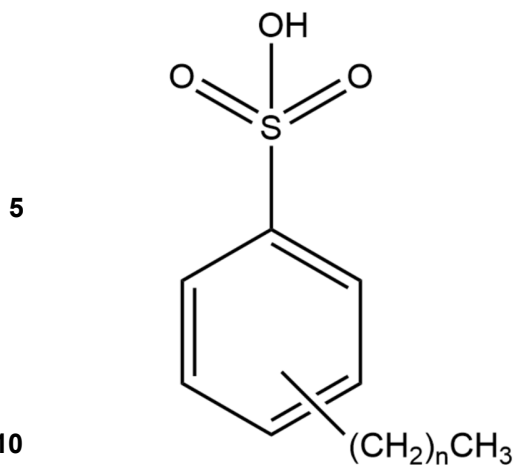
En modalidades, en donde el uso comprende remover la composición de la lesión cutánea dentro de un tiempo entre 1 segundo – 30 minutos después de aplicar la composición.

15 En modalidades particulares, el uso comprende remover la composición de la lesión cutánea dentro de un tiempo entre 1 segundo – 10 minutos, preferentemente dentro de 5 minutos, más preferentemente dentro de 1 minuto, después de aplicar la composición. Este uso se prefiere en caso de que el ácido sulfónico tenga un K_a en el intervalo de 2-100, en particular en caso de que el ácido sulfónico tenga un K_a en el intervalo de 10-100.

20 Al seleccionar el aceptor de protones no acuoso y ajustar las cantidades relativas de ácido sulfónico y aceptor de protones no acuoso, se puede ajustar la ventana de tiempo de aplicación.

En modalidades particulares, el uso comprende remover la composición de la lesión cutánea dentro de un tiempo entre 1 segundo – 30 minutos, preferentemente entre 1 minuto –
25 30 minutos, más preferentemente entre 5 minutos – 30 minutos, después de aplicar la composición. Este uso se prefiere en caso de que el ácido sulfónico tenga un K_a menor que 100, en particular un K_a menor que 10. Al seleccionar el aceptor de protones no acuoso y ajustar las cantidades relativas de ácido sulfónico y aceptor de protones no acuoso, se puede ajustar la ventana de tiempo de aplicación.

30 En una modalidad particular, la invención se refiere a un ácido alquilbencenosulfónico que tiene la fórmula general (I)



Fórmula (I)

para usarse en la remoción de una biopelícula bacteriana y/o tejidos necróticos o infectados de lesiones cutáneas agudas o crónicas, preferentemente crónicas.

15 En la fórmula (I), n es un número entero de 0 a 20, preferentemente de 1 a 20, preferentemente de 2 a 13. Preferentemente, n es igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

La cadena de alquilo puede estar en la posición 3 o 4 del anillo de benceno.

Preferentemente, el ácido alquilbencenosulfónico de la fórmula (I) tiene una constante de disociación de ácido K_a entre 2 y 10, preferentemente entre 2 y 5.

20 En una modalidad preferida, la cadena de alquilo tiene $n = 0, 1$ u 11 .

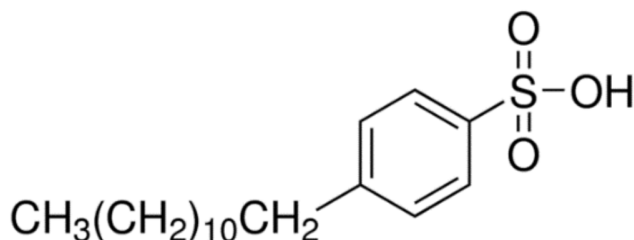
En una modalidad preferida, la cadena de alquilo se encuentra en la posición 4 del anillo de benceno.

En una modalidad preferida, la cadena de alquilo tiene n de 0 a 20, preferentemente de 1 a 13, y se coloca en la posición 4 del anillo de benceno.

25 En una modalidad de la invención, n es igual a 0, 1 u 11 y la cadena de alquilo se encuentra en la posición 3 o 4 del anillo de benceno, preferentemente en la posición 4. En una modalidad particularmente preferida, el ácido alquilbencenosulfónico de la fórmula (I) es ácido 4-etil-bencenosulfónico.

