



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 415**

51 Int. Cl.:

A61L 15/20 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

C08L 5/08 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806305 .6**

96 Fecha de presentación : **16.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1940478**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas para la cicatrización de heridas en forma de un polvo estéril a base de aminoácidos y hialuronato de sodio.**

30

Prioridad: **26.10.2005 IT MI05A2037**

73

Titular/es: **PROFESSIONAL DIETETICS S.R.L.**
Via Ciro Menotti, 1/A
20129 Milan, IT

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

72

Inventor/es: **Conti, Franco y**
Dioguardi, Francesco Saverio

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

74

Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 357 415 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**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la cicatrización de heridas en forma de un polvo estéril a base de aminoácidos y hialuronato de sodio.

5 TÉCNICA ANTERIOR

En ausencia de acciones preventivas adecuadas, los pacientes que están paralizados o postrados en cama durante largos periodos son propensos a ulceración y necrosis isquémica de los tejidos que cubren los huesos salientes, especialmente en las regiones sacra, ciática, maleolar, del talón y el trocánter grande.

10 Las heridas ulcerosas crónicas y las úlceras de decúbito se tratan habitualmente con masaje suave para restaurar la circulación, posiblemente con eliminación mecánica del tejido necrótico y limpieza con jabón (que puede provocar edema o deshidratación), o con polímeros hidrófilos, peróxido de hidrógeno o frotamientos con alcohol (que pueden provocar daño porque la eliminación de las grasas en el tejido cutáneo seca y agrieta la piel).

15 Las quemaduras graves también requieren el desbridamiento de la zona afectada y la eliminación del tejido necrótico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 Se ha descubierto ahora que la combinación de algunos aminoácidos con hialuronato de sodio es particularmente eficaz en la estimulación del proceso de reintegración celular que forma la base para lograr una rápida cicatrización de heridas, ayudando a la reconstrucción del tejido conjuntivo y la regeneración consiguiente de las células epiteliales.

La invención se refiere por tanto a composiciones farmacéuticas para la cicatrización de heridas en forma de un polvo estéril que contiene, como principio activo, una combinación de:

- a) glicina y prolina;
- 25 b) hialuronato de sodio; y posiblemente
- c) lisina y leucina.

Más particularmente, las composiciones según la invención contienen glicina, L-prolina y hialuronato de sodio, y posiblemente L-lisina en forma de clorhidrato, y L-leucina.

30 Las composiciones según la invención han demostrado un sorprendente efecto adyuvante en la estimulación de la cicatrización de heridas que no pueden suturarse y que han dañado gravemente la dermis, incluyendo la pérdida de sustancia cutánea, tales como heridas ulcerosas crónicas, quemaduras graves y úlceras de decúbito.

35 Las composiciones según la invención estimulan la eliminación de tejido necrótico, facilitando así una regeneración más rápida de los tejidos, y mantienen las condiciones de humedad ideales para ayudar a la reepitelización de las lesiones cutáneas, impidiendo al mismo tiempo la propagación de gérmenes.

Según la invención, las composiciones de polvo tomarán la forma de dos cápsulas separadas, una que contiene sólo prolina, y la otra que contiene los principios activos restantes.

40 La separación de la prolina de los otros principios activos en forma de polvo es necesaria por motivos de estabilidad, porque en condiciones de baja humedad, el grupo $-NH_2$ de la prolina reacciona con los grupos hidroxilo en el hialuronato, dando lugar a una reacción de Maillard, que oscurece considerablemente el polvo debido a la degradación de los aminoácidos.

Los polvos de las dos cápsulas separadas se aplicarán a la zona afectada tras eliminar cualquier material extraño mediante lavado concienzudo con una disolución de peróxido de hidrógeno o solución salina, y eliminar cualquier exceso de sangre con una gasa estéril.

45 Las composiciones según la invención contendrán los diversos principios activos dentro de los siguientes intervalos de porcentaje en peso:

- glicina del 0,5 al 2%;
- L-prolina: del 0,2 al 1,5%;
- hialuronato de sodio: del 0,5 al 3%;

y posiblemente

- clorhidrato de L-lisina: del 0,05 al 1%
- L-leucina: del 0,05 al 0,3%.

5 Según un aspecto preferido, las composiciones según la invención contendrán los diversos principios activos en los siguientes porcentajes en peso:

- glicina 1%;
- L-prolina: 0,75%;
- hialuronato de sodio: 1,33%;

y posiblemente

- 10
- clorhidrato de L-lisina: 0,1%;
 - L-leucina: 0,15%.

