

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 668**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/42** (2006.01)

**A61K 38/39** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 51/12** (2006.01)

**A61L 15/32** (2006.01)

**A61K 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009 E 09707825 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2249879**

54 Título: **Composición farmacéutica, vendaje y método para tratar lesión cutánea, composición intermedia y proceso para preparar dicho vendaje y uso de sal de cerio asociada con una matriz de colágeno**

30 Prioridad:

**08.02.2008 BR PI0800085**

**02.09.2008 US 202599**

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

**12.06.2014**

73 Titular/es:

**DA CRUZ, LUIZ EDUARDO (100.0%)  
Rua Engenheiro Habib Gebara 77 Condomínio  
Novo Leblon, Barra de Tijuca  
22793-570 Rio de Janeiro - RJ, BR**

72 Inventor/es:

**DA CRUZ, LUIZ EDUARDO**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 467 668 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 farmacéutica, vendaje y método para tratar lesión cutánea, composición intermedia y proceso para preparar dicho vendaje y uso de sal de cerio asociada con una matriz de colágeno

### **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar lesión cutánea, que comprende sal de cerio en una matriz de colágeno y un transportador dermatológicamente aceptable.

Además, la presente invención también proporciona una composición intermedia para preparar un vendaje para tratar lesión cutánea y un proceso para preparar tal vendaje liofilizando dicha composición intermedia.

La presente invención también se refiere a un vendaje para tratar lesión cutánea, que comprende una sal de cerio en una matriz de colágeno, así como el uso de una sal de cerio asociada con colágeno en la preparación de la composición o vendaje farmacéutico de acuerdo con la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un método para tratar lesión cutánea aplicando tal composición o vendaje farmacéutico sobre dicha lesión cutánea.

La composición o vendaje de la presente invención puede usarse en aplicaciones tópicas en una variedad de tipos de lesión, tales como lesiones cutáneas que implican la liberación de toxinas relacionadas con proteínas microbiales en microorganismos humanos o animales, o aquellas llamadas PsCT (proteínas de choque térmico); quemadura que implican formación de toxina de piel quemada o CLP (complejo de lipoproteína); lesiones cutáneas crónicamente ulceradas en las que hay una sobreproducción de proteinasa; lesiones cutáneas de difícil resolución en las que se requiere un control de sobreproducción de exudado; y lesiones cutáneas críticamente infectadas o colonizadas.

### **Aspectos históricos**

En la práctica médica contemporánea, el tratamiento de curación de heridas se basa en el uso de vendajes, control de enfermedades bases, desbridamiento de tejido no viable, homeostasis, reparación de perfusión de tejido adecuado, limitación de presión sobre el lugar herido y control de infección<sup>1</sup>.

Desde un punto de vista histórico, han cambiado muchas cosas en la técnica de tratamiento de heridas hasta que se han alcanzado conceptos presentes. En el antiguo Egipto, una herida era vista como un agujero a través del cual seres malvados procedentes del infierno podían entrar al cuerpo de una persona. Al interpretar así las cosas, se solía aplicar excremento sobre la lesión con la esperanza de que esto enviara lejos a los peores de los demonios<sup>1</sup>. Uno de los fármacos más populares usados en el antiguo Egipto fue la miel. Hoy en día, sus propiedades terapéuticas se atribuyen a que reprime el crecimiento de microorganismos y, por el hecho de ser higroscópica, atrae leucocitos y anticuerpos al lugar herido.

En lo que respecta a los vendajes, los egipcios solían aplicar una tecnología similar a la usada en el proceso de embalsamamiento de momias. Se usaban vendajes para cubrir y mantener las medicinas en los sitios deseados del cuerpo<sup>1</sup>. El lino producido en Egipto podía variar en textura de fibras finas de tipo gasa usadas hoy en día a telas más gruesas como las usadas con las momias. Para el desbridamiento de lesión hay descripciones de tratamiento con larvas, capaces de desarrollar enzimas proteolíticas que degeneran el tejido necrótico y lo licúan<sup>1</sup>.

Los fariseos solían recomendar limpiar las heridas con agua templada, vino o vinagre<sup>2</sup> y secarlas. El concepto de que la herida se debía mantener seca para proporcionar mejores condiciones de curación persistió hasta el final de la Segunda Guerra Mundial<sup>2</sup>. Desde entonces tuvieron lugar cambios radicales en lo relativo a los conceptos básicos de curación de heridas. En 1958, Godland vio que la parte inferior de una ampolla se curaba más rápido si no se retiraba la superficie<sup>3,4</sup>. Más tarde, usando lesiones de un cerdo domesticado como modelo, Winter demostró una reparación más rápida del epitelio después de oclusión, revolucionando así el enfoque hacia la curación de heridas<sup>5</sup>. Después vino 1963 y Hinman et al. estableció el efecto beneficioso de la oclusión de heridas en seres humanos<sup>6</sup>.

En el presente, la amplia variedad de curadores de herida que tienen como objetivo no solamente mantener el lugar húmedo sino también otras acciones, tales como propiedades antimicrobianas, están disponible en el mercado.

### **Base teórica**

#### **Conceptos básicos de reparación de heridas**

Mucho más allá del concepto lineal desencadenado por los procesos del factor de crecimiento en células inflamatorias, la reparación representa la interacción entre mediadores solubles, matriz extracelular y células

parenquimáticas. Las moléculas de la matriz extracelular pueden proporcionar señales para expresión genética a través de receptores de integrina y la interacción de células de tejido con la matriz puede cambiar los fenotipos así como las funciones celulares<sup>7,8</sup>.

5 El trauma de tejido es seguido por una serie de hechos que pueden estudiarse divididos en fases (homeostasis, inflamatorio, inflamación de tejidos y remodelación de herida). Sin embargo, estos no son mutuamente exclusivos permitiendo la superposición temporal.

10 La agresión a los tejidos y la consecuente explotación de vasos sanguíneos desencadenará una primera secuencia de hechos que culminarán en coagulación o embolia. El coágulo de sangre formado es útil para mantener homeostasis, además de proporcionar la matriz provisional para la migración celular.

15 Las plaquetas se adhieren al tejido conectivo intersticial y más tarde se agregan unas a las otras. En este proceso de agregación liberan varios mediadores y expresan factores de coagulación. El coágulo de fibrilla y trombina formados en el lugar actúan como un nido de adhesión y agregación de plaquetas adicionales. El fibrinógeno de plaquetas, una vez convertido en fibrilla por la trombina, contribuye en el coágulo de fibrillas.

20 En este momento tienen que considerarse las plaquetas, no solamente por su papel importante en la realización de la cubierta homeostática sino también por liberar las citoquinas y los factores de crecimiento ejemplificados en el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (FCDP) y el Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (FCT  $\beta$  y FCT  $\alpha$ ).

25 Además de eso, la propia cascada de coagulación, los compuestos complementarios y las células dañadas, generan un número de factores quimiotácticos que, cuando se asocian, atraen a los leucocitos al lugar dañado. La activación endotelial por los factores quimiotácticos también estimula la liberación endotelial de moléculas de elastasa y colagenasa que, a su vez, facilitan la penetración celular a través de las membranas basales de los vasos sanguíneos.

30 El leucocito realizará la limpieza de cuerpos extraños y bacterias encontradas en el sistema. Su persistencia en el lugar puede extender la fase inflamatoria y dificultar la reparación normal. Por otra lado, la generación de agentes quimiotácticos de la herida generalmente se reduce ya que se mantiene "limpia". El residuo de neutrófilo se expulsará gradualmente con la costra o se fagocitará por macrófagos o fibroblastos.

35 Respondiendo a factores quimiotácticos específicos, tales como elastina, fibronectina, fragmentos de colágeno y FCT  $\beta$ , la herida continúa reclutando monocitos de sangre periférica donde se activan y muestran un fenotipo de macrófago. Estas células, al igual que las plaquetas, comienzan la formación de tejido con granulación. Los macrófagos son capaces de desbridar el tejido, digiriendo organismos patogénicos, restos de tejidos y neutrófilos desgastados. Los macrófagos parecen realizar un papel fundamental en la transición entre inflamación y reparación ya que secretan factores de crecimiento de fibroblastos necesarios para empezar y extender la remodelación de tejidos en heridas.

45 Unas horas después de la agresión, los queratinocitos de los marcos residuales del epitelio se mueven por la herida. Se observan importantes cambios de fenotipo en las células epiteliales como retracción de los tonofilamentos intercelulares, disolución de desmosomas intercelulares en su mayoría, formación de filamentos de actina de citoplasma periférico y pérdida de vínculos firmes entre dermis y epidermis, lo que permite que las células de la epidermis muestren movilidad lateral.

50 Hasta dos días después de la agresión, las células epiteliales en el borde de la herida empiezan a migrar. Los queratinocitos que migran sobre la herida no corren aleatoriamente sobre un área de matriz provisional sino que realmente "evitan" el tejido viable del tejido no viable. Esta ruta de migración está medida por las integrinas expresadas por las células de la epidermis en sus membranas, por ejemplo, los queratinocitos no expresan receptores a fibrinógeno, fibrilla, colágeno desnaturalizado o fibronectina. De este modo, las células migratorias de la epidermis evitan el coágulo rico en fibrina/fibronectina y migran sobre el colágeno de tipo I. Al final, la migración de queratinocitos trae el descarte de costra.

55 Simultáneamente a la re-epitelialización, las proteínas de la membrana basal vuelven a aparecer de los bordes de la herida al centro. Las células de la epidermis vuelven a su fenotipo normal, pegándose firmemente a la membrana basal a través de la hemidesmosoma y la neodermis a través de fibrillas de colágeno tipo VII.

60 Después de aproximadamente cuatro días desde agresión, se empieza a formar el tejido granulador. Toma su nombre de la apariencia granulada que se ve cuando se corta, debido a la presencia de muchos capilares recién formados.

65 La angiogénesis es, en pocas palabras, un proceso mediado por cuatro fenómenos relacionados: cambio en fenotipo celular, migración inducida por factores quimiostáticos, estimulación de mitógenos y la apropiada matriz extracelular.

Además de la proliferación vascular, la fibroplasia es un elemento marcado en el tejido de granulación. Las plaquetas y macrófagos liberan una serie de citoquinas con actividades proliferativas y migratorias a los fibroblastos. Más tarde, los propios fibroblastos producirán citoquinas y responderán a ellas de una manera autocrina.

5 Para los fibroblastos es necesario migrar un sistema activo de proteólisis capaz de travesar un camino a la migración. Varias enzimas derivadas de fibroblastos, junto con el plásmido procedente del suero, parecen realizar este papel. Esos incluyen activador de plasminógeno, colagenasa intersticial (metaloproteinasa de matriz 1, MPM-1), gelatinasa (MPM-2) y estromelina (MPM-3), así como plasminógeno derivado de suero.

10 Las metaloproteinasas de matriz (MPM) son una familia de proteinasas extracelulares responsables para regular hechos fisiológicos, no solamente la remodelación de la matriz extracelular sino también la influencia en otras actividades celulares, como proliferación y apoptosis. Su acción se ajusta a través de inhibidores de tejido de metaloproteinasas (ITMP) y factores de crecimiento. El factor quimiotáctico de FCTDR, por ejemplo, estimula la liberación de estas enzimas mediante los fibroblastos mientras FCT induce la secreción de inhibidores de proteinasas, en una demostración de control detallado de degradación de matriz extracelular durante migración de fibroblastos.

15 Los fibroblastos, como macrófagos y vasos sanguíneos recién formados, atraviesan el coágulo de fibrilla cuando migran al lugar herido y ponen una nueva matriz provisional hecha de hialuronano y fibronectina. La matriz extracelular, a su vez, afecta a los fibroblastos en sus funciones de síntesis y remodelación de la propia matriz, interacción conocida como reciprocidad dinámica.

20 La siguiente etapa está marcada por la producción de una matriz de colágeno. En resumen, durante la reparación cutánea, el rechazo a la matriz de tejido conectivo ocurre en una secuencia establecida de fibronectina, colágeno de tipo III y más tarde, colágeno de tipo I. La producción de éste último coincide con una mejora de la resistencia de la herida. El colágeno de tipo V también mejorará durante el desarrollo de tejido con granulación en paralelo a la vascularización del tejido. Además de proporcionar un soporte estructural para la resistencia del nuevo tejido, el colágeno actúa en las células sumergidas en la matriz, por ejemplo, cambiando su fenotipo celular o funcionando como un elemento quimiotáctico.

25 Después del rechazo a la matriz de colágeno, los fibroblastos la remodelan y provocan la contracción de la herida. Estas células toman el fenotipo de células musculares lisas conocidas como miofibroblastos que, a través de un enlace a la matriz extracelular (fibronectina y colágeno) y entre sí, llevan a la compresión del tejido conectivo y a la contracción de la herida. La transmisión de fuerzas de tracción depende básicamente de la conexión de los fibroblastos a la matriz de colágeno por medio de receptores de integrina y vínculos cruzados entre colágeno individual.

30 La transición de un tejido de granulación rico en fibroblastos a una matriz relativamente acelular, desde el punto de vista celular, es seguida por la apoptosis de fibroblasto alrededor del décimo día de reparación. La regresión capilar ocurre entre uno y dos días después del retirada de los estímulos de angiogénesis, que se hace a través de otra apoptosis.

35 La etapa de remodelación de herida está marcada por la remodelación de la matriz extracelular y la diferenciación celular o apoptosis. La composición y estructura de tejido con granulación de matriz extracelular es una función de intervalo de tiempo y distancia entre los bordes de la herida, esto es, en heridas más grandes, la remodelación de la matriz extracelular y maduración de neo-epidermis, fibroplasia y neovascularización comienza desde el borde de la herida mientras la formación de tejido de granulación continúa moviéndose hacia la parte más central de la lesión. Esto hace que la matriz extracelular de los bordes de la herida difiera de la matriz extracelular central en lo que se refiere a enfoques cualitativos y cuantitativos.

40 Los primeros tipos de célula que sufren apoptosis son las células del endotelio, con una reducción en el número de capilares. Después ocurrirá a los miofibroblastos y macrófagos llevando a una reparación de herida más acelular. La matriz extracelular continua modificándose por sí misma, aunque lentamente, a lo largo de los siguientes meses y años.

55 **Algunos factores influyentes en la reparación de herida cutánea**

Muchos factores, tanto locales como sistémicos, pueden influenciar en el proceso de curación de herida en los tejidos creando resultados desfavorables, tales como cicatrices hipertróficas o queloides o incluso úlceras crónicas, así como úlceras en las piernas, úlceras por presión y males perforantes plantares.

60 Es bien conocido, por ejemplo, que debido a la riqueza de los anexos cutáneos, las lesiones faciales se repararán más rápido que las lesiones en los pies. Las bajas temperaturas o las deficiencias en el flujo sanguíneo también pueden comprometer el proceso de reparación.

65 Además, otros factores locales como anoxia, pH anormal, necrosis, infección, hematoma y cuerpos extraños pueden comprometer a la reparación del tejido. La hipoxia favorece la migración de tejido y angiogénesis mientras

compromete a la proliferación celular, síntesis de colágeno y resistencia contra bacterias.

En heridas donde la reparación se desarrolla naturalmente hay un equilibrio entre las expresiones de MPsM e ITMPs; por otro lado, en lesiones ulceradas crónicas, como úlceras de pierna, hay una creciente evidencia de un aumento local de proteólisis. Hart et al.<sup>13</sup> subraya que la acción destructiva de estos altos niveles de proteasa puede ser el factor comprometedor para la curación de heridas en úlceras crónicas. La excesiva actividad de proteinasa parece privar a las heridas de tener una matriz inicial que pueda funcionar como una indicación a la migración celular y marco para el almacenamiento de matriz y mantenimiento del factor de crecimiento, elementos claves implicados en la disposición del proceso de realización de nuevo tejido. Un alto nivel de actividad de proteasas puede incluso causar daño a las proteínas de la superficie celular como los receptores de factores del crecimiento y receptores de integrinas, dañarlos lo suficiente para crear un impacto en la actividad de todas las células que participan en el proceso de reparación de tejidos.

La infección es una causa importante de retraso de reparación. Aunque casi todas las heridas cutáneas están contaminadas por la flora existente, los organismos patógenicos necesitan representar un valor superior a 100.000 bacterias por gramo de marca de tejido para que ocurra una infección clínica. Si la colonización bacteriana se evalúa como crítica, puede provocar una etapa inflamatoria más larga de lo deseado y de este modo comprometer a la reparación y si es así, debería tratarse con antisépticos tópicos.

En programas optimizados de reparación de heridas, también se debería drenar cualquier hematoma y evitar fármacos que favorezcan su formación, como agentes anti-coagulantes y anti-plaquetas. Los cuerpos extraños representan un favorezcan para la adherencia bacteriana, reduciendo la tensión de oxígeno y el pH de la herida, por lo que deben.

En lo relativo a factores sistémicos, tanto las características nutricionales como la calidad de vida (tabaco, abuso de alcohol), el uso de algunos fármacos (como corticosteroides) o enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus, pueden comprometer al progreso del proceso de reparación de herida. Los pacientes de tercera edad muestran una reducción en su síntesis de proteínas, retraso en la migración linfocitaria y una persistente etapa inflamatoria, además de estar sujetos a riesgos de malnutrición, enfermedades simultáneas y uso de medicamentos.

El fluido observado en úlceras crónicas, como úlceras por presión, úlceras por estasis venosa y pie diabético, inhibe la proliferación celular, principalmente de fibroblastos. Este fluido es rico en factor de necrosis tumoral (FNT  $\alpha$ ). Se supone que las sustancias capaces de reducir el nivel de esta citoquina, tal como nitrato de cerio, pueden modular de manera positiva la reparación de úlceras crónicas.

Por último, aparte de lo que se enseñó en el pasado, en el presente existe una clara evidencia de que una herida seca no se curará tan bien como una tratada sobre un ambiente húmedo. Los beneficios del ambiente húmedo incluyen la promoción de re-epitelización, reparación de dermis y angiogénesis. La medicina tópica y los vendajes oclusivos proporcionan un ambiente húmedo que ayuda a la reparación de heridas.

### Colágeno

Los colágenos son glicoproteínas de matriz extracelular compuestas por tres cadenas y que forman una hélice triple a lo largo de parte de su secuencia primaria. Hay 18 tipos de colágeno asignados, de I a XVIII de acuerdo con los datos descubiertos.

La mayoría de los estudios hechos sobre el contenido de colágeno encontrado en la reparación de heridas y tejido con granulación artificialmente inducido (esponjas implantadas) han examinado colágenos de tipo I y III, ya que estos dos tipos de colágeno se han caracterizado durante algún tiempo y sus estructura supramoleculares están claramente establecidas.

Las moléculas de colágeno helicoidales duras agregadas en fardos de fibrillas dan gradualmente al tejido de reparación una mejora en la fuerza tensora y firmeza. Además de funcionar para soportar la estructura para la resistencia del tejido nuevo, el colágeno puede tener un efecto profundo en las células sumergidas en la matriz. Los péptidos derivados de colágeno, por ejemplo, funcionan como quimiotácticos para fibroblastos<sup>18</sup> *in vitro* y pueden tener un efecto similar *in vivo*. Además, el colágeno intacto puede cambiar el fenotipo y función de una variedad de células diferentes<sup>19-21</sup>. Estos efectos pueden medirse parcialmente a través de la activación de receptores de integrina para colágeno  $\alpha 1 \beta 1$  y  $\alpha 2 \beta 1$ <sup>22-24</sup>.

La remodelación de colágeno durante el periodo de transición de tejido con granulación para una reparación madura depende de la síntesis continua del colágeno así como del catabolismo del colágeno. La degradación del colágeno en la herida está controlada por una variedad de enzimas de colagenasa de granulocitos, macrófagos, células de epidermis y fibroblastos. Estas actividades están controladas por varios inhibidores similares conocidos como inhibidores de tejido de metaloproteinasas (ITMPs), que después se regulan durante el desarrollo y aparentemente durante la reparación de la herida. Las citoquinas como FCT  $\alpha$ , FCDR  $\alpha$  e IL-1 y la propia matriz extracelular pueden realizar un papel importante en la modulación de colagenasa y expresión *in vivo* de ITMPs.

Las heridas alcanzan solamente aproximadamente el 20 por ciento de su fuerza final en la tercera semana, durante la cual el colágeno fibrilar acumulado relativamente rápido se remodeló sistemáticamente por la contracción de la herida impulsada por los miofibroblastos. De hecho, el alcance gradual en potencia de tensión es menor en relación con el rechazo al nuevo colágeno que la remodelación de colágeno adicional, formación más gruesa de fardos de colágeno y un cambio a vínculos de molécula cruzada. De este modo, el tejido herido no tiene la misma resistencia que la piel no herida. En su máxima producción de resistencia, una cicatriz tendrá el máximo de 70 por ciento de la potencia de la piel intacta<sup>25</sup>.

Hart et al.<sup>13</sup> demostró que los vendajes hechos de colágeno son capaces de absorber una amplia variedad de factores presentes en úlceras crónicas y capaces de hacer que el proceso de curación sea más difícil, como proteasas, radicales libres e iones férricos. Además de eso, también se han presentado vendajes hechos de colágeno capaces de unirse entre sí y proteger factores del crecimiento como FCDR, manteniendo su actividad biológica y haciendo que el ambiente sea más favorable para la reparación cutánea.

En úlceras, el colágeno aplicado funcionará como un hemostático, quimiotáctico y como una matriz para la migración celular. Además, puede unirse e inactivar la metaloproteinasa de matriz presente en exceso en úlceras crónicas, y en esas condiciones, perjudiciales para el proceso de reparación de tejido. Por otro lado, los factores de crecimiento se mantendrán en contacto con la cama de herida y se protegerán de la acción de proteasas. El hecho de que sea bio-compatibile es otro punto positivo más que favorece el uso de la matriz de colágeno.

### **Sal de cerio**

El metal cerio tiene una potente acción anti-microbiana y presenta baja toxicidad hacia células de mamífero<sup>26</sup>. Burkes & McCleskey<sup>27</sup> han demostrado que las sales de cerio son tóxicas *in vitro* para bacterias y hongos. En 39 especies de bacterias estudiadas, el nitrato de cerio inhibió el crecimiento en concentraciones en el orden de 0,0004M<sup>27</sup>. Aunque los niveles bioquímicos en los que el cerio ejerce sus efectos bacteriostáticos son aún desconocidos, las posibilidades son muchas. Se ha presentado un cambio en la carga negativa de las paredes celulares de la bacteria, lo que lleva a la migración y aglutinación de microorganismos<sup>28</sup>. El lantánido también responde al ácido nucleico y hace complejos insolubles<sup>28</sup>.

Se ha demostrado que las quemaduras humanas cuando se pusieron en contacto con sales de cerio durante semanas fueron colonizadas con menos frecuencia por la bacteria Gram negativa<sup>26</sup>. Fox et al. (1977)<sup>29</sup> presentó la asociación de nitrato de cerio y sulfadiazina de plata dando como resultado un aumento en la eficacia clínica para pacientes con quemaduras severas. Las observaciones han confirmado que el cerio tópico volvió al fallo de linfocito T común en quemaduras. Este efecto beneficioso se relaciona con el vínculo de cerio a un complejo de lipoproteína (CLP) existente en la lesión de quemadura<sup>30</sup>.

El factor de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ ) es la citoquina inflamatoria más poderosa. Es bien conocido que la excesiva liberación de citoquinas tiene una acción perjudicial sobre la función inmunológica. Deveci et al.<sup>31</sup> demostró que el tratamiento de lesiones con nitrato de cerio (NC) dio como resultado un aumento de interleuquina-6 y una reducción de FNT- $\alpha$ , limitando la extensión de la reacción inflamatoria. Hay entonces evidencias de que este metal es útil en el tratamiento de lesiones crónicas, por la presencia no organizada de mediadores de la respuesta inflamatoria, como interleuquina y FNT<sup>14,31</sup>.

En el contexto de úlceras crónicas y quemaduras, las ventajas de añadir nitrato de cerio al vendaje son: acción antimicrobiana, acción inmunomoduladora, acción antiinflamatoria al reducir los niveles de FNT- $\alpha$ .

### **Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a la obtención de una matriz de proliferación celular, particularmente en forma de composición no liofilizada o liofilizada (vendaje), así como sus aplicaciones clínicas, que generalmente corresponden al tratamiento dado a lesiones caracterizadas por la pérdida de integridad cutánea, incluyendo úlceras mucocutáneas de diferentes etiologías, actuando como hemostático, curación tópica, agente antimicrobiano y/o agente inmunomodulador.

Lo más destacada de la composición o vendaje de la presente invención es la asociación de cerio, un metal de la serie de lantánidos, con una matriz de colágeno.

### **Descripción de la invención**

La invención se refiere a la producción de una matriz de proliferación celular, particularmente en forma de composición no liofilizada o liofilizada (vendaje), que comprende colágeno bovino en asociación con una sal de cerio, opcionalmente, un alginato, con propiedades hemostáticas, reparadoras de herida, antimicrobianas e inmunomoduladoras, capaces de absorber el exceso de exudado, manteniendo el ambiente húmedo y, al mismo tiempo, previniendo la maceración de la lesión. Su acción terapéutica está relacionada con el tratamiento de la infección y la colonización de la herida, como resultado de su amplio espectro de acción microbiana.

Las propiedades de la curación de heridas de la composición o vendaje de la presente invención proceden de la acción del colágeno como un soporte estructural y la facilitación de la migración celular además de la realización de un papel protector para el colágeno recién formado en un ambiente rico en colagenasa, común en úlceras crónicas. Además, la presencia de toxinas en piel afectada por quemaduras, como CLP (complejo de lipoproteína), y la de citoquinas inflamatorias producidas principalmente en el ambiente de úlceras crónicas, como Factor-Alfa de necrosis tumoral, pueden perpetuar la reacción inflamatoria, y pueden modularse por la presencia de metal cerio. La conjugación de reparación de herida y las acciones antimicrobianas e inmunomoduladoras hará que el vendaje de la presente invención sea un agente terapéutico eficiente para quemaduras y heridas de diferentes etiologías, tales como úlceras por estasis venosa, úlceras por presión, úlceras de la piel plantar, heridas y quemaduras quirúrgicas complicadas.

La composición de la presente invención, en su forma no liofilizada, tiene la apariencia de un gel opaco y puede liofilizarse como un vendaje de varios tamaños. El proceso usado para preparar tal vendaje de acuerdo con la presente invención comprende la disolución de la sal de cerio, particularmente nitrato de cerio, en un transportador dermatológicamente aceptable, preferentemente agua, añadiendo la solución de sal de cerio al colágeno y homogenizándolo. En una realización preferente, la mezcla obtenida puede homogenizarse con una dispersión de alginato en un emoliente, preferentemente glicol de propileno, hasta que se convierta en una masa uniforme. Después, la masa resultante se moldea en patrones específicos de acuerdo con los formatos deseados y posteriormente se deshidrata por congelación (liofiliza). Después de llevarse a cabo la deshidratación por congelación (liofilización) mediante técnicas conocidas en la técnica, el producto presenta un aspecto esponjoso, similar a una estructura de fibra. El producto final puede después esterilizarse mediante sistemas de radiación gamma, esterilización con óxido de etileno o haz de electrones.

#### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar lesión cutánea que comprende una sal de cerio sobre una matriz de colágeno y un transportador dermatológicamente aceptable.

Preferentemente, la sal de cerio usada es el nitrato de cerio, en particular nitrato de cerio hexahidratado, y el colágeno usado es colágeno bovino tipo I.

La sal de cerio puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad que oscila entre 0,1% y 5% por peso y el colágeno puede estar en forma de gel variando de 1% a 95% por peso, en base al peso total de la composición. Preferentemente, la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,4% a 2,2% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 73% a 75% por peso, en base al peso total de la composición.

En una realización preferente de la invención, la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,4% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 75% por peso, en base al peso total de la composición.

En otra realización preferente de la invención, la sal de cerio está presente en una cantidad de 2,2% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 73% por peso, en base al peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la presente invención puede también incluir un agente suspensor. Preferentemente, este agente suspensor es un alginato, que puede elegirse de alginato de sodio y alginato de calcio. El agente de suspensión puede estar presente en una cantidad que oscila entre 0,1% y 20% por peso, en base al peso total de la composición, preferentemente de 0,1% a 15% por peso, particularmente 10% por peso.

El transportador dermatológicamente aceptable usado en la composición de la presente invención es preferentemente agua.

La composición farmacéutica de la presente invención puede también comprender un emoliente, preferentemente glicol de propileno, que puede estar presente en una cantidad de 1% a 20% por peso, en base al peso total de la composición, preferentemente de 5% a 15% por peso, particularmente 10% por peso.

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en aplicaciones tópicas en una variedad de tipos de lesión, tales como lesiones cutáneas implicando la liberación de toxinas relacionadas con proteínas microbianas en organismos humano o animales, o aquellas llamadas PCT (proteínas de choque térmico); quemaduras que implican la formación de toxina de piel quemada o CLP; lesiones cutáneas crónicamente ulceradas, en las que hay una sobreproducción de proteinasa; lesiones cutáneas de difícil resolución, en las que se necesita un control de sobreproducción de exudado; y lesiones cutáneas críticamente infectadas o colonizadas.

La presente invención también se refiere a una composición intermedia para preparar un vendaje para tratar una lesión cutánea, tal como una composición que comprende una sal de cerio sobre una matriz de colágeno y un transportador dermatológicamente aceptable.

Preferentemente, la sal de cerio usada es el nitrato de cerio, en particular nitrato de cerio hexahidratado, y el

colágeno usado es colágeno bovino tipo I.

5 La sal de cerio puede estar presente en la composición intermedia en una cantidad que oscila entre 0,001% y 5% por peso y el colágeno puede estar en forma de gel variando de 1% a 95% por peso, en base al peso total de la composición.

En una realización preferente de la invención, la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,014% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 75% por peso, en base al peso total de la composición.

10 En otra realización preferente de la invención, la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,075% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 73% por peso, en base al peso total de la composición.

15 La composición intermedia de la presente invención puede también incluir un agente suspensor. Preferentemente, este agente suspensor es un alginato, que puede elegirse de alginato de sodio y alginato de calcio. El agente de suspensión puede estar presente en una cantidad que oscila entre 0,1% y 20% por peso, en base al peso total de la composición, preferentemente de 0,1% a 15% por peso, particularmente 0,35% por peso.

20 El transportador dermatológicamente aceptable usado en la composición intermedia de la presente invención es preferentemente agua.

La composición intermedia de la presente invención puede también comprender un emoliente, preferentemente glicol de propileno, que puede estar presente en una cantidad de 1% a 20% por peso, en base al peso total de la composición, preferentemente de 5% a 15% por peso, particularmente 10% por peso.

25 La presente invención está también relacionada con un vendaje para tratar una lesión cutánea que comprende una sal de cerio en una matriz de colágeno. Preferentemente, la sal de cerio usada es nitrato de cerio, en particular nitrato de cerio hexahidratado, y el colágeno usado es colágeno bovino tipo I.

30 La sal de cerio puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad que oscila entre 0,1% y 5% por peso, preferentemente entre 0,4% y 2,2% por peso, en base al peso total del vendaje. Preferentemente, la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,4% por peso o en una cantidad de 2,2% por peso.

35 Preferentemente, el vendaje se prepara liofilizando la composición intermedia de la presente invención. Particularmente, el vendaje puede esterilizarse mediante rayos gamma, óxido de etileno o haz de electrones.

Otra realización de la presente invención está relacionada con un proceso para preparar un vendaje para tratar una lesión cutánea, que comprende las etapas de:

- 40 a) proporcionar una composición intermedia como se ha descrito aquí anteriormente; y  
b) liofilizar la composición intermedia de la etapa a), formando así el vendaje para tratar la lesión cutánea.

El proceso comprende además la etapa de esterilizar el vendaje formado en la etapa b) a través de radiación gamma, sistemas de esterilización con óxido de etileno o haz de electrones.

45 La presente invención también se refiere al uso de una sal de cerio asociada con un colágeno en la preparación de una composición farmacéutica, una composición intermedia o un vendaje de acuerdo con.

50 Además, la presente invención también se refiere a un método para tratar lesión cutánea aplicando una composición farmacéutica o un vendaje como aquí se desvela sobre dicha lesión cutánea.

55 La presente invención se caracteriza por la asociación de una sustancia que estimula la reparación (colágeno) con una sustancia antimicrobiana e inmunomoduladora (sal de cerio, particularmente nitrato de cerio), en forma de una composición farmacéutica no liofilizada o liofilizada (vendaje). Otra característica de la presente invención es el desarrollo de una formulación para vendaje que funciona como una matriz de proliferación celular con propiedades hemostáticas, antimicrobianas e inmunomoduladoras, que comprende el colágeno en asociación con una sal de cerio, particularmente nitrato de cerio y opcionalmente un alginato (de sodio o calcio).

#### **Ventajas de la invención en relación con el estado de la técnica**

60 La composición farmacéutica y el vendaje de la presente invención estimulan la reparación de tejido a través de los efectos biológicos del colágeno, que funciona como un soporte estructural y facilita la migración celular además de tener un papel protector del colágeno recién producido en un ambiente rico en colagenasa, común en úlceras crónicas, en asociación con los efectos antimicrobianos e inmunomoduladores de la sal de cerio, descritos por pacientes con quemaduras severas que sufren úlceras crónicas.

65 Preferentemente, puede usarse un agente suspensor en la presente invención. Más preferentemente, el agente



suspensor es un alginato. Particularmente, se usan alginato de sodio o calcio. La presencia del alginato (de sodio o calcio) funciona como un mecanismo de control de humedad de la lesión, absorbiendo el exceso de exudado, evitando de este modo la maceración del borde de la herida y manteniendo el nivel ideal de humedad en la herida.

5 La composición farmacéutica y al vendaje de la presente invención no se adhieren a la cama de la herida, evitando así el trauma durante cambios en el tejido recién formado, y puede recortarse en la forma de la herida. En su rango de aplicaciones, hay indicaciones para heridas de difícil curación, incluso aquellas con niveles críticos de colonización bacteriana o aquellas sobre las que se desarrollan infecciones, por medio del trabajo de la acción antimicrobiana del metal de cerio. Por lo tanto, sus aplicaciones clínicas son: quemaduras, úlceras en piernas  
10 (úlceras por estasis venosa), úlceras de arteria y mezcladas, pie diabético, úlceras por presión, heridas quirúrgicas y de trauma.

15 En comparación con vendaje hidrocoloides, la composición farmacéutica y el vendaje de la presente invención tienen las ventajas de actuar sobre toxinas de proteínas y microbianas o proteínas de PCT y presentan propiedades antimicrobianas y hemostáticas, además de modular lesiones con exceso de proteasas.

20 Hay otros vendajes que contienen colágeno en el mercado, tales como Fibracol<sup>®</sup>, Fibracol Plus<sup>®</sup>, Promogran<sup>®</sup> (estos tres comercializados por Johnson & Johnson), entre otros. Tales vendajes tienen la limitación de no tener una acción antimicrobiana, que puede ser crítico en algunos casos clínicos, como en el caso de úlceras crónicas. Estos tipos de úlceras están generalmente colonizados por bacterias y se conoce que los niveles críticos de colonización son perjudiciales para los procesos de curación de heridas, incluso cuando están desprovistas de infección. Por lo tanto, los procesos que solamente usan colágeno, tendrán su rango de aplicación muy limitado a etapas específicas de reparación de heridas cuando no se pueda detectar señal de infección o colonización crítica bacteriana y deberían sustituirse siempre que sucedan estas situaciones.

25 La composición farmacéutica y el vendaje de la presente invención proporcionan sal de cerio, particularmente nitrato de cerio, y su actividad antimicrobiana, como una asociación con colágeno. La misma sustancia está presente en otra crema antimicrobiana y reparadora de heridas disponible en el mercado, Dermacerium<sup>®</sup>, comercializada por Silvestre Labs (Brasil). La sal de cerio, particularmente nitrato de cerio, tiene la propiedad adicional de inmunomodulación, como ya se ha mencionado.

30 Se eligió la sal de cerio, particularmente nitrato de cerio, como un elemento antimicrobiano presente en el vendaje debido no solamente a sus propiedades inmunomoduladoras, sino al hecho de que ha habido relevantes informes hasta la fecha del desarrollo de resistencia microbiana, incluso después de años de uso. La composición de la presente invención formulada como vendajes es más apropiada que en forma de crema ya que no necesita  
35 sustituirse con frecuencia, reduciendo así los costes y el personal especializado.

El mercado para vendajes para diferentes lesiones se describe en la Tabla 1 más abajo:

40

**Tabla 1**

Tipo de lesión	Incidencias en el mundo (en millones)	Tiempo de curación (Días)	Índice de crecimiento anual del compuesto (ICAC)
Lesiones quirúrgicas	97	14	3,1%
Lesiones traumáticas	1,6	28	1,4%
Laceraciones	19,4	14	1,0%
Quemaduras	9,7	21	1,0%
Lesiones crónicas	26,3	-	7,4%
Carcinomas	0,6	14	3,0%
Melanomas	0,2	14	3,0%
Cánceres complejos de piel	0,2	28	3,0%

60 Fuente: MedMarket Diligence, LLC.

**Mejores modos de realizar la invención**

65 Las realizaciones ilustrativas detalladas de la invención aquí desvelada ejemplifican la invención y actualmente son consideradas las mejores realizaciones para tales fines. Se proporcionan a modo de ilustración y no de limitación de la invención. Se darán varias modificaciones de las mismas para aquellos expertos en la técnica, y tales

modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones que definen la presente invención.

Los mejores modos de realizar la invención son:

- 5 a) Una composición farmacéutica para tratar lesión cutánea que comprende 0,4% por peso de un nitrato de cerio sobre una matriz que comprende 75% por peso de colágeno bovino tipo I y agua, comprendiendo dicha composición 10% por peso de glicol de propileno como emoliente y, opcionalmente, 10% por peso de alginato de calcio o sodio como un agente suspensor;
- 10 b) Una composición farmacéutica para tratar lesión cutánea que comprende 2,2% por peso de un nitrato de cerio sobre una matriz que comprende 73% por peso de colágeno bovino tipo I y agua, comprendiendo dicha composición 10% por peso de glicol de propileno como emoliente y, opcionalmente, 10% por peso de alginato de calcio o sodio como un agente suspensor;
- 15 c) Una composición intermedia para preparar un vendaje para tratar lesión cutánea que comprende 0,014% de un nitrato de cerio sobre una matriz que comprende 75% por peso de colágeno bovino tipo I y agua, comprendiendo dicha composición 10% por peso de glicol de propileno como emoliente y, opcionalmente, 0,35% por peso de alginato de calcio o sodio como un agente suspensor;
- 20 d) Una composición intermedia para preparar un vendaje para tratar lesión cutánea que comprende 0,075% de un nitrato de cerio sobre una matriz que comprende desde 73% por peso de colágeno bovino tipo I y agua, comprendiendo dicha composición 10% por peso de glicol de propileno como emoliente y, opcionalmente, 0,35% por peso de alginato de calcio o sodio como un agente suspensor;
- 25 e) Un vendaje para tratar lesión cutánea que comprende 0,4% o 2,2% por peso de un nitrato de cerio, obtenido de liofilización de las composiciones intermedias de los puntos c) y d) anteriormente;
- f) Un proceso para preparar un vendaje para tratar lesión cutánea, que comprende las etapas de proporcionar una composición intermedia del punto c) o d); liofilizarlo para formar el vendaje; y esterilizarlo a través de radiación gamma, sistemas de esterilización con óxido de etileno o haz de electrones.
- g) Un método para tratar lesión cutánea aplicando la composición farmacéutica de puntos a) y b) anteriormente o el vendaje del punto e) anteriormente sobre la lesión cutánea.

### Ejemplos

30 Las formulaciones 1 a 12 más abajo se prepararon de acuerdo con la presente invención. El proceso usado para preparar tales formulaciones comprende la disolución de sal de cerio, particularmente nitrato de cerio, en un transportador dermatológicamente aceptable, preferentemente agua, añadiendo la solución de sal de cerio al gel de colágeno y homogenizando la mezcla resultante. Para preparar las formulaciones 3-6 y 9-12, la mezcla obtenida se homogenizó con una dispersión de alginato en glicol de propileno, hasta que se convirtió en una masa uniforme.

35 Las formulaciones 1-6 son ejemplos de las composiciones farmacéuticas para tratar lesión cutánea de acuerdo con la presente invención, que comprenden una sal de cerio en una matriz de colágeno y un transportador dermatológicamente aceptable. Se prepararon para usarse como un producto final que contenía nitrato de cerio en una concentración de 0,4% por peso (Formulaciones 1, 3 y 4) y 2,2% por peso (Formulaciones 2, 5 y 6), colágeno bovino tipo 1 en forma de gel y agua como el transportador dermatológicamente aceptable. Se usó glicol de propileno como emoliente. Se usaron alginato de sodio (Formulaciones 3 y 5) y alginato de calcio (Formulaciones 4 y 6) como agente suspensor y absorbente de exudado.

#### Formulación 1:

Materia prima	Concentración preferente (%p/p)	Concentración especial (%p/p)	Propiedades
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	75%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,1% a 5%	0,4%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 2:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	73%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,1% a 5%	2,2%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 3:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	75%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,1% a 5%	0,4%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Alginato de sodio	0,1% a 20%	10%	Agente suspensor, absorbente de exudado
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 4:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	75%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,1% a 5%	0,4%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Alginato de calcio	0,1% a 20%	10%	Agente suspensor, absorbente de exudado
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 5:**

	<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
5	Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	73%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
10	Nitrato de cerio	0,1% a 5%	2,2%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
15	Alginato de sodio	0,1% a 20%	10%	Agente suspensor, absorbente de exudado
	Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
20	Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 6:**

	<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
25	Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	73%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
30	Nitrato de cerio	0,1% a 5%	2,2%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
35	Alginato de calcio	0,1% a 20%	10%	Agente suspensor, absorbente de exudado
40	Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
	Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

45 Las formulaciones 7-12 más abajo son ejemplos de las composiciones farmacéuticas para tratar lesión cutánea de acuerdo con la presente invención, que comprenden una sal de cerio sobre una matriz de colágeno y un transportador dermatológicamente aceptable. Se prepararon para usarse como una composición intermedia que posteriormente se somete a liofilización mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica con el fin de formar un vendaje que contenga nitrato de cerio en una concentración de 0,4% por peso (Formulaciones 7, 9 y 10) y 2,2% por peso (Formulaciones 8, 11 y 12) y colágeno bovino tipo I.

50 Las formulaciones intermedias 7-12 son ejemplos de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, que comprenden una sal de cerio sobre una matriz de colágeno y un transportador dermatológicamente aceptable. Contienen nitrato de cerio en una concentración de 0,014% por peso (Formulaciones 7, 9 y 10) y 0,075% por peso (Formulaciones 8, 11 y 12) y colágeno bovino tipo I en forma de gel y agua como el transportador dermatológicamente aceptable. Se usó glicol de propileno como emoliente. Se usaron alginato de sodio (Formulaciones 9 y 11) y alginato de calcio (Formulaciones 10 y 12) como agente suspensor y absorbente de exudado.

55

**Formulación 7:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	75%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,001% a 5%	0,014%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 8:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	73%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,001% a 5%	0,075%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 9:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	75%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,001% a 5%	0,014%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Alginato de sodio	0,1% a 20%	0,35%	Agente suspensor, absorbente de exudado
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 10:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	75%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,001% a 5%	0,014%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Alginato de calcio	0,1% a 20%	0,35%	Agente suspensor, absorbente de exudado
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 11:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	73%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,001% a 5%	0,075%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Alginato de sodio	0,1% a 20%	0,35%	Agente suspensor, absorbente de exudado
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

**Formulación 12:**

<b>Materia prima</b>	<b>Concentración preferente (%p/p)</b>	<b>Concentración especial (%p/p)</b>	<b>Propiedades</b>
Colágeno bovino tipo I (gel)	1% a 95%	73%	Hemostático, quimiotáctico y matriz para migración celular
Nitrato de cerio	0,001% a 5%	0,075%	Agente antimicrobiano, inmunomodulador, antiinflamatorio (reducción de niveles FNT- $\alpha$ )
Alginato de calcio	0,1% a 20%	0,35%	Agente suspensor, absorbente de exudado
Glicol de propileno	1% a 20%	10%	Emoliente
Agua	Cantidad suficiente hasta 100%		Transportador

De este modo, como se ha mencionado anteriormente, las formulaciones intermedias 7, 9 y 10 se liofilizan para

formar un vendaje que contiene nitrato de cerio en una concentración de 0,4% por peso y colágeno bovino tipo I, y las formulaciones intermedias 8, 11 y 12 se liofilizan para formar un vendaje que contiene nitrato de cerio en una concentración de 2,2% por peso y colágeno bovino.

5 Después de la liofilización, el vendaje presenta un aspecto esponjoso, similar a una estructura de fibra. Entonces el vendaje resultante se esteriliza a través de radiación gamma, sistemas de esterilización con óxido de etileno o haz de electrones.

10 Todas las etapas del proceso para preparar la presente invención se adaptan a los procedimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control como lo requieren las agencias reguladoras nacionales e internacionales.

15 Los ejemplos mostrados anteriormente son preferentes e ilustran variaciones de la presente invención y no deberían interpretarse como limitaciones para la misma. En este aspecto, debería entenderse que el alcance de la presente invención comprende la posibilidad de otras variaciones de la composición, estando limitadas solamente por el contexto de las reivindicaciones aquí incorporadas, incluyendo posibles equivalentes de las mismas.

### **Test de evaluación bacteriostática**

20 La evaluación bacteriostática del producto de la presente invención se realizó de acuerdo con el "Manual de Saneantes do Instituto Nacional de Controle de Qualide em Saúde – Sección 8- B: Métodos para Avaliação da Atividade Inibitória de Preparações Líquida, Cremosa e Sólida – Método da Placa de Ágar" – Enero 1992, para los siguientes microorganismos: Staphylococcus aureus ATCC 6538 y Salmonella choleraesuis ATCC 10708. El resultado del test probó la acción bacteriostática del producto después de una clara zona de inhibición formada alrededor de la muestra.

### **Referencias bibliográficas**

- 1 - Sipos, P, Györi H, Hagymási K, Ondrejka P, Blázovics A: Métodos especiales de curación de heridas usados en el antiguo Egipto y el contexto mitológico. World Journal of Surgery 2004, 28: 211-216.
- 30 2 – Madelbaum SH, Di Santis EP, Madelbaum MHS: Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – parte I. Anais Bras Dermatologia 2003, 78(4): 393-408.
- 3 – Odland G: La estructura fina de la interrelación de células en la epidermis humana. J Biophys Biochem Cytol 1958, 4:529.
- 35 4 – Choucair M, Phillips TJ. Vendajes, en: Freedberg, IM eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edición internacional. Mc Graw Hill, 1999: 2954-1958.
- 5 – Winter GD: Formación de una costra y el índice de epitelización de heridas superficiales en la piel del cerdo doméstico joven. Nature 1962, 193:293.
- 6 – Hinman CD et al: Efecto de exposición al aire y oclusión en heridas cutáneas humanas experimentales. Nature 1963, 200:377.
- 40 7 – Fitzpatrick Clark RAF: Mecanismos de Reparación de Heridas Cutáneas, en: Freedberg, IM eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edición internacional. Mc Graw Hill, 1999: 2954-1958.
- 8 – Dadalti P e Nefá-Pinto : Fisiologia da Reparação tecidual e suas implicações terapêuticas in: Azulay & Azulay: Dermatologia Cuarta Edición. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ:
- 9 – Hughes MA. La Ciencia de la curación de heridas, en: The Oxford European Wound Healing Course Handbook. Positif Press, 2002: 11-19.
- 45 10 – Dadalti-Granja P: Úlceras de estase venose: Fatores pognósticos e estudo piloto do uso de epiderme cultivada em derme acelular. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro, 2004.
- 11 – Karukonda SRK, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GC, Millikan LE. Los efectos de fármacos en la curación de heridas, parte I. Journal of Dermatol 2000, 39: 250-7.
- 50 12 - Karukonda SRK, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GC, Millikan LE. Los efectos de fármacos en la curación de heridas, parte II. Journal of Dermatol 2000, 39: 321-333.
- 13 – Hart J, Silcock D, Gunnigle S, Cullen B, Light ND, Watt PW: El papel de celulosa/colágeno regenerado oxidado en la reparación de heridas: efectos in vitro en biología de fibroblastos e in vivo en un modelo de curación comprometida. The Int Journal of Bioch & Cell Biology 2002 (34): 1557-1570.
- 55 14 – Mendez MV, Raffetto JD et al: La capacidad proliferativa de fibroblastos cutáneos neonatales se reduce después de la exposición a fluido ulceroso venoso: un mecanismo potencial para senescencia en úlcera venosa. J. Vasc Surgery 1999, 30,4: 134-142.
- 15 – Vu TH, Werb Z. Metaloproteinasas de matriz: efectores de desarrollo y fisiología normal. Genes & Development 2000, 14:2123-2133.
- 60 16 – Steffensen B, Häkkinen L, Larjava H. Hechos proteolíticos de curación de heridas – interacciones coordinadas entre metaloproteinasas de matriz (MPsM), integrinas y moléculas de matriz extracelular. Crit Rev Oral Biol Med 2001, 12(5): 373-398.
- 17 – Armstrong DG, Jude EB. El papel de metaloproteinasas de matriz en curación de heridas. J Am Podiatr Med Assoc. 2002, 92 (1):
- 65 18 – Postlethwaite AE et al: Atracción quimiotáctica de fibroblasto humano a colágenos de tipo I, II y III y péptidos derivados de colágeno. Proc Natl Acad Sci USA 1978 75:871.

- 19 – Damsky CH, Werb Z: Transducción de señal por receptores de integrina para matriz extracelular: Procesamiento cooperativo de información extracelular. *Curr. Opin Cell Biol* 1992 4:772.
- 20 – Xu J, Clark RAF: la matriz extracelular altera la regulación de FCDR de integrinas de fibroblasto. *J Cell Biol* 1996, 132:239.
- 5 21 – Lin CQ, Bissell MJ: Regulación multifacética de diferenciación celular por matriz extracelular. *FASEB J* 1993, 7:737.
- 22 – Wayner EA, Carter WG: Identificación de múltiples receptores de adhesión celular para colágeno y fibronectina en células de fibrosarcoma humano que poseen subunidades únicas y comunes. *J Cell Biol* 1989 105:1873.
- 10 23 – Staatz WD et al: El complejo de glicoproteína de membrana la-IIa (VLA-2) media la adhesión +- dependiente de Mg 2 de plaquetas a colágeno. *J Cell Biol* 1989, 108:1917.
- 24 – Ignatius MJ et al: Clonación molecular del índice de integrina  $\alpha$  1-subunidad: receptor A para laminina y colágeno. *J Cell Biol* 1990, 111:709.
- 15 25 – Levenson SM et al: La curación de heridas cutáneas en ratas. *Ann Surg* 1965, 161-293.
- 26 – Monato L El uso de nitrato de cerio – sulfadiazina de plata tópico en lesiones graves de quemaduras. 1983; *Panminerva Medica* – v. 25: 151-(falta texto)
- 27 – Burkes S & McCleskey Cs. La actividad bacteriostática de cerio, lantano y talio. *J Bacteriology* 1947. 54: 417-425.
- 20 28 – Monafó WW, Tandon SN, Ayvazian VH, Tuchshmidt J. Skinner AM, Deitz F. Nitrato de Cerio: un Nuevo antiséptico tópico para quemaduras extensas.
- 29 – Fox CL, Monafó WW, Ayvazian et al. Quimioterapia tópica para quemaduras usando sales de cerio y sulfadiazina de plata. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1977; 144-668.
- 30 – Allgower M., Schoenenberger G. A., Sparkes B. G. Quemar el órgano immune más grande. *Burns*, 1995, 21, 7: 7-47.
- 25 31 – Deveci et al: Efectos de baño con nitrato de cerio y extirpación rápida de herida de quemadura en niveles II-6 y FNT  $\alpha$  en ratas quemadas. *Burns* 2000, 26:41-5.



**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Composición farmacéutica para tratar una lesión cutánea, caracterizada por comprender una sal de cerio sobre una matriz de colágeno y un transportador dermatológicamente aceptable.
- 2.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la sal de cerio es nitrato de cerio, preferentemente nitrato de cerio hexahidratado.
- 10 **3.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el colágeno usado es colágeno bovino tipo I.
- 4.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,1% a 5% por peso, preferentemente de 0,4% a 2,2% por peso, y el colágeno está presente en forma de gel en una cantidad de 1% a 95% por peso, preferentemente de 73% a 75% por peso, en base al peso total de la composición.
- 15 **5.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,4% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 75% por peso.
- 20 **6.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 2,2% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 73% por peso.
- 7.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque además comprende un agente suspensor.
- 25 **8.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el agente suspensor es un alginato, preferentemente seleccionado de alginato de sodio y alginato de calcio.
- 9.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque el agente suspensor está presente en una cantidad de 0,1% a 20% por peso, preferentemente de 0,1% a 15% por peso, más preferentemente 10% por peso, en base al peso total de la composición.
- 30 **10.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el transportador dermatológicamente aceptable es agua.
- 35 **11.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 1 a 10, caracterizada porque además comprende un emoliente.
- 12.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque el emoliente es glicol de propileno.
- 40 **13.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, caracterizada porque el emoliente está presente en una cantidad de 1% a 20% por peso, preferentemente de 5% a 15% por peso, más preferentemente 10% por peso, en base al peso total de la composición.
- 45 **14.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en aplicación tópica en lesiones cutáneas que implica la liberación, en organismos humanos o animales, de una toxina relacionada con proteínas microbianas o proteínas de choque térmico (PCT); en quemaduras que implican la formación de toxina de piel quemada o complejo de lipoproteína (CLP); en lesiones cutáneas crónicamente ulceradas en las que hay una sobreproducción de proteinasa; y en lesiones cutáneas críticamente infectadas o colonizadas.
- 50 **15.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para su uso en aplicación tópica en lesiones cutáneas de difícil resolución, en las que se requiere el control de sobreproducción de exudado.
- 55 **16.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en aplicación tópica en lesiones seleccionadas de úlceras por estasis venosa, úlceras por presión, males perforantes plantares y heridas y quemaduras quirúrgicas complejas.
- 60 **17.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para preparar un vendaje para tratar una lesión cutánea.
- 65 **18.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 17, caracterizada porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,001% a 5% por peso y el colágeno está presente en forma de gel en una cantidad de 5% a 95% por peso, en base al peso total de la composición.

19. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,014% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 75% por peso.
- 5 20. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,075% por peso y el gel de colágeno está presente en una cantidad de 73% por peso.
21. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 caracterizada porque además comprende un agente suspensor.
- 10 22. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada porque el agente suspensor es un alginato, preferentemente seleccionado de alginato de sodio y alginato de calcio.
- 15 23. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, caracterizada porque el agente suspensor está presente en una cantidad de 0,1% a 20% por peso, preferentemente de 0,1% a 15% por peso, más preferentemente 0,35% por peso, en base al peso total de la composición.
- 20 24. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, caracterizada porque el transportador dermatológicamente aceptable es agua.
- 25 25. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 17 a 24, caracterizada porque además comprende un emoliente.
26. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizada porque el emoliente es glicol de propileno.
27. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26, caracterizada porque el emoliente está presente en una cantidad de 1% a 20% por peso, preferentemente de 5% a 15% por peso, más preferentemente 10% por peso, en base al peso total de la composición.
- 30 28. Vendaje para tratar una lesión cutánea, caracterizado por prepararse liofilizando la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27.
- 35 29. Vendaje de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque la sal de cerio es nitrato de cerio, preferentemente nitrato de cerio hexahidratado.
- 40 30. Vendaje de acuerdo con la reivindicación 28 ó 29, caracterizado porque el colágeno usado es colágeno bovino tipo I.
- 45 31. Vendaje de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,1% a 5% por peso, preferentemente de 0,4% a 2,2% por peso, en base al peso total del vendaje.
- 50 32. Vendaje de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 0,4% por peso.
- 55 33. Vendaje de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado porque la sal de cerio está presente en una cantidad de 2,2% por peso.
- 60 34. Vendaje de acuerdo con una cualquier de las reivindicaciones 28 a 33, caracterizado por esterilizarse a través de radiación gamma o sistemas de esterilización con óxido de etileno o haz de electrones.
35. Proceso para preparar un vendaje, caracterizado por comprender las etapas de: a) proporcionar una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27; y b) liofilizar la composición de la etapa a), formando así un vendaje de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35.
36. Proceso de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizado porque además comprende la etapa de esterilizar el vendaje formado en la etapa b) a través de radiación gamma o sistemas de esterilización con óxido de etileno o haz de electrones.
37. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o un vendaje de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 34, para su uso en el tratamiento de una lesión cutánea, donde dicha composición o vendaje se aplica sobre dicha lesión cutánea.