30 En una modalidad preferida, el ácido alquilbencenosulfónico es ácido 4-dodecil-bencenosulfónico, que entre los ácidos sulfónicos orgánicos es uno de los más débiles:

13



5

10

15

que tiene una constante de disociación de ácido, K_a , estimada en el intervalo 2-3. Esto significa que aproximadamente el 57% de la forma ácida permanece sin disociar después del contacto con la biopelícula (valores estimados al resolver la ecuación de segundo orden $X^2 + K_a \times X - 70 \times K_a = 0$ donde X representa la concentración de la concentración de protones (H^+)). Por lo tanto, la forma neutral tiene la capacidad de penetrar fácilmente en las partes no polares y, en particular, en los componentes de lípido de la biopelícula. Al mismo tiempo, la disociación que se presenta en presencia de agua produce un efecto deshidratante debido a la alta energía de hidratación del protón, capaz de secuestrar las moléculas de agua presentes en la biopelícula y en las especies microbianas que contiene.

20

Lo más probable es que la efectividad de la acción del ácido dodecylbenzenosulfónico contra la biopelícula resulte del equilibrio delicado e impredecible entre estas dos acciones.

Este efecto se observó con referencia particular al ácido 4-dodecil-benzenosulfónico, pero es transferible a todos los ácidos alquilbenzenosulfónicos débiles, preferentemente con una constante de disociación de ácido entre 2 y 100.

25

Por lo tanto, el ácido alquilbenzenosulfónico de la fórmula (I) ejerce una acción desinfectante sobre las lesiones cutáneas agudas y/o crónicas (heridas y/o úlceras), proporcionando una remoción de la biopelícula y los tejidos necróticos e/o infectados, pero sin provocar efectos secundarios, tal como la sensación de ardor. Por consiguiente, el ácido sulfónico débil puede ser aplicado de manera autónoma por el paciente, sin la intervención de personal especializado, tal como médicos y enfermeras, superando de esta manera los límites de las composiciones conocidas.

30

Esta acción se debe a las capacidades de agente tensioactivo del ácido que lo hacen capaz de penetrar en la biopelícula presente en la lesión permitiendo el desprendimiento de los tejidos necróticos y la remoción completa a través de un simple lavado con agua. Además, la acción de agente tensioactivo junto con el efecto de disociación de ácido contribuye a la eliminación de microorganismos, en particular bacterias y hongos, presentes en la biopelícula.

35

Otros ácidos sulfónicos, por ejemplo, que contienen en la posición 4 grupos no polares tal como ácido 3-metilbenzenosulfónico o ácido 4-etilbenzenosulfónico, con valores de la constante de disociación de ácido en el orden de 600, también tienen una actividad antimicrobiana considerable incluso si tienen un efecto de penetración más bajo y una actividad

tensioactiva más baja que el ácido 4-dodecylbencenosulfónico debido a las razones listadas anteriormente y a la cadena de alquilo más larga.

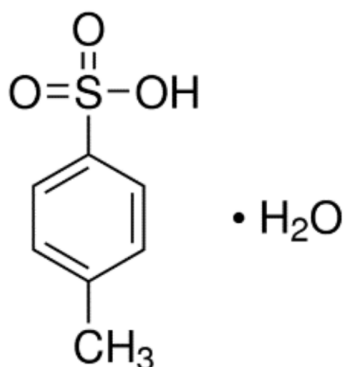
De hecho, las pruebas realizadas en la biopelícula de los pacientes revelaron una buena actividad antimicrobiana, incluso si es menor que la del ácido 4-dodecylbencenosulfónico.

5

ácido 3-metilbencenosulfónico

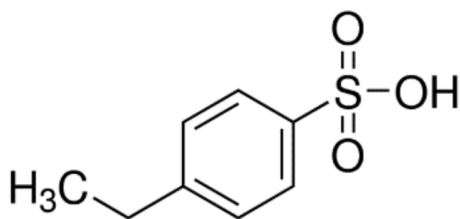
ácido 4-etilbencenosulfónico

10



15

20



25

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un ácido sulfónico de la fórmula (A), preferentemente un ácido alquilbencenosulfónico de la fórmula (I), como principio activo, preferentemente en combinación con coformulantes no acuosos adecuados, preferentemente coformulantes que actúan como aceptores de protones no acuosos y capaces de ajustar, en particular para reducir, la acidez de la composición.