15 Las composiciones según la invención pueden formularse adecuadamente para la administración tópica en forma de un polvo estéril, y prepararse según métodos convencionales bien conocidos en la tecnología farmacéutica, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Handbook, Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU., usando excipientes, solubilizantes, emolientes, estabilizantes, emulsionantes, reguladores del pH y conservantes aceptables para su uso final.

ENSAYO FARMACOLÓGICO

Se evaluó la capacidad de las composiciones de la invención para cicatrizar llagas crónicas en pacientes ancianos, diabéticos y pacientes con enfermedad vascular.

20 En particular, se evaluaron 40 pacientes ancianos que padecían úlceras de decúbito, 36 diabéticos de tipo II con úlceras que se extendían por las extremidades inferiores y 32 pacientes con úlceras posflebíticas.

El tratamiento se administró tres/cuatro veces a la semana, dependiendo de la gravedad de las lesiones, extendiendo el polvo estéril sobre la herida.

25 Las úlceras de decúbito debían tener un área desepitelizada de más de 10 cm² que ya se hubiera tratado por medios convencionales durante más de 4 meses, sin resultados evidentes. El tipo de vendaje era irrelevante.

30 La llaga se evaluó clínicamente y se fotografió antes del tratamiento en las semanas cuarta y octava del ensayo. "Cicatrización" se definió como el cierre de las heridas, y "mejora" como una reducción en el tamaño de la zona tratada que superaba el 70% del área inicial.

35 A la cuarta semana de tratamiento, 18 pacientes mostraron una mejora, concretamente una reducción en el tamaño de la llaga de más del 70%, y 2 se curaron completamente; al final del periodo de observación (8ª semana), 24 pacientes se curaron, 10 habían mejorado y 3 pacientes presentaban una reducción de menos del 50% en el área desepitelizada. 2 pacientes se hospitalizaron por patologías concomitantes y 1 empeoró debido a superinfección.

40 De los 36 diabéticos con úlceras de diversas áreas y profundidades, que ya se habían tratado sin éxito durante al menos cuatro meses antes de este estudio, 12 se curaron tras cuatro semanas de tratamiento, y otros 30 ya no presentaban zonas ulceradas al final del periodo de tratamiento. En 4 casos particularmente graves, hubo una mejora, aunque la llaga todavía estaba presente al final de la 8ª semana de tratamiento.

En pacientes con úlceras posflebíticas que ya se habían sometido a tratamiento convencional durante al menos dos meses sin resultado, la administración de las composiciones de polvo estéril según la invención condujo a la cicatrización en el plazo de un mes en 18 pacientes y al final del tratamiento (8ª semana) en otros 10 pacientes, haciendo un total de 28 de 32 pacientes tratados.

45 En conclusión, en el caso de úlceras de decúbito, úlceras cutáneas posflebíticas y diabéticas, las composiciones de polvo estéril según la invención obtuvieron índices de cicatrización (expresados como % de mejora) que superaban el 80% en comparación con el tratamiento convencional.

Se expone a continuación un ejemplo de una formulación de polvo estéril según la invención.

EJEMPLO

Cada caja contiene cinco paquetes de blíster, que contienen cada uno dos cápsulas de gelatina dura (cápsula A y cápsula B).

Cada cápsula contiene 438 mg (cápsula A) y 150 mg (cápsula B) de polvo estéril.

5 Antes de la aplicación tópica, se abren una cápsula A y una cápsula B, y el polvo contenido en ellas se vierte sobre la herida.

Las composiciones de la cápsula A y la cápsula B son las siguientes:

- **Cápsula A**

10 Cada cápsula A (formato 000 - ajuste a presión - código: 23000), color rosa brillante transparente, contiene 438 mg de polvo con la siguiente composición:

Componentes	Una cápsula contiene (mg)
Polvo	
Hialuronato de sodio	199,47
Glicina	182,10
Clorhidrato de L-lisina	34,89
L-Leucina	21,54
Total	438,00

- **Cápsula B**

Cada cápsula B (formato 000 - ajuste a presión - código: 43000), transparente, contiene 150 mg de polvo con la siguiente composición:

Componentes	Una cápsula contiene (mg)
Polvo	
L-Prolina	150,0
Total	150,0

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas tópicas en forma de polvo estéril, que contienen como principio activo una combinación de:
 - a) glicina y hialuronato de sodio en una primera cápsula b) y prolina en una segunda cápsula;
 - c) y posiblemente lisina y leucina en la primera cápsula.
- 5 2. Composiciones tópicas según la reivindicación 1 que contienen: 199,47 mg de hialuronato de sodio, 182,10 mg de glicina, 34,89 mg de clorhidrato de L-lisina, 21,54 mg de L-leucina en una primera cápsula y 150 mg de L-prolina en una segunda cápsula.