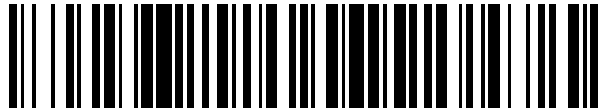


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 490**

51 Int. Cl.:

A61K 31/409 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61L 27/24 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2007 E 07716645 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1983965**

54 Título: **Temporfina liposomal para uso en un método cosmético o terapéutico de regeneración y/o aumento de tejidos**

30 Prioridad:

18.01.2006 US 759660 P
05.01.2007 US 650207

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2014

73 Titular/es:

BIOLITEC PHARMA MARKETING LTD. (100.0%)
Level 6 (D), Main Office Tower, Financial Park
Labuan, Jalan Merdeka
87018 Labuan F.T. Labuan, MY

72 Inventor/es:

NEUBERGER, WOLFGANG;
CASTRO, DANILO y
ALBRECHT, VOLKER

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 446 490 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

Temporflina liposomal para uso en un método cosmético o terapéutico de regeneración y/o aumento de tejidos.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a la terapia fotodinámica para la cicatrización de heridas y la aplicación cosmética; particularmente a métodos y composiciones que mejoren el proceso de curación de heridas de la epidermis lesionada y del tejido conectivo, promoviendo así la reconstrucción y el aumento de tejidos.

Declaración de divulgación de la información

10 Una herida es una ruptura de la integridad del tejido de la piel causando pérdida de la función en la región. Una herida puede ser tan simple como pequeños cortes o abrasión que involucran las capas de la epidermis y la dermis superficial y se denomina herida de espesor parcial. Ésta se cura más rápido por re-epitelialización; mientras que heridas complicadas/espesor total son lesiones más profundas al sistema esquelético, al tejido muscular o incluso a los órganos internos. Las heridas pueden ser una herida traumática como abrasión, contusión, laceración; o un injerto quirúrgico de piel de la herida, incisiones post-quirúrgicas que son más fáciles de sanar; o puede ser herida crónica/que no cicatriza como úlceras por presión, o úlceras diabéticas que son más difíciles de curar. Las lesiones en el tejido conjuntivo como hueso, cartílago también son muy comunes. Finalmente lesiones por quemaduras especialmente de segundo y tercer grado, donde la pérdida de tejido ocasiona cicatrices y desfiguración y retrasa el proceso de curación, son también una preocupación importante.

20 La cicatrización de heridas es un proceso dinámico que involucra alteraciones fisiológicas, bioquímicas y morfológicas. El proceso de reparación y reconstrucción después de una lesión es uno de los mecanismos de defensa más fundamentales contra el medio ambiente. Este proceso de curación consiste en una progresión ordenada de eventos que restablecen la integridad del tejido dañado. Comprende fases separadas aunque superpuestas a saber - hemostasia, inflamación, proliferación, angiogénesis y remodelación por acumulación de matriz y células necesarias para curar la parte lesionada. Todos los organismos vivos sanos tienen una habilidad innata para curar las heridas. Pero en ciertos casos las heridas no se curan fácilmente o hay un retraso debido a una inmunidad deteriorada, malas condiciones de salud, y/o mala nutrición; por ejemplo en pacientes diabéticos la cicatrización de heridas está deteriorada e incluso un simple corte puede manifestarse en una herida crónica si no se proporciona atención médica inmediata. Se están desarrollando nuevas tecnologías para mejorar la curación en estas condiciones.

35 La cicatrización de heridas es un proceso complejo que involucra una variedad de diferentes células, proteínas, quimio-atrayentes, proteinasas, células inflamatorias, citoquinas y factores de crecimiento. El proceso de curación está regulado por factores de crecimiento y citoquinas que afectan la migración celular, la proliferación y la producción de proteínas. Inmediatamente después de la lesión, la herida se llena de sangre y se forma un coágulo para detener el sangrado. Si los tejidos se dañan, se inicia una cascada de eventos celulares para preparar el área dañada para la deposición de colágeno, el cual en última instancia reemplazará los tejidos dañados. Durante la fase inflamatoria se controla el sangrado y se activa el sistema inmune para controlar la infección bacteriana; y se forman tejidos de granulación durante la fase proliferativa los cuales cubren el área lesionada. Esto es seguido por la angiogénesis y remodelación.

45 La comprensión de la función de las citoquinas, los factores de crecimiento y otros mediadores implicados en el proceso de cicatrización de la herida puede ayudarnos a manipular estos componentes para sanar la herida más rápido mejorando la funcionalidad y la estética. Los métodos convencionales de tratamiento local de heridas que son más ampliamente practicados consisten en la limpieza mecánica, la desinfección con soluciones antisépticas, el desbridamiento de la herida, el cierre de la herida, los tratamientos con antibióticos, y el cierre de la herida por métodos quirúrgicos.

