

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 672**

51 Int. Cl.:

A61K 38/39 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2010 E 10193408 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2460531**

54 Título: **Colágeno para su uso en el tratamiento de enfermedades cutáneas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2014

73 Titular/es:

**MEDSKIN SOLUTIONS DR. SUWELACK AG
(100.0%)
Josef-Suwelack-Strasse
48727 Billerbeck, DE**

72 Inventor/es:

**KASSNER, ANJA.;
TRAUTMANN, MARTIN. y
GÜTT, SABINE.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 492 672 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

Colágeno para su uso en el tratamiento de enfermedades cutáneas.

5 **Introducción:**

La presente invención se refiere a colágeno animal para su uso en el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias y degenerativas y lesiones cutáneas asociadas a esto, tales como, en particular, en el tratamiento de psoriasis, dermatitis, neurodermitis, rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón), eccemas cutáneos y queratosis actínica. En particular, la invención se refiere a colágeno liofilizado en forma de apósitos estratificados, láminas, almohadillas o máscaras para el uso que se ha mencionado anteriormente.

Antecedentes:

15 El colágeno es una proteína biodegradable, biocompatible, que se usa ampliamente en aplicación médica, por ejemplo, como agente cicatrizante, material de soporte en apósitos para heridas o como hemostático.

También está extendido en la cosmética el uso de colágeno, por ejemplo, como principio activo o coadyuvante regulador de la humedad o como material de soporte para apósitos cosméticos.

20 En particular en caso del uso cosmético o terapéutico de colágeno como material de soporte en la aplicación tópica o dérmica se incluyen, por norma general, en tales materiales de soporte principios activos, nutrientes y/o agentes para el cuidado cosméticos o farmacéuticos para la aplicación o introducción en las áreas a tratar de la piel. Tales materiales de soporte dotados de principios activos se denominan habitualmente formulaciones de suministro de fármacos, de las cuales se liberan los principios o las sustancias activas introducidos sobre la región tratada de la piel y, por ello, causan un efecto de cuidado o curativo en el sentido de un tratamiento de cuidado cosmético o un tratamiento terapéutico.

30 Sorprendentemente se halló que, además, el propio colágeno animal posee un efecto ventajoso en el tratamiento médico de la piel, especialmente en el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias, enfermedades cutáneas degenerativas así como las lesiones cutáneas que esto conlleva. Particularmente se mostró el efecto ventajoso en el tratamiento de enfermedades cutáneas del grupo de la psoriasis, dermatitis, neurodermitis, rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón), eccemas cutáneos y queratosis actínica. Además se halló que en particular el uso de colágeno en forma de apósitos, láminas o máscaras liofilizadas que para la aplicación se rehidratan o humedecen con una solución de activador adecuada, es adecuado para el tratamiento en las indicaciones médicas que se han mencionado anteriormente.

Estado de la técnica

40 Habitualmente, las enfermedades cutáneas que se han mencionado anteriormente se tratan mediante aplicación de principios activos farmacéuticos tales como, en particular, cortisona, analgésicos, antihistamínicos, neurolépticos entre otras cosas en forma de pomadas, cremas, geles, lociones o tinturas de agitación. También está extendido el tratamiento mediante baños, compresas húmedas con grasa o embebidas en té negro o la denominada aplicación PUVA (psoraleno más UV-A), una terapia de combinación de extracto de psoraleno y luz UV. Además es conocido, por ejemplo, por el documento WO 2007/076852 A1 o US 6.830.758 B2 cómo tratar enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis o eccemas mediante vendajes o cubiertas con parches oclusivos o semioclusivos autoadhesivos.

50 La desventaja de tales métodos convencionales de tratamiento mediante principios activos farmacéuticos radica, en particular, en los efectos secundarios la mayoría de las veces considerables que conllevan frecuentemente también lesiones permanentes a largo plazo. Las aplicaciones conocidas de baños, compresas o PUVA se tienen que clasificar como desventajosas en el sentido de que conllevan la mayoría de las veces solamente éxitos muy reducidos de tratamiento y, dado el caso, resultan muy complejos en la aplicación (baños, PUVA). La desventaja de los vendajes o cubiertas con parches oclusivos o semioclusivos autoadhesivos conocidos, por ejemplo, según el documento WO 2007/076852 A1 o US 6.830.758 B2 se tiene que ver en particular en que los mismos por norma general se producen a partir de materiales sintéticos de matriz o contienen adhesivos sintéticos, por ejemplo, a base de poliacrilatos. Tales matrices poliméricas sintéticas y materiales adhesivos sintéticos frecuentemente son críticos en relación con la compatibilidad biológica. Además, tales coberturas por norma general se tienen que aplicar a lo largo de un periodo de tiempo de varias horas, al menos una hora, y la mayoría de las veces no muestran efectos útiles hasta después de varios días de aplicación regular. Además, tales coberturas la mayoría de las veces se dotan de principios activos y, por tanto, se usan principalmente como material de soporte para la aplicación de los principios activos sobre las áreas afectadas de la piel.