La composición de acuerdo con la invención es capaz de remover la biopelícula y los tejidos necróticos de las áreas infectadas de la piel en unas pocas decenas de segundos desde la aplicación. La composición se puede aplicar directamente al área que se va a tratar por cualquier medio adecuado para permitir su distribución.

30

Después de un tiempo de contacto de unos pocos minutos, la composición se puede remover fácilmente de la piel o de la mucosa al usar una gasa simple y al lavar la superficie de la piel o mucosa tratada con una solución fisiológica o con una corriente de agua estéril.

35

Por lo tanto, al aplicar la composición de acuerdo con la invención a una lesión cutánea es posible obtener los mismos efectos que se pueden obtener a través de un desbridamiento quirúrgico, sin embargo, sin los inconvenientes bien conocidos asociados con este último

procedimiento. Esta nueva y efectiva posibilidad terapéutica es utilizable, con beneficio significativo también directamente por el paciente, en casos de gravedad leve, media y alta.

La composición de acuerdo con la invención, que comprende el ácido sulfónico de fórmula (A), preferentemente el ácido alquilbencenosulfónico de fórmula (I), se puede formular como una solución o como un gel y se puede aplicar fácilmente a úlceras cutáneas agudas y crónicas.

Una propiedad sorprendentemente inesperada exhibida por la composición de acuerdo con la invención es que esta es capaz de actuar sobre la biopelícula y sobre los tejidos necróticos o infectados, lo que provoca su desintegración y que permite su remoción fácil e indolora con una gasa simple y una corriente de agua o solución salina después de unos minutos desde la aplicación y evitando de esta manera procedimientos quirúrgicos complicados, dolorosos y costosos.

La acción de la composición se debe evidentemente al poder penetrante y agente tensioactivo del ácido alquilbencenosulfónico hacia los componentes de la biopelícula y también es debido a la liberación posterior de iones de hidrógeno (H^+) o protones que, al tener una alta entalpía de hidratación (-1130 KJ / mol), provocan la deshidratación de las especies microbianas que componen la biopelícula o proliferan en los tejidos infectados. Este mecanismo de acción se presenta independientemente de la especie microbiana presente y hace que la composición de acuerdo con la invención sea activa contra cualquier especie microbiana, ya sea bacteriana, micótica o viral.

Además, los inventores han previsto el uso del ácido sulfónico de la fórmula (A), en particular el ácido alquilbencenosulfónico de la fórmula (I), en combinación con pequeñas cantidades de solventes o aceptores de protones no acuosos que permiten ajustar, y más exactamente reducir, la acidez de la composición de acuerdo con la invención. Al disminuir la concentración de protones liberados por el ácido sulfónico, este último se puede emplear de manera eficiente en el tratamiento también autónomo de lesiones cutáneas agudas y crónicas y úlceras en las que está presente la biopelícula, para producir el efecto disruptivo deseado en tanto que se elimina la especie microbiana infecciosa, sin producir ningún daño a los tejidos circundantes sanos.

En una modalidad, la composición comprende ácido sulfónico, preferentemente ácido alquilbencenosulfónico, en una cantidad entre 50% y 90% p/p, preferentemente entre 60% y 80% p/p.

Preferentemente, la composición comprende además un solvente que actúa como aceptor de protones no acuoso seleccionado de: dimetilsulfóxido, alcohol isopropílico, 3-metoxi-3-metil-1-butanol y carbonato de propileno, presente en la composición en una cantidad entre

10% y 50% (p/p), preferentemente entre 20% y 40% p/p. Opcionalmente, se adiciona una cantidad menor de agua como un solvente para el ácido sulfónico.

En una modalidad, la composición comprende una mezcla de solventes seleccionados entre los listados anteriormente. En este, la concentración de 10% a 50% o 20% a 40% se dividirá entre los solventes utilizados.

En una modalidad, la composición se formula como un gel. En este caso, se adiciona sílice amorfa a las soluciones diluidas de ácido sulfónico, en una cantidad entre 1 y 10% (p/p) para obtener el producto en forma de gel.

En una modalidad adicional de la composición de acuerdo con la invención, la reología del gel se optimiza por la adición de tetraetoxisilano, que actúa como un agente de reticulación.

El procedimiento de preparación de las diferentes formulaciones no se describe en detalle a continuación, puesto que los componentes químicos de las diversas formulaciones se pueden adicionar al ácido sulfónico siguiendo un orden variable y sin alterar las propiedades de la solución final.