50 La cicatrización de heridas es controlada a través de una combinación de tres mecanismos: la contracción, la epitelización, y la deposición de tejido conectivo. El tipo de herida (es decir, abrasiones, laceraciones, etc.) determinará cuál de estos tres mecanismos va a surgir como el mecanismo predominante en el proceso de curación. Por ejemplo, en la curación de abrasiones predomina la epitelización, mientras que en las laceraciones suturadas el mecanismo principal es la deposición de tejido conectivo. El cierre de heridas por métodos quirúrgicos sigue siendo la mejor manera de promover la curación de heridas, sin embargo, no todas las heridas son adecuadas para la intervención quirúrgica. La localización anatómica así como el área de superficie y/o la profundidad de una herida pueden hacer que los métodos quirúrgicos para el cierre de la herida sean imposibles o poco prácticos. Por otra parte, la eliminación de tejido y cicatrización que siguen a algunos métodos quirúrgicos pueden ser muy desfigurantes y debilitantes. Las heridas extensas, tales como las quemaduras, restringen el movimiento o la función

del miembro como resultado de contracturas de la piel debido a la contracción del tejido de la cicatriz en la piel o los tejidos conectivos en la zona de la herida.

5 El método de tratamiento más reciente es el uso de los "sustitutos de piel" de la ingeniería en tejidos. En donde los científicos han desarrollado injertos utilizando hoja de fibroblastos embebidos en una matriz biodegradable, hoja de queratinocitos cultivados y piel de ingeniería de doble capa dermis/epidermis. Un ejemplo de ello es el uso de piel artificial Integra (desarrollado por Burke y Yannas en los 1980s). Yannas y otros en su patente US N° 4.947.840 describen el uso de este implante de piel artificial biodegradable para el retraso de la contracción y la promoción de la regeneración de tejidos en heridas de quemaduras con pérdida de tejido. El documento Integra DRT sólo puede
10 sustituir la capa de piel más profunda de la dermis y aún requiere un injerto de piel para cubrirlo y prevenir la infección.

15 Muchos de estos productos han sido aprobados por la FDA (ejemplos: Integra DRT, Transcyte). Integra Dermal Regeneration Template es una matriz libre de células que comprende una matriz porosa de colágeno/condroitín-6 sulfato cubierta con hoja de silastic delgada. Esta plantilla actúa como un marco para la regeneración dérmica inhibiendo así la cicatrización y favoreciendo la curación. Así como la matriz libre de células, también se utilizan matrices que contienen células para injertar; ejemplos son Dermagraft, Apligraf, y Hyalograft-3D, etc. Incluso la destrucción de hueso y tejido de cartilago debido a una enfermedad y a una curación ineficaz del hueso después de una lesión traumática puede ser abordado mediante técnicas de ingeniería de tejidos. Pero los injertos de piel de ingeniería de tejidos son costosos y puntuales para la producción a gran escala. Algunas veces este injerto de piel muestra una pobre tasa de impregnación y a menudo falla en injertarse en los pacientes.

25 Recientemente, ha habido un considerable interés en los efectos de la luz sobre la cicatrización de heridas. Algunos láseres han demostrado ser un método eficaz, no invasivo de acelerar el proceso de curación. Por ejemplo, el uso de láseres de alta potencia de 980 nm para acelerar la curación de heridas fue descrita por Neuberger en la Patente US N° 6.165.205. Por lo tanto, la cicatrización de heridas asistida por láser sería una alternativa atractiva a los métodos quirúrgicos. La terapia fotodinámica ("TFD") es otro método de tratamiento con láser que utiliza una irradiación de longitud de onda específica para activar un fármaco fotosensibilizador (FS). La fotoactivación de la droga induce daño oxidativo localizado en los tejidos enfermos en donde el fotosensibilizador se ha acumulado preferentemente.
30 Se cree que la TFD también tiene un efecto positivo sobre el proceso de cicatrización de heridas.

35 Como consecuencia de la continua investigación en el campo de la cicatrización de heridas se encuentra que la terapia con luz puede mejorar la cicatrización de los tejidos. Ha sido utilizada energía láser de baja potencia para la curación de heridas, ya que aparentemente puede provocar una respuesta celular promoviendo así el proceso de curación. La Patente US N° 6.165.205 por Neuberger trata el uso de láser no ablativo de alta potencia para acelerar la cicatrización de heridas. Se emplea aquí un láser de diodo de 980 nm para activar las células de fibroblastos y la síntesis de colágeno en el sitio de la herida para promover la curación de la herida. Mientras que en la patente US N° 6.527.764 del mismo inventor se describe un dispositivo para el tratamiento láser que combina la potencia del láser de activación con potencia de biomodulación para mejorar la cicatrización del tejido y la regeneración después del
40 tratamiento.