65 Particularmente en relación con tales coberturas oclusivas o semioclusivas autoadhesivas, las preparaciones de colágeno liofilizadas de acuerdo con la invención en forma de almohadillas, apósitos o máscaras estratificadas son ventajosas en el tratamiento de enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis, neurodermitis, rosácea,

urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón), eccemas cutáneos y queratosis actínica, ya que las mismas por un lado están compuestas de un material biológico altamente compatible y, además, muestran incluso después de un tiempo de aplicación claramente más corto y, por norma general, ya directamente en el primer tratamiento, un efecto al mitigar claramente los correspondientes síntomas de las enfermedades cutáneas.

Por el documento US 2003/032601 es conocido un método para el aislamiento de colágeno de esponjas marinas para la preparación de nano- y micropartículas de colágeno de esponja así como su uso en formulaciones semisólidas o líquidas farmacéuticas habituales, tales como cremas o geles, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dependientes de ciclooxigenasa, enfermedades cutáneas degenerativas o lesiones cutáneas, por ejemplo, eritema después de radiación UV y lesiones así como de psoriasis o dermatitis. Además, allí se desvela que las partículas de colágeno de esponja en forma de nanopartículas, que pueden estar presentes también en forma liofilizada, actúan como inhibidores de ciclooxigenasa y poseen un efecto antiinflamatorio, especialmente en enfermedades inflamatorias dependientes de ciclooxigenasa, así como un efecto antioxidante. Un correspondiente efecto para el colágeno en general y, por tanto, en particular también para el colágeno animal, aquí no se describe, más bien se menciona explícitamente como desventajoso el colágeno animal. Tampoco se describen formas de aplicación del colágeno de esponja marina en forma de apósitos, almohadillas o formas de aplicación sólidas estratificadas similares. Tales formas de aplicación sólidas estratificadas de colágeno se caracterizan, frente a las formulaciones semisólidas, líquidas o en forma de crema, gel o loción, que contienen nanopartículas de colágeno de esponja prácticamente como constituyente de principio activo, por que el colágeno se puede aplicar como sustancia activa altamente concentrado, prácticamente con elevada pureza.

Además existe un extenso estado de la técnica en relación con agentes de tratamiento cutáneo cosméticos o farmacéuticos, en los que el colágeno se emplea como un posible material de soporte sin que para el mismo se describa un efecto en concreto en las indicaciones de acuerdo con la invención, o el colágeno se menciona como uno de numerosos principios activos o coadyuvantes posibles en formulaciones de tratamiento cutáneo cosméticas o farmacéuticas, de nuevo sin desvelar concretamente para el mismo un efecto ventajoso en una de las indicaciones de acuerdo con la invención. Por ejemplo, las preparaciones de parches semioclusivos descritas en el documento que se ha mencionado anteriormente WO 2007/076852 pueden contener también coadyuvantes para rehidratar y cuidar que comprenden, entre otras cosas, extractos vegetales y animales y aceites tales como, por ejemplo, colágeno. Un efecto particular del propio colágeno, en particular en forma de apósitos liofilizados, especialmente en el tratamiento de piel irritada y enfermedades cutáneas de acuerdo con la presente invención, tampoco resulta a partir de esto.

Del ámbito de las matrices de colágeno estratificadas para el uso en el tratamiento de la piel son conocidas por el documento DE 4028622 A1 esponjas de colágeno cosméticas, por ejemplo, en forma de máscaras faciales, que por dotación con principios activos adecuados se pueden usar como sistemas de suministro de fármaco. Con ello también aquí se desvela únicamente colágeno como material de soporte sin efecto concreto en una de las indicaciones de acuerdo con la invención. Los materiales de colágeno descritos allí se comercializan también con la denominación Matricol® (MATRICOL®) para el uso en el tratamiento cosmético. A este respecto, el efecto ventajoso de MATRICOL® se basa en la relajación de piel irritada, efecto calmante en la piel, una rápida disminución de enrojecimientos así como un respaldo de la capacidad de regeneración de la piel. Habitualmente, tales matrices de Matricol® se caracterizan por una parte de colágeno de > 90 % en peso.