A manera de ejemplo, pero no limitante, a continuación se describen dos pruebas de actividad antimicrobiana in vitro (ejemplo 1) y los procedimientos para el tratamiento de lesiones cutáneas con base en el uso de la composición de acuerdo con la invención (ejemplo 2).

Formulaciones

Las formulaciones de ejemplo de la invención son como sigue:

Composición 1: Ácido bencenosulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p

Composición 2: Ácido fenolsulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p

Composición 3: Ácido guayacolsulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p

Composición 4: Ácido 4-etilbencenosulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p

Composición 5: Ácido 4-metilbencenosulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p

Composición 6: 70% de ácido 4-dodecilbencenosulfónico y 2-propanol (30%) p/p

Los valores de pK_a y K_a de ácidos sulfónicos se proporcionan en la tabla 1 a continuación:

Ácido sulfónico	pK_a	K_a
Ácido bencenosulfónico	-6.5	3160
Ácido fenolsulfónico (o, m, p)	<-3	> 1000
Ácido 4-metilbencenosulfónico	-2.8	630
Ácido 4-etilbencenosulfónico	-2.8	630
4-dodecilbencenosulfónico	-0.45 $\pm$ 0.50	3

Tabla 1: constante de disociación de ácido de ácidos sulfónicos

Los valores de pK_a y K_a son con base en referencias de literatura, que incluyen:

E. P. Serjeant y B. Dempsey (eds.), *Ionization Constants of Organic Acids in Solution*, IUPAC Chemical Data Series No. 23, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido, 1979;

Parte de la Revista de Investigación de la Oficina Nacional de Estándares. Volumen 31, diciembre de 1943, pH VALUES OF ACID.SALT MIXTURES OF SOME AROMATIC SULFONIC ACIDS AT VARIOUS TEMPERATURES AND A CRITERION OF COMPLETENESS OF DISSOCIATION, Por Walter J. Hamer. Gladys D. Pinching, y S. F. Acree;

Guthrie, J. P. Hydrolysis of esters of oxy acids: pK_a values for strong acids. Can. J. Chem. 1978, 56, 2342-2354;

10 Ejemplo 1 - Prueba de actividad antimicrobiana *in vitro*

La actividad antimicrobiana de las formulaciones de la composición de acuerdo con la invención se probó contra las siguientes cepas de microorganismos (compradas de Diagnostic International Distribution S.p.A.): *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 10536, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Candida albicans* ATCC 10231. Se prepararon mezclas de las diferentes cepas de microorganismos, que tienen concentraciones expresadas en unidades formadoras de colonias (UFC) que varían de 1.5×10^{12} - 5.5×10^{12} para cada especie. Se sembraron muestras de 100 μ l de la mezcla en cajas de Petri que contenían medio de cultivo sólido TSA (agar triptona soja). La siembra se llevó a cabo de acuerdo con un método analítico conocido y estandarizado, es decir, al depositar la muestra líquida en la superficie del agar a través de una micropipeta y distribuir la muestra líquida en la superficie del agar al utilizar cuentas de vidrio estériles. Posteriormente, se depositaron alícuotas de 50 μ l de las seis formulaciones de la composición de acuerdo con la invención en un área central del agar de cada caja de Petri. Las placas entonces se incubaron a 37 °C durante 24 h.

25 La FIGURA 1 muestra una caja de Petri marcada con X1, donde se depositó una alícuota de 50 μ l de la formulación que contenía ácido 4-etilbencenosulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p.

30 La FIGURA 2 muestra una caja de Petri marcada con X2, donde se depositó una alícuota de 50 μ l de la formulación que contenía ácido 4-metilbencenosulfónico (70%), agua (5%) y DMSO (25%) p/p.

La FIGURA 3 muestra una caja de Petri marcada con X3, donde se depositó una alícuota de 50 μ l de la formulación que contenía 70% de ácido 4-dodecibencenosulfónico y 2-propanol (30%).

35 Se obtuvieron resultados análogos con la formulación que contenía 70% de ácido 4-dodecibencenosulfónico y DMSO (30%)

Después de la incubación, las placas se examinaron para evaluar la proliferación

microbiana (formación de colonias) y el ancho del halo de inhibición (es decir, el tamaño de la porción de tierra en la que se inhibió la proliferación microbiana) que rodea la zona de agar en la que se depositaron las muestras de las seis formulaciones. Como se muestra en las FIGURAS, se observaron zonas de inhibición evidentes del crecimiento microbiano, que circundan las zonas de depósito de las formulaciones de acuerdo con la invención, en todas las cajas de Petri. Con un halo mayor para la composición 6. El resultado analítico obtenido indica que las diferentes formulaciones son capaces de inhibir el crecimiento de 10^{11} UFC de bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas y de la especie fúngica *Candida albicans*.

Ejemplo 2 – Tratamiento de pacientes afectados por úlceras cutáneas crónicas

La composición de acuerdo con la invención se probó en más de 20 pacientes voluntarios, por la aplicación de un protocolo de tratamiento que comprende los siguientes pasos:

Preparar la herida al enjuagarla y secarla antes de aplicar la formulación;

Aplicar la formulación;

Esperar durante aproximadamente 5 a 10 minutos;

Remoción de la formulación de la herida con una gasa simple y una corriente de agua o solución salina.

Las pruebas realizadas en las composiciones 4 y 5 dieron peores resultados, a pesar de la actividad antimicrobiana comprobada verificada in vitro. La diferencia entre las pruebas in vitro e in vivo está con relación a la presencia de la biopelícula contra la cual la composición 6 objeto de la invención muestra una mejor actividad.

Los ejemplos de la efectividad en los pacientes de la composición 6 que contiene ácido 4-dodecilbencenosulfónico y alcohol isopropílico al 30% se reportan en las FIGURAS 4 y 5.

FIGURA 4. La imagen de la izquierda muestra una úlcera crónica del radio del pie izquierdo en un paciente diabético. La parte inferior de la úlcera se cubre completamente de desprendimiento amarillento y suave, más espeso en la porción izquierda. A la derecha, la misma porción del pie después del tratamiento con la composición 6 objeto de la invención (que contiene 70% de ácido 4-dodecilbencenosulfónico y 2-propanol (30%)). La parte inferior de la úlcera aparece completamente limpia cuando se ha removido el desprendimiento.

FIGURA 5. La imagen izquierda muestra una úlcera maleolar medial crónica de origen venoso. La parte inferior se cubre casi completamente con un desprendimiento duro amarillento. La imagen de la derecha muestra, después del tratamiento con la composición 6 objeto de la invención (que contiene 70% de ácido 4-dodecilbencenosulfónico y 2-propanol (30%)), la parte inferior de la úlcera, que aparece limpia y granulada conforme se ha removido el desprendimiento.

La granulación de la parte inferior de la lesión se logró en todos los pacientes tratados.

Se obtienen resultados aún mejores con las siguientes formulaciones 7 y 8 que comprenden ácido 4-dodecylbencenosulfónico y 2-propanol o dimetilsulfóxido (DMSO):

Formulación 7	
Componente	Porcentaje en peso
4-dodecylbencenosulfónico	70-90%
2-propanol	10-30%
SiO ₂ (0.3 micrones de diámetro promedio)	1-3%
TEOS	0.5-1%
Formulación 8	
Componente	Porcentaje en peso
4-dodecylbencenosulfónico	70-90%
Sulfóxido de dimetilo	10-30%
SiO ₂ (0.3 micrones de diámetro promedio)	1-3%
TEOS	0.5-1%

La composición incluye sílice amorfa SiO₂ y tetraetoxilano (TEOS) y se formula como un gel. La composición formada en gel potencia el tratamiento local de la herida puesto que la composición permanece estacionaria en la herida durante la aplicación.

Por lo tanto, la aplicación de la composición 6 de acuerdo con la invención que contiene ácido 4-dodecylbencenosulfónico diluido con los solventes apropiados proporcionó en todos los casos una restauración completa de los tejidos en la lesión, promoviendo su curación. El protocolo de tratamiento descrito anteriormente se puede aplicar potencialmente a todos los pacientes, evitando de esta manera procedimientos quirúrgicos complicados, costosos y potencialmente riesgosos. Además, el tratamiento con la composición de acuerdo con la invención puede reducir la necesidad de terapias con antibióticos, que son sustancialmente costosas y se asocian con el fenómeno cada vez más emergente de resistencia a los antibióticos.