45 En la última década, se han usado fuentes de luz de baja energía para tratar heridas o lesiones en una variedad de tejidos. Se ha encontrado que láseres de baja intensidad, especialmente láseres de He-Ne, promueven la epitelización en heridas de espesor total. De hecho la NASA ha desarrollado un LED de mano que mejora enormemente la curación de heridas y lesiones musculoesqueléticas. Se ha encontrado que el LED y la terapia láser de baja intensidad aumentan la proliferación de fibroblastos in vitro (Vinck y otros). Los estudios que utilizan fuentes de luz de baja potencia de luz visible, infrarrojo cercano y ultravioleta cercano (UVA), han demostrado ser eficaces en promover la proliferación celular y el crecimiento, mientras que una luz de alta energía puede inhibir el crecimiento celular.
50

55 Por ejemplo, un método de TFD para modular el proceso de curación en heridas no curadas o parcialmente curadas ha sido descrito por Trauner y otros en la Patente US N° 5.913.884. Trauner y otros describen y reivindican un método de TFD de alta dosis para la inhibición de la fibrosis, la rápida producción de bandas densas de colágeno durante el proceso de curación. Trauner describe un proceso de tres etapas que implica la irradiación con luz de la zona de la herida después de la administración de un fotosensibilizador conjugado con un grupo de direccionamiento que es específico para macrófagos o miofibroblastos.

60 Hasan y otros describen un método de TFD de dosis baja para acelerar la cicatrización de heridas en la Patente US N° 6.107.466. El método de TFD de Hasan requiere un proceso de tres etapas que implica la irradiación de la luz de la zona de la herida después de la administración de un fotosensibilizador y se pretende estimular la secreción de factores de crecimiento en las células en un sitio de la herida. Por otra parte, Hasan y otros reivindica un método de TFD que acelera la curación de heridas sin causar la destrucción del tejido.

65 La TFD es una nueva modalidad de tratamiento utilizada para tratar ciertos tipos de cáncer, sin embargo, el uso de la TFD en curación y eliminación de cicatrices se encuentra bajo intensa investigación, pero no completamente

explorada. El crecimiento de bacterias resistentes en el sitio de la herida necesita ser controlado para promover la curación. Se ha informado que la luz ultravioleta (UVA) mata estas células bacterianas. Mientras que en los métodos de tratamiento de TFD, el FS puede ser etiquetado para dirigirse específicamente a células bacterianas de manera que la reacción de fotoactivación destruirá las células bacterianas.

5 El uso de la TFD en el proceso de cicatrización de heridas se ha reportado en las Patentes US N° 6.107.466 y N° 5.913.884 por Hasan y otros y Trauner y otros, respectivamente. La Patente US N° 6.107.466 describe un método de tratamiento con TFD para acelerar el proceso de curación en heridas no curadas y parcialmente curadas. En esta patente se selecciona una dosis eficaz de TFD para estimular la producción de factores de crecimiento sin dañar las células para promover la curación en el sitio de la herida. Trauner y otros en su patente (Patente US N° 5.913.884) describen un método de TFD de tres pasos para tratar heridas no curadas y parcialmente curadas inhibiendo la fibrosis mediante la utilización de altas dosis de TFD o acelerando el proceso de curación mediante TFD de baja dosis.

15 Mientras estas referencias discuten la TFD en relación con la curación de heridas, ninguna de ellas describe o muestra cómo o por qué un método de TFD, para los casos en que el aumento o reemplazo de tejidos es un factor clave asistiendo a la cicatrización de heridas, sería beneficioso o podría ser utilizado. Más allá de esto hay muchos ejemplos en los que para el tejido sano, "libre de herida" hay veces que se desea particularmente la mejora del "tejido sano" por el aumento de tejidos o su reemplazo.

20 En consecuencia, existe una necesidad urgente de un método confiable y práctico de reparación de tejidos y cierre de heridas que sea apropiado para las heridas de espesor total o parcial, como quemaduras o úlceras crónicas.

25 Para las heridas donde es necesario el aumento o reemplazo de tejidos, es muy deseable un método de tratamiento no quirúrgico que promueva o acelere el proceso de curación mientras minimiza las cicatrices y el riesgo de infección. La presente invención aborda esta necesidad.

30 La presente invención, tiene por objeto superar los inconvenientes tratados anteriormente de los procedimientos de tratamiento que se utilizan actualmente para la curación de heridas complicadas. Esta invención proporciona una composición de temporfina liposomal para usar en un método de tratamiento basado en TFD no quirúrgico mínimamente invasivo que promueve la curación de heridas y reduce al mínimo las cicatrices.

35 Además esta invención es no sólo para todos los tipos de heridas de espesor parcial y total, sino también para reducir las cicatrices, arrugas y otras imperfecciones de la piel o afecciones cosméticas.

Objetivos y Breve Resumen de la Invención

40 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición para usar en un método de TFD para la cicatrización de heridas de acuerdo con la reivindicación 1 mediante el reemplazo o el aumento de tejidos reduciendo el tiempo de curación y minimizando la formación de cicatrices.

Una matriz de tejido, que es colágeno es utilizada en la presente invención.

45 La invención utiliza una fuente de luz láser/no láser en un método de curación de heridas de acuerdo con la reivindicación 1.

Es el objetivo de esta invención facilitar la curación más rápida de heridas de cáncer tratadas con TFD utilizando matriz de colágeno.

50 Es también el objetivo de esta invención usar la matriz de colágeno y la TFD para fines cosméticos tal como se definen en la reivindicación 10 tales como la reducción de arrugas, líneas finas, cicatrices (de acné o traumáticas) y otras imperfecciones de la piel.