El documento WO 09/1 15216 A1 describe el uso de extracto de baobab para el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias o alérgicas así como de piel seca y dañada, por ejemplo, a causa de neurodermitis, prurito, psoriasis y similares, pudiéndose aplicar en una forma de realización los extractos de principio activo de acuerdo con la invención mediante matrices de colágeno estratificadas liofilizadas. Sin embargo, también aquí se desvelan las matrices de colágeno exclusivamente como materiales de soporte sin indicación concreta a un efecto positivo propio en el tratamiento de las indicaciones reivindicadas.

El objeto del documento DE 102004002990 A1 son almohadillas de suministro de fármaco de redes de fibras nanoestructuradas, en particular de celulosa sintetizada por bacterias, que causan un gran efecto refrescante y que, además, son adecuadas para la aplicación de principios activos, estando indicado en el grupo de los posibles principios activos, entre otras cosas, también el colágeno soluble. Además se describe el uso de las almohadillas de acuerdo con la invención para el tratamiento tópico de lesiones, lesiones tisulares dolorosas así como de neurodermitis o eccemas, relacionándose sin embargo los efectos positivos en estas indicaciones al particular efecto refrescante de las matrices de acuerdo con la invención. A partir de esto tampoco resulta ningún punto de referencia concreto de que también el principio activo "colágeno soluble" adicional indicado a modo de ejemplo despliegue un efecto positivo en la correspondiente indicación.

Planteamiento de objetivos:

El objetivo de la presente invención consistía en proporcionar agentes de tratamiento mejorados para el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias y degenerativas así como las lesiones cutáneas asociadas a esto, tales como, en particular, psoriasis, dermatitis, neurodermitis, rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón), eccemas cutáneos y queratosis actínica, incluyendo los síntomas que respectivamente esto conlleva. El efecto

ventajoso hallado sorprendentemente en el marco de la presente invención del colágeno animal, en particular en forma de apósitos, máscaras o almohadillas liofilizadas en las indicaciones médicas mencionadas, a este respecto ni se conocía ni se sugería por el estado de la técnica.

5 Descripción de la invención:

Las enfermedades cutáneas inflamatorias en el sentido de la invención incluyen, por ejemplo, enfermedades cutáneas inflamatorias sistémicas, enfermedades cutáneas inflamatorias dependientes de ciclooxigenasa y enfermedades cutáneas inflamatorias inducidas localmente tales como aquellas que aparecen, por ejemplo, como consecuencia de un tratamiento local de queratosis actínicas con sustancias inmunoestimuladoras, tales como, por ejemplo, imiquimod, o enfermedades cutáneas inflamatorias y alérgicas, por ejemplo, reacciones cutáneas alérgicas, como consecuencia de reacciones de incompatibilidad o efectos secundarios a causa de tratamientos médicos incluyendo los síntomas y fenómenos secundarios que respectivamente esto conlleva. A este respecto, las enfermedades cutáneas inflamatorias están caracterizadas esencialmente por los siguientes signos directos de inflamación o síntomas en el lugar de la inflamación: enrojecimiento, sobrecalentamiento, hinchazón, dolor y función limitada, no pudiéndose reconocer siempre estos signos de inflamación directamente o pudiéndose comprobar también solo parcialmente. Además, son fenómenos secundarios frecuentes de enfermedades cutáneas inflamatorias formación de edema, formación de ampollas, pústulas o habones, formación de eccemas así como prurito (picazón), no apareciendo los mismos de forma obligada. También es posible que aparezca solamente uno o varios de estos fenómenos secundarios. Además, dependiendo del grado de gravedad pueden aparecer también otros signos inespecíficos de inflamación en forma de reacciones generales de todo el organismo tales como fiebre, sensación general de enfermedad, aumento o disminución de leucocitos, aumento de CRP, disminución acelerada de glóbulos rojos o aumento de procalcitonina. A este respecto, el colágeno animal usado de acuerdo con la invención actúa preferentemente de forma positiva en el sentido curativo o de mitigación sobre los signos directos de inflamación enrojecimiento, sobrecalentamiento (calor o quemazón), hinchazón, sensación de tirantez, dolor y función limitada así como en particular también los posibles fenómenos secundarios formación de edema, formación de ampollas, pústulas o habones así como, en particular, también prurito (picazón). Las enfermedades cutáneas inflamatorias comprenden, por ejemplo, también acné.

