

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 300**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 33/40 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2006 PCT/EP2006/007683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2017 WO07017176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2006 E 06776586 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 1948200**

54 Título: **Composición para la cicatrización de heridas**

30 Prioridad:

11.08.2005 IT MI20051569

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

22.11.2017

73 Titular/es:

**BMG PHARMA S.R.L. (100.0%)
Via Confalonieri, 29
20124 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**BRAGUTI, GIANLUCA;
DELSIGNORE, GIORGIO;
BORGONOVO, MARGHERITA y
INTROINI, CARLO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 643 300 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para la cicatrización de heridas

5 Esta invención se refiere a composiciones que incluyen ácido hialurónico y peróxido de hidrógeno (u otras sustancias desinfectantes) y posiblemente otros aceleradores del proceso de cicatrización de heridas tales como aminoácidos, adenosina y extractos vegetales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El proceso de cicatrización de heridas es un fenómeno complejo que comprende varias fases (inflamación, proliferación celular y reconstrucción tisular) que implican la epidermis, la dermis, la matriz extracelular, la proteína plasmática y los factores de crecimiento.

10 El proceso de cicatrización de heridas no comienza si hay una infección secundaria a la penetración de agentes patógenos a través de la piel dañada. Por lo tanto, es esencial utilizar moléculas con actividad antimicrobiana.

El peróxido de hidrógeno es un potente agente oxidante con poder antibacteriano, antivírico y fungicida. El peróxido de hidrógeno es también un metabolito del sistema inmune, producido por los granulocitos neutrófilos como la primera respuesta al ataque de toxinas, parásitos, bacterias, virus y levaduras.

15 Se pueden usar otros agentes oxidantes y/o fuentes de oxígeno, tales como perborato de sodio, percarbonato de sodio, peróxido de carbamilo (peróxido de urea), permanganato de potasio, etc., para reducir el recuento de microbios.

20 Otros agentes desinfectantes conocidos incluyen compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, digluconato de clorhexidina, clorhidrato de biguanida polimérico, etc.), derivados de fenol (alcohol diclorobencílico, bencil clorofenol, clorometilfenol, ortofenilfenol, etc.), liberadores de formaldehído (glutaraldehído, imidazolidinil urea, etc.), plata y sus sales, derivados de mercurio (tiomersal, acetato de fenilmercurio, etc.), triclosán, bronopol, etc.

Los ejemplos de aceleradores de cicatrización de heridas incluyen ácido hialurónico, aminoácidos y extractos vegetales.

25 El ácido hialurónico es un polisacárido de la matriz extracelular secretada por los fibroblastos (Arderson A; Professional Nurse 2001; 17: 232-235). El ácido hialurónico desempeña un papel crucial en los mecanismos de reparación tisular debido a sus propiedades fisicoquímicas (higroscópicas, reológicas y viscoelásticas) y biológicas.

30 Los tejidos fetales son particularmente ricos en ácido hialurónico y se regeneran sin cicatrización después de lesiones (W.Y. John, G Abantangelo; Wound repair and regeneration 1999; 7: 79). El ácido hialurónico también interviene en todas las fases de la reparación de los tejidos extracelulares: en las fases inflamatoria, de granulación, de re-epitelización y de cicatrización de heridas.

Los medicamentos a base de ácido hialurónico han demostrado ser más eficaces que los factores de crecimiento para promover la cicatrización de heridas (Hu M; J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater. 2003 15; 67(1): 586-92).

35 Los ejemplos de aminoácidos que promueven el proceso de curación de heridas son glicina, ácido gamma-aminobutírico y arginina.

La glicina es un aminoácido que es un componente básico de moléculas biológicas importantes, incluyendo colágeno. Es una sustancia clave en muchas reacciones metabólicas, tiene propiedades antiinflamatorias, citoprotectoras e inmunomoduladoras, y es el principal neurotransmisor con actividad inhibitoria (Gundersen Y; Tidsskr Nor Laegeforen. 18 de marzo de 2004; 124(6): 773-5).

40 En los últimos años se ha descubierto que existen canales de cloro dependientes de glicina en las células endoteliales (Denda M.J Invest Dermatol. agosto de 2003; 121(2): 362-7) y células epiteliales, y que su estimulación acelera la restauración de la barrera endotelial y cutánea (Yamashina S. Nutr. Cancer 2001 40(2): 197-204).

El ácido gamma-aminobutírico acelera de manera similar la restauración de la barrera cutánea (Denda M.; J. Invest. Dermatol. noviembre de 2002; 119(5): 1041-7).

45 En la piel anciana, la hiperpolarización excesiva de las membranas evita la reconstitución normal del epitelio. En estos casos, la glicina y el ácido gamma-aminobutírico, mediante la activación de los canales de cloro, restauran el potencial normal de membrana que completa el proceso de cicatrización de heridas.

50 La arginina, el precursor aminoacídico del óxido nítrico (NO), no sólo es un importante mediador macrófago de la respuesta inflamatoria, sino también un activador de la síntesis de colágeno a nivel de fibroblastos (Witte M.B.; Am. J. Surg. 2002 183(4): 406-12).

La arginina también está implicada en la síntesis de poliaminas, que son esenciales en todos los procesos de duplicación de ADN. Las arginasas convierten la arginina en ornitina, la primera etapa en la síntesis de poliaminas. Para que el proceso de cicatrización de heridas tenga lugar correctamente, debe haber un equilibrio entre la síntesis de NO y de poliamina.

- 5 En los diabéticos, y en los ancianos en general, hay una acentuada actividad de la arginasa, mientras que la expresión del óxido nítrico es deficiente (Kampfer H.; J. Invest. Dermatol., 2004. 121(6): 1544-51; Sell R.D.; J.Biol.Chem., 2003.279 (52): 54173-84). Algunos estudios ya han establecido la eficacia de la arginina en la cicatrización de las úlceras diabéticas (Arana V. Biomed. Pharmacother. 58(10): 588-97).

- 10 Finalmente, numerosos extractos de plantas, tales como Ficus bengalensis, Cynodon dactylon, Symplocos racemosa, Rubia cordifolia, Pterocarpus santalinus, Ficus racemosa, Glycyrrhiza glabra, Berberis ristata, Curcuma longa, Dentella asiatica, Euphorbia nerifolia y Aloe vera, promueven la cicatrización de heridas (Biswas et al. Int. J. Low Extrem. Wounds 2003 2(1): 25-29).

El documento WO 2005/007174 divulga composiciones oftálmicas que comprenden una combinación sinérgica de cloritos y compuestos peroxi y opcionalmente ácido hialurónico.

- 15 ^Wilgus TA, Bergdall VK, Dipietro LA, Oberyszyn TM (2005). "Hydrogen peroxide disrupts scarless fetal wound repair". Wound Repair Regen 13 (5): 513-9. DOI:10.1111/j.1067-1927.2005.00072.x. PMID 16176460, <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=n> Im:pubmed&issn=1067-1927&date=2005&volume=13&issue=5&spage=513 divulgan que el peróxido de hidrógeno aplicado a las heridas puede impedir la cicatrización y conducir a la aparición de cicatrices porque destruye las células cutáneas recién formadas
- 20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que la combinación de peróxido de hidrógeno con ácido hialurónico es particularmente eficaz cuando se aplica tópicamente.

- 25 Por lo tanto, la invención proporciona formulaciones tópicas que contienen ácido hialurónico y peróxido de hidrógeno en solitario o en mezcla con otros antisépticos y opcionalmente aminoácidos, adenosina y extractos vegetales.

Las composiciones de acuerdo con la invención promueven la cicatrización de heridas traumáticas y postoperatorias, úlceras postraumáticas y diabéticas, úlceras de decúbito, foliculitis, impétigo y paroniquia en pacientes diabéticos y no diabéticos.

- 30 El ácido hialurónico está presente en porcentajes que varían entre el 0,01 y el 5 % en peso, y el peróxido de hidrógeno (120 Vol.) entre el 1 y el 15 %.

Los aminoácidos preferidos son glicina y/o arginina, cada uno presente en porcentajes que varían entre el 0,01 y el 2 % en peso.

La adenosina en porcentajes del 0,01 al 3 % promueve además la cicatrización y ejerce una acción antiinflamatoria mediada por leucotrienos y TNF.

- 35 Los ejemplos de otros agentes antisépticos son clorhexidina, peróxido de urea, acetato de fenilmercurio, o-fenilfenol y similares.

Las composiciones de acuerdo con la invención están preferiblemente en forma de geles acuosos o polialcoholes que contienen polímeros espesantes tales como derivados de celulosa o polímeros acrílicos, junto con otros excipientes en uso convencional, tales como conservantes, perfumes y similares.

- 40 Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan disolviendo ácido hialurónico o una de sus sales, y posiblemente glicina, en agua desionizada en la primera fase. El polímero espesante, si lo hay, y una solución acuosa de cualquier otro constituyente (agente antiséptico, arginina, extractos vegetales, etc.) se añaden después a la solución homogénea obtenida. A continuación se añade lentamente peróxido de hidrógeno bajo agitación continua hasta obtener una dispersión homogénea.

- 45 Los ejemplos de extractos vegetales que pueden usarse en las formulaciones de acuerdo con la invención son extractos de Ficus bengalensis, Cynodon dactylon, Symplocos racemosa, Rubia cordifolia, Pterocarpus santalinus, Ficus racemosa, Glycyrrhiza glabra, Berberis ristata, Curcuma longa, Dentella asiatica, Euphorbia nerifolia y Aloe vera.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

- 50 **EJEMPLO 1: GEL DE H₂O₂ (6 %) con Carbopol 980**

ES 2 643 300 T3

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Carbopol 980 (carbómero)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

pH: 2,90 - 3,50

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 7.000 +/- 3.500 cps (propulsor S64, 50 RPM)

EJEMPLO 2: GEL DE H₂O₂ (6 %) con Renex 1500

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Renex PEG 1500 (PEG-32)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

5

pH: 2,90 - 3,50

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 5.000 +/- 3.500 cps (propulsor S64, 50 RPM)

EJEMPLO 3: GEL DE H₂O₂ (6 %) con Natrosol 250 MR

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Natrosol 250 MR (hidroxietilcelulosa)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina Agua desionizada	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

10 **pH: 2,90 - 3,50**

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 5.000 +/- 3.500 cps (propulsor S64, 50 RPM)

EJEMPLO 4: GEL DE H₂O₂ (6 %) con Luviskol k90

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Luviskol k90 (PVP)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

pH: 2,90 - 3,50

15 **Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 4.500 +/- 3.000 cps (propulsor S64, 50 RPM)**

EJEMPLO 5: GEL DE H₂O₂ (6 %) con Cellosize pcg10

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Cellosize PCG10 (hidroxietilcelulosa)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

pH: 2,90 - 3,50

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 5.000 +/- 3.500 cps (propulsor S64, 50 RPM)

5 **EJEMPLO 6: GEL DE H₂O₂ (6 %) con Keltrol**

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Keltrol FCC-E415 (goma xantano)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

pH: 2,90 - 3,50

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 6.000 +/- 3.000 cps (propulsor S64, 50 RPM)

EJEMPLO 7: GEL DE H₂O₂ (6 %): Carbopol 980+Luviskol k90

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Carbopol 980 (carbómero) Luviskol k90 (PVP)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

10

pH: 2,90 - 3,50

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 4.000 +/- 2.000 cps (propulsor S64, 50 RPM)

EJEMPLO 8: GEL DE H₂O₂ (6 %): Carbopol 980+Keltrol

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Keltrol FCC-E415 (goma xantano) Carbopol 980 (carbómero)	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

15 pH: 2,90 - 3,50

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 8.000 +/- 3.500 cps (propulsor S64, 50 RPM)

EJEMPLO 9: GEL DE H₂O₂ (6 %) con Carbopol 980 y arginina

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Arginina Glicina	
Carbopol 980 (carbómero)	
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	
Peróxido de hidrógeno 130 VOL	

pH: 2,90 - 3,50

Viscosidad de Brookfield mod. DV1+: 7.000 +/- 3.500 cps (propulsor S64, 50 RPM)

5 **EJEMPLO 10: GEL DE CLORHEXIDINA con Renex 1500**

<i>Nombre comercial</i>	<i>% de uso</i>
Agua desionizada Sal sódica de ácido hialurónico Glicina	
Renex PEG 1500 (PEG-32)	
Arginina	
Gluconato de clorhexidina	

80 pacientes divididos en 4 subgrupos con trastornos similares se trataron con la formulación descrita en el Ejemplo 1:

Grupo A: 20 mujeres de 20 a 65 años que padecían paroniquia

10 Grupo B: 20 pacientes: 13 hombres y mujeres de 8 a 50 años con heridas postoperatorias resultantes de DTC en 16 casos, heridas simples en 2 casos, y abrasiones en 1 caso. Se evaluó el tamaño y la profundidad de las heridas;

Grupo C: 20 pacientes: 10 mujeres y 10 hombres de edades comprendidas entre 18 y 49 años, que padecían foliculitis, evaluados según las características del lecho de la herida;

15 Grupo D: 20 pacientes, 8 hombres y mujeres de edades comprendidas entre 90 y 47 años, que padecían úlceras con etiología postraumática en 7 casos, venosa en 2 casos, y diabéticas en 8 casos. Se evaluó el número de lesiones, las características básicas del lecho de la herida (limpia, supurante, infección actual), y el tamaño y la profundidad de la herida. Los pacientes fueron tratados a diario, una o dos veces al día.

20 El progreso clínico se evaluó como malo, moderado, bueno o excelente. Las observaciones se realizaron después de 5, 10, 15 y 20 días en el caso de foliculitis y paroniquia. Las heridas y úlceras también se evaluaron después del día 20.

La tolerabilidad demostró ser excelente, sin efectos secundarios apreciables aparte de una sensación de picadura ocasional insignificante; sólo un paciente abandonó el estudio debido a un fuerte pinchazo.

En la foliculitis, los resultados se consideraron buenos en 10 casos y excelentes en 10 casos.

En paroniquia, 16 pacientes tuvieron un resultado excelente y 4 un buen resultado.

25 En lesiones ulcerosas postraumáticas, los resultados fueron buenos en 3 casos y excelentes en 2 casos.

En las lesiones ulcerosas con etiología venosa o diabética, las formulaciones de acuerdo con la invención dieron malos resultados en relación con la resolución y cicatrización de heridas, aunque se mantuvo una buena limpieza de la herida.

REIVINDICACIONES

- 1.- Formulaciones tópicas que contienen ácido hialurónico en porcentajes que varían entre el 0,01 y el 5 % en peso, y peróxido de hidrógeno (120 volúmenes) entre el 1 y el 15 %, y opcionalmente aminoácidos, adenosina y extractos vegetales.
- 5 2.- Formulaciones según la reivindicación 1, en las que el peróxido de hidrógeno está opcionalmente en mezcla con otros agentes antisépticos.
- 3.- Formulaciones según la reivindicación 2, en las que los otros agentes antisépticos se seleccionan de clorhexidina, peróxido de urea, acetato de fenilmercurio y o-fenilfenol.
- 4.- Formulaciones según las reivindicaciones 1-3, que contienen también glicina y/o arginina.
- 10 5.- Formulaciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que la glicina y/o la arginina están presentes en porcentajes que varían entre el 0,01 y el 2 % en peso.
- 6.- Formulaciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de un gel acuoso o con polialcoholes que contienen polímeros espesantes elegidos entre los derivados de celulosa o polímeros acrílicos.
- 7.- Formulaciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que contienen también extractos de plantas.
- 15 8.- Formulaciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que contienen también del 0,01 al 3 % en peso de adenosina.
- 9.- Formulaciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que contienen también del 0,01 al 2 % en peso de ácido gamma-hidroxi-butírico.
- 20 10.- Formulaciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que contienen también del 0,01 al 2 % en peso de glicina o ácido gamma hidroxi-butírico, del 0,01 al 2 % en peso de arginina y del 0,01 al 3 % en peso de adenosina.
- 25 11.- Una combinación de ácido hialurónico o sus sales en porcentajes que varían entre el 0,01 y el 5 % en peso, y peróxido de hidrógeno (120 volúmenes) entre el 1 y el 15 % opcionalmente en mezcla con glicina, arginina, ácido gamma hidroxi-butírico, adenosina y/o extractos vegetales para su uso en la promoción de la cicatrización de heridas traumáticas y postoperatorias, úlceras postraumáticas y diabéticas, úlceras de decúbito, foliculitis, impétigo y paroniquia tanto en diabéticos como en no diabéticos.