55 Es todavía otro objeto de la presente invención proporcionar una composición para usar en métodos no quirúrgicos de cicatrización de heridas de acuerdo con la reivindicación 1.

Es todavía otro objetivo proporcionar la composición de la reivindicación 1 para usarse en métodos para prevenir el crecimiento bacteriano en el sitio de la herida durante la curación y recuperación.

60 Además, es objetivo impregnar la matriz de tejido con factores de crecimiento citoquinas y otros componentes celulares que son necesarios para la curación del tejido.

65 Declarado brevemente, la presente invención proporciona una composición innovadora para ser usada en métodos no quirúrgicos y para la administración de TFD para promover la regeneración o aumento de tejido mientras que al mismo tiempo minimiza la cicatrización y el riesgo de infección. Entre varias áreas de aplicación, es el tratamiento de

heridas agudas y crónicas que han afligido capas de tejido conectivo y epidérmico del cuerpo. Otra área de aplicación es como tratamientos cosméticos, incluyendo: la reducción de arrugas, surcos, cicatrices (causadas por acné o traumáticas), secuelas de celulitis, así como para otras irregularidades de la piel, para dar una piel más tersa. Esta invención consiste en una matriz a base de colágeno la cual está embebida en liposomas cargados con temoporfina. En una realización de esta invención, primero se inyecta temoporfina formulada en liposomas en el sitio seguida de la implantación de colágeno y tratamiento con TFD. En otra forma de realización, la temoporfina formulada en liposomas se incorpora en el colágeno. Generalmente 30 minutos después de que el colágeno se mezcla con el fotosensibilizador se hace la activación con luz. La matriz también puede llevar factores de crecimiento y citoquinas importantes, que promueven la migración celular de fibroblastos y la proliferación, a la zona de la herida. También se puede controlar la infección microbiana en el sitio de la herida mediante TFD antibacteriana.

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción en relación con los dibujos adjuntos.

Breve Descripción de las Figuras

Fig. 1 muestra resultados de biopsia 14 días después del tratamiento en ratones.

Fig. 2 imagen macroscópica de la estabilidad térmica de colágeno durante la irradiación láser.

Fig. 3 la estabilidad térmica del colágeno cuando se expone a diferentes niveles de energía a nivel microscópico.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Una herida es la interrupción de la estructura anatómica y su función en cualquier parte del cuerpo. Mientras que la curación es la restauración de esa estructura y su función y es un continuo de procesos complejos interrelacionados que implican diferentes tipos de células, factores de crecimiento matriz extracelular, etc. El proceso de cicatrización de heridas se ve perjudicado en ciertos casos, resultando en heridas sin curar. La razón del retraso o no curación de las heridas puede un deteriorado proceso de cicatrización de heridas, la condición de salud y estado nutricional del paciente, la edad, el suministro de oxígeno a la zona de la herida, etc.

En las últimas décadas, muchos tipos diferentes de tratamientos se han desarrollado para promover la curación más rápida de las heridas. El último ha sido el "injerto de piel" de ingeniería de tejidos, la terapia de luz de baja intensidad y la terapia fotodinámica (TFD). Se ha demostrado que la terapia fotodinámica (TFD) con fuente de luz mejora la reparación de heridas.

La presente invención proporciona una adecuada matriz de colágeno embebida con temoporfina liposomal para mejorar el proceso de curación. Dicha composición se puede aplicar para tratar eficazmente las lesiones por quemaduras, para reparar la superficie dañada del cartílago dentro de la rodilla y para la reparación de la superficie de daños vasculares, úlceras venosas y úlceras arteriales, suturas falladas o cicatrización secundaria y para reducir la imperfección de la piel como cicatrices, arrugas y otra condición cosmética.

El término colágeno utilizado incluye Auto, Allo, ejemplos de colágeno sintéticos y semi-sintéticos que incluye Condro-Gide®, Chondrocell®, Bio-Gide®, Gentacoll, Kollagen Resorb (Resorba GmbH) y fibrillas de colágeno (Collagen Matrix Inc)] Kollagen Resorb. Este colágeno se utiliza basado en el tipo de lesión que se está tratando.

La palabra fotosensibilizador, como se usa aquí, incluye agentes fotosensibilizantes, sistemas de liberación fotosensibilizantes, y derivados de fotosensibilizadores de una estructura matriz o un profármaco seleccionado de entre el grupo que consiste en: porfirina, porfirinógeno, hematoporfirina, feofórbido, clorina, bacterioclorina, iso-bacterioclorina y dihidro-y tetrahidro-tetrapirroles. La formulación de fotosensibilizador de la presente invención es temoporfina liposomal.

En una forma de realización de esta invención se coloca una matriz de tejido basada en colágeno en el sitio de la herida o se inyecta bajo la piel. Esta matriz de soporte tiene componente dérmico similar a la piel humana natural. Se carga temoporfina en un liposoma para asegurar la entrega controlada de fármaco en el sitio, estos liposomas cargados de FS se impregnan en la matriz de tejido. Además de esto, la matriz de tejido también se compone de factores de crecimiento (FC) importantes como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de angiogénesis de tejidos, y citoquinas, queratinocitos y fibroblastos para sujetar también el proceso de curación. Los FCs y las citoquinas controlan las actividades celulares clave, incluyendo la división celular, la diferenciación y la reparación de tejidos.

En esta invención diferentes tipos de esponjas de colágeno como Gentacoll, Kollagen Resorb (Resorba GmbH) y fibrillas de colágeno (Collagen Matrix Inc)] se utilizan en la TFD para la curación de diferentes tipos de heridas y para mejorar la apariencia estética de la superficie de la piel. En el caso de reducción de arrugas en la cara y región del cuello se requiere la formulación inyectable de colágeno para un mejor efecto cosmético. El colágeno se inyecta a

través de una pequeña aguja justo debajo de la superficie de la piel para suavizar las arrugas. Ejemplos de colágeno inyectable son Zyplast y Zyderm (producidos por Inamed Aesthetics Inc. USA). Zyplast y Zyderm se deriva del colágeno de la piel de la vaca.

- 5 Las figuras 2 y 3 dan las fotografías macro y microscópicas de la estabilidad térmica en el colágeno y el colágeno con liposomas cargados con mTHPC cuando están expuestos a diferentes niveles de energía.

10 La estabilidad de colágeno fue probada para una gama de niveles de energía (0 a 200 J/cm²), las Figuras 2 y 3 ilustran los resultados experimentales *in vitro* de la estabilidad del colágeno a diferentes niveles de energía. Se observó en los experimentos que la estructura de colágeno no se cambia a una dosis de luz alta. Por lo tanto se demostró que este material de colágeno se puede utilizar incluso a dosis mayores de luz sin afectar /dañar la estructura del colágeno.

15 Zyplast y Zyderm se han utilizado para eliminar las arrugas, cicatrices, surcos profundos y otras irregularidades de la piel, pero los efectos duran sólo por un período de 3-6 meses. En la presente invención la matriz de colágeno se utiliza en combinación con TFD para mejorar el efecto cosmético y también su durabilidad. La TFD estimula las células de producción de colágeno natural en la región, y logra el hecho de que el colágeno injertado incorpore el colágeno de la piel, lo que en sí explica su mayor durabilidad.

20 En una de las formas de realización, esta invención se usa para el rejuvenecimiento de la piel y por razones cosméticas, que incluye la corrección de deformidades del contorno, la reducción de arrugas, cicatrices de acné, hoyos, irregularidades inducidas quirúrgicamente y otros defectos de tejidos blandos. Como resultado, una dermis envejecida pierde colágeno y elastina con el tiempo, como resultado del cual la piel se hace más delgada e irregular derivando en arrugas. Las arrugas pueden ser sólo finas líneas de expresión o arrugas profundas en la piel. Otros factores que favorecen las arrugas son el tabaquismo, los daños del sol (fotoenvejecimiento), la sequedad y la pérdida de humedad, color de la piel (las pieles de color claro son más propensas a desarrollar arrugas), y la herencia, etc.

30 En otra realización de esta invención una fuente de luz láser/no láser se utiliza con TFD utilizando temoporfina liposomal y matriz de colágeno. Después de la administración de la TFD y colágeno a la zona de la herida, se utiliza luz láser de 980 nm para bioestimular el área tratada para acelerar la curación y reducir la formación de cicatrices. La luz láser de 980 se utiliza también para rellenar primero en edema y después aumentar la matriz de colágeno cuando se aplica directamente en el tejido celular subcutáneo utilizando una fibra óptica de 200µ con baja potencia y alta duración de pulso, además el uso externo del 980 nm con una fibra con punto micro lente reduce también las finas arrugas oculares en sus primeras etapas.

Estudios en Animales

40 18 ratones Balb c fueron utilizados para el estudio. Los ratones seleccionados se narcotizaron y se les infligió un pequeño corte en la región del cuello. Se configuraron tres grupos de tratamiento: en el primer grupo de tratamiento un trozo de colágeno de 5x5 mm saturado con formulación liposomal de mTHPC fue implantado debajo de la piel. Después de 30 minutos de incubación, se irradió la zona con luz a 652 nm a 10 J/cm² después de lo cual se cubrió la región con catgut y parche en spray Hansaplast.

45 En el segundo grupo, se inyectó 50 µl de formulación liposomal de mTHPC por vía subcutánea y se incubó durante 30 min, seguido de la irradiación con luz a 652 nm a 10 J/cm², seguido de la implantación de material de colágeno no tratado bajo la piel abierta por el pequeño corte. Después de lo cual la región se cubrió y protegió.

50 El tercer grupo es el de control, donde la herida de los ratones es tratada usando el colágeno y la irradiación láser sin formulación liposomal de mTHPC.

55 Los productos de colágeno utilizados en este tratamiento incluyen Gentacoll, Kollagen reabsorbe y fibrillas de colágeno. En todos los grupos de tratamiento 2 ratones, cada uno se trata, para cada uno de estos productos de colágeno.

60 Los ratones tratados se mantuvieron en observación para registrar el progreso en la curación de heridas. El progreso en el proceso de cicatrización de heridas se registró después de 24 horas, 48 horas, 5 y 12 días. Se observó que todos los ratones en el grupo de tratamiento 2 mostraron muy buena respuesta con ligera inflamación y la herida se curó bien; con todos los animales vitales en el grupo. Mientras que los ratones en el grupo de tratamiento 1 mostraron un fuerte enrojecimiento e inflamación con la pérdida de cabello en el área tratada, pero el proceso de cicatrización de la herida fue bueno en 12 días con el pelo volviendo a crecer en las áreas de tratamiento. El grupo de control 3 mostró muy fuerte acción inflamatoria con enrojecimiento e hinchazón fuerte en el período inicial del tratamiento. Todos los ratones tratados con fibrillas de colágeno mostraron mejor biocompatibilidad en comparación con otros productos de colágeno utilizados.

65

La figura 1 muestra los resultados de la biopsia de los ratones tratados después de 14 días para los tres grupos con tres productos diferentes de colágeno utilizados. Cuando la herida se trató previamente con la formulación liposomal de mTHPC se observó una mejorada vascularización.

5 EJEMPLO 1 (ejemplo de referencia)

Para la curación de heridas

10 La región de herida se limpia y se irriga con agua estéril o solución salina para eliminar los restos de células, las células necróticas y dañadas, y exudados de células y para reducir la infección bacteriana. A menudo hay que hacer desbridamiento de las heridas crónicas ya que las células no viables y células muertas deben ser eliminadas para prevenir la infección bacteriana y promover la formación de tejido de granulación, acelerando así el proceso de curación. Después de una limpieza inicial del lecho de la herida con solución aséptica se aplica la matriz de soporte basada en colágeno al lecho de la herida. Después de cierto intervalo de tiempo, el sitio se irradia con una longitud de onda adecuada para fotoactivar los fotosensibilizadores. El lecho de la herida se mantiene libre de la infección microbiana acelerando así el proceso de curación.

EJEMPLO 2

20 Uso de material de colágeno y formulación liposomal de mTHPC para reducir arrugas y cicatrices

Con el transcurso del tiempo y con la exposición a factores ambientales las pieles comienzan a envejecer y la célula que produce colágeno en la piel llamada fibroblasto gradualmente se reduce en número. El efecto visible es el adelgazamiento de la piel y la aparición de líneas y arrugas. Corte una pieza apropiada de la esponja de colágeno o saque una cantidad necesaria de fibrillas de colágeno que esté saturada con formulación liposomal de mTHPC de concentración requerida (1,5 ng/ml mTHPC). Tal material de colágeno pre-tratado se coloca en el área a ser tratada, haciendo un pequeño corte en la piel con la ayuda de un escalpelo. Después de 30 minutos de incubación de la zona se irradia con energía de la luz de 10 J/cm^2 (100 mW/cm^2). El área tratada con TFD se cubre entonces con un apósito quirúrgico. La matriz de colágeno promoverá el crecimiento celular corrigiendo así las deficiencias del contorno de los tejidos blandos, tales como las arrugas y las cicatrices de acné.

30

EJEMPLO 3

Tratamiento de periodontitis

35 En este caso de la enfermedad periodontal, las bacterias que recubren el diente (placa) atacaron la sustancia que mantiene al diente en su lugar: El tejido de soporte alrededor del diente se ha roto, el tejido que rodea la raíz y el hueso circundante han sido destruidos. Esta región se trata con mTHPC formulada en liposomas y matriz de colágeno; después de un período de incubación se irradia la región con energía de luz de 10 J/cm^2 . La nueva matriz de colágeno es bien aceptada y da buenos resultados cosméticos. El efecto de la TFD en esta invención es también beneficioso para matar las bacterias subgingivales en la región así como también para acelerar la curación en la región.

40

EJEMPLO 4 (ejemplo de referencia)

45 Forma inyectable de colágeno como relleno dérmico

Para quitar cicatrices, arrugas y otras imperfecciones de la piel, especialmente en la cara y en la región del cuello para fines cosméticos: En tales casos se inyecta Foslip en la región de tratamiento por vía subcutánea, seguido por irradiación con radiación electromagnética y finalmente la inyección de Zyplast debajo de la piel para suavizar las arrugas. Zyplast® (Inamed Aesthetics Inc.) es una forma de colágeno inyectable que está reticulado con glutaraldehído químico, o se incorpora Foslip previamente mezclado con Zyplast.

50

EJEMPLO 5a

55 Reparación de hueso y cartílago

Las lesiones en los huesos y el cartílago también pueden ser tratados con esta invención, los materiales basados en colágeno como Condro-Gide®, Chondrocell® se pueden utilizar junto con mTHPC formulada en liposomas y TFD para ayudar a crecer el cartílago y huesos rotos o desgastados.

60

EJEMPLO 5b (ejemplo de referencia)

Fotomodulación post TFD

En otra realización de esta invención se utiliza luz láser de 980 nm en el período posterior a la TFD en la zona tratada para fotomodulación. La actividad celular se modifica usando fuentes de luz.

EJEMPLO 6 (ejemplo de referencia)

5

Uso de tejido adiposo como matriz

10

El tejido adiposo primero se succiona del área giber y es preparado para injertarlo en el surco o en las deformidades de los tejidos blandos después se anexa el Foslip (concentración final de tejido entre 1,5 a 3 ng/g de tejido de injerto de grasa), entonces está listo para llenar el área y, finalmente, en 24 horas hacer la activación con luz. Es una inyección de grasa autóloga. Una porción del tejido de grasa se comporta como un injerto y el resto se destruye y se incorpora como matriz de colágeno a la zona de tratamiento. La acción de la TFD ayuda a la buena incorporación de la matriz de colágeno, básicamente, por el mantenimiento del equilibrio de la matriz extracelular por ello mejora la formación de nuevo colágeno

15

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n liposomal de temoporfina para uso en curaci3n de heridas que consiste en los pasos de:
- 5 a) administraci3n de una formulaci3n liposomal de temoporfina en el 1rea a ser tratada;
- b) administraci3n de una matriz de col1geno para formar una matriz cargada con temoporfina,
- 10 c) esperar un tiempo suficiente para que dicha matriz cargada con temoporfina alcance una concentraci3n eficaz en dicha 1rea de dicha 1rea tratada; y,
- d) activaci3n de dicha matriz cargada con temoporfina con radiaci3n electromagn3tica de una longitud de onda absorbida por dicho fotosensibilizador en el 1rea tratada.
- 15 2. Formulaci3n liposomal de temoporfina para uso en curaci3n de heridas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en donde los pasos a) y b) pueden ser realizados simult1neamente, o separadamente en cualquier orden.
3. Formulaci3n liposomal de temoporfina para uso en curaci3n de heridas de acuerdo con la reivindicaci3n 1,
- 20 en donde dicha matriz cargada con temoporfina est1 dirigida a un tratamiento de heridas de piel superficial, venas/arterias, 3rganos, y huesos.
4. Formulaci3n liposomal de temoporfina para uso en curaci3n de heridas de acuerdo con la reivindicaci3n 1,
- 25 en donde dicha concentraci3n de dicha temoporfina es de al menos 0.001 mg/ml.
5. Formulaci3n liposomal de temoporfina para uso en curaci3n de heridas de acuerdo con la reivindicaci3n 1,
- 30 que comprende adem1s el paso de incluir material celular de un 1rea cercana a dicha 1rea de tratamiento.
6. Formulaci3n liposomal de temoporfina para uso en curaci3n de heridas de acuerdo con la reivindicaci3n 4,
- en donde dicho material celular es tejido adiposo.
- 35 7. Formulaci3n liposomal de temoporfina para uso en curaci3n de heridas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en donde dicha radiaci3n electromagn3tica es radiaci3n l1ser.
8. Una composici3n biocompatible para uso en regeneraci3n de tejidos y curaci3n de heridas que comprende: al menos un material matriz biocompatible, y un fotosensibilizador, en donde el fotosensibilizador es temoporfina en una formulaci3n liposomal y en donde el material matriz biocompatible es una matriz de col1geno.
- 40 9. La composici3n para uso en regeneraci3n de tejidos y curaci3n de heridas de acuerdo con la reivindicaci3n 8, en donde dicha composici3n incluye al menos un componente celular seleccionado de entre el grupo consistente en factor de crecimiento epid3rmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de angi3genesis, citoquinas, queratinocitos, c3lulas epid3rmicas, y fibroblastos.
- 45 10. Un m3todo cosm3tico para tratar irregularidades de la piel consistente en los pasos:
- a) administraci3n de una formulaci3n liposomal de temoporfina al 1rea a ser tratada;
- b) administraci3n de matriz de col1geno para formar una matriz cargada con temoporfina;
- 50 c) esperar un tiempo suficiente para que dicha matriz cargada con temoporfina alcance una concentraci3n en dicha 1rea de dicha 1rea tratada; y
- d) activaci3n de dicha matriz cargada con temoporfina con radiaci3n electromagn3tica de una longitud de onda absorbida por dicha fotosensibilizador en el 1rea tratada.
- 55 11. El m3todo de acuerdo con la reivindicaci3n 10,
- en donde los pasos a) y b) pueden realizarse simult1neamente, o separadamente en cualquier orden.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10,
en donde dicha concentración de dicha temoporfina es de al menos 0.001 mg/ml.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 10,
5 que comprende además el paso de incluir material celular de un área cercana a dicha área de tratamiento.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13,
en donde dicho material celular es tejido adiposo.
- 10 15. El método de acuerdo con la reivindicación 10,
en donde dicha radiación electromagnética es radiación láser.
- 15 16. El método de acuerdo con la reivindicación 10,
en donde el método es usado para reducir arrugas, líneas finas, surcos, cicatrices o secuelas de celulitis.

FIGURA 1

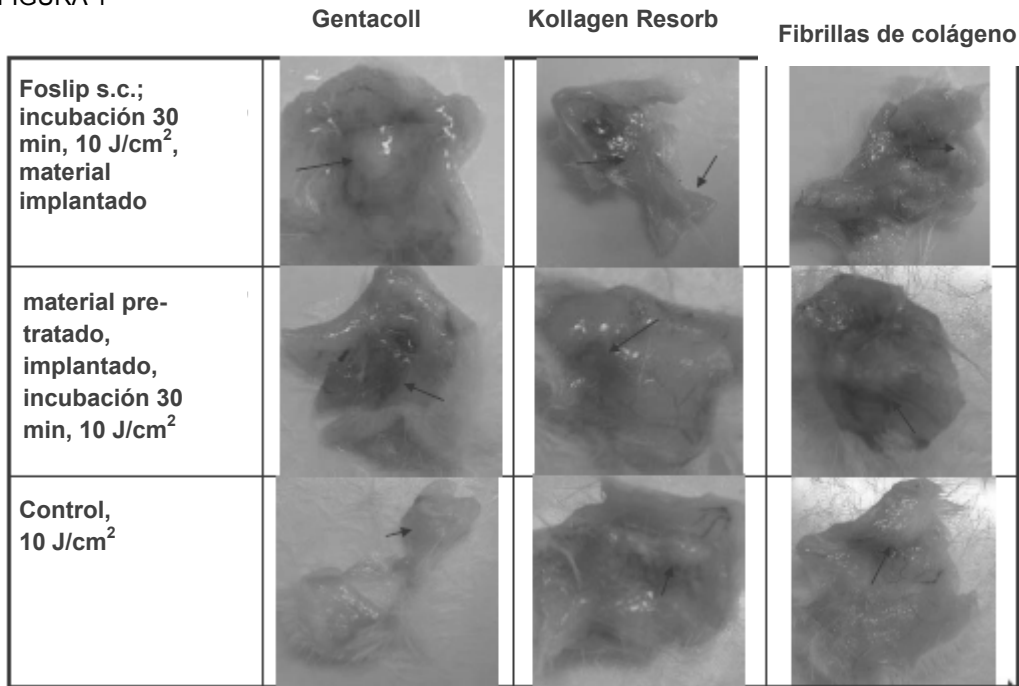


FIGURA 2

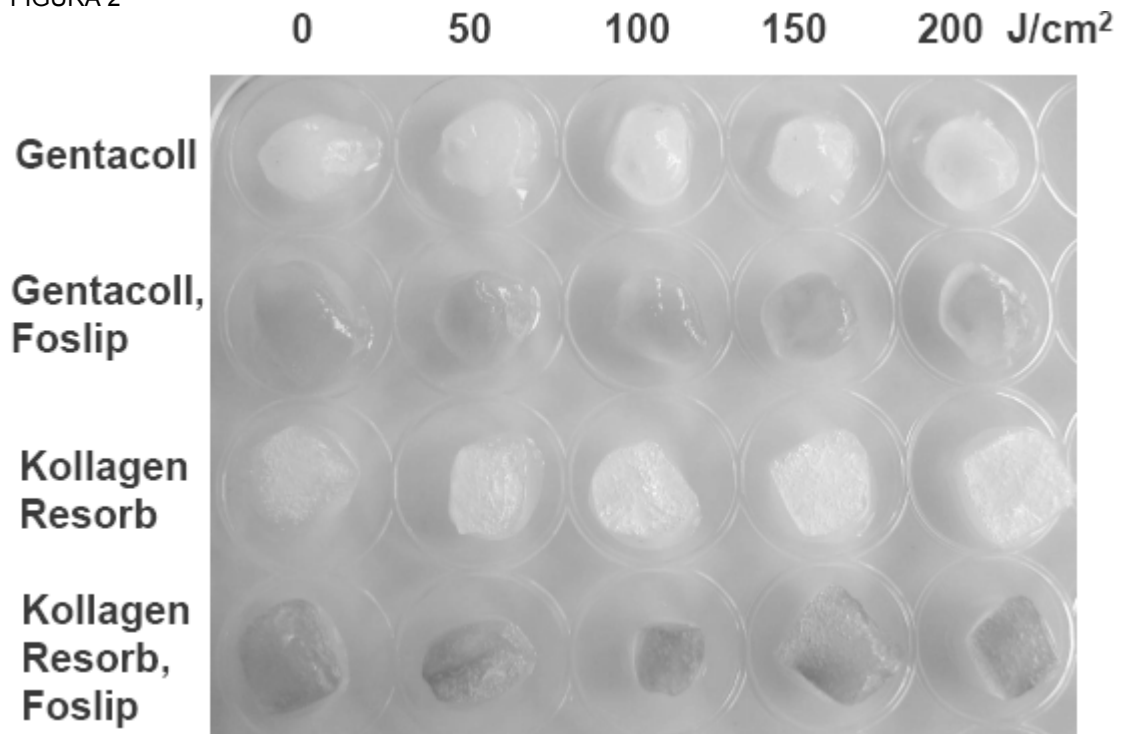


FIGURA 3

Microscopía