Las enfermedades cutáneas degenerativas incluyen, por ejemplo, psoriasis (lepra escamosa), dermatitis, (en particular también dermatitis atópica/neurodermitis), rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), queratosis actínica y eccema de manos, incluyendo los síntomas que respectivamente esto conlleva.

Las lesiones cutáneas en el sentido de la presente invención se refieren principalmente a alteraciones funcionales o deterioro de las propiedades de protección y/o barrera físicas y mecánicas naturales de la piel y en general comprenden lesiones cutáneas que son causadas por estímulos físicos (estímulos mecánicos o térmicos o radiación), químicos (ácidos, lejías, toxinas, alérgenos) o biológicos, en particular también cambios de la piel seca, agrietada, escamosa o con costra así como cambios en la piel que están caracterizados por la formación de pápulas (papula), nudos (nodus), vesículas (vesicula), ampollas (bulla), pústulas (pustula), habones (urtica), escamas (squama), costras (crusta), grietas (rhagade), formaciones de eritema, por ejemplo también junto con telangiectasias (vasos capilares visiblemente ensanchados de la piel o incluso de la dermis superior), lo que aparece en particular en caso de rosácea o eritema después de estimulación con frío tal como mediante congelación, por ejemplo mediante nitrógeno líquido, por ejemplo en el tratamiento de queratosis actínica, así como cambios eccematosos de la piel también en forma de formación de ampollas, habones o pústulas, cambios alérgicos de la piel así como dermatosis en general. Además, tales lesiones cutáneas pueden ser causadas también por tratamientos cosméticos o médicos con sollicitación mecánica, química, física o térmica, tal como se ha mencionado a modo de ejemplo anteriormente.

Como aclaración se señala que la asignación de los cuadros patológicos descritos, síntomas o fenómenos secundarios en relación con enfermedades cutáneas individuales de las descritas comprendidas de acuerdo con la invención no representa ninguna asignación exclusiva. Más bien, muchos de los síntomas o cuadros patológicos mencionados pueden aparecer en relación con prácticamente todos los cuadros clínicos mencionados. De este modo, por ejemplo, eritema (enrojecimiento), sobrecalentamiento, prurito (picazón), cambios eccematosos o descamación que pueden aparecer en grados de manifestación de diferente intensidad, síntomas característicos o fenómenos secundarios de, por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis, neurodermitis, dermatosis, eccemas, etc.

A este respecto, en el uso de acuerdo con la invención en las indicaciones descritas o en los síntomas descritos se observaron, en particular, los siguientes efectos positivos:

- disminución acelerada de los síntomas y efecto de mitigación del dolor que esto conlleva
- efecto de mitigación de la picazón a antipruriginosa (efecto calmante en la piel)
- mitigación duradera de la picazón
- efecto refrescante de larga duración/reducción de calor o quemazón

- efecto descongestionante
- reducción de la sensación de tirantez
- reducción del enrojecimiento
- humectación mejorada de la piel
- 5 - disminución de descamación o grietas por sequedad
- elasticidad cutánea aumentada (la superficie de la piel se hace más elástica, menos tirante)
- funcionalidad mejorada de las partes corporales afectadas (por ejemplo, mejora de la movilidad de regiones articulares afectadas, tales como dedos, codos, rodillas, etc.)
- sensación agradable en la piel durante y después de la aplicación
- 10 - sensación mejorada en la piel después de la aplicación
- elevada tolerabilidad/biocompatibilidad

En particular en caso de un tratamiento agudo de prurito (picazón), la mayoría de las veces como síntoma o fenómeno secundario de una de las afecciones o cuadros patológicos que se han mencionado anteriormente mediante el uso de acuerdo con la invención, preferentemente de materiales de colágeno estratificados, se muestran los siguientes efectos positivos y ventajas frente a métodos convencionales de tratamiento que se realizan, habitualmente, en forma de tratamientos con crema:

- Efectos primarios:
- 20 - mitigación directa hasta detención de la picazón
 - efecto calmante en la piel
 - mitigación de las molestias agudas
 - disminución del enrojecimiento que la mayoría de las veces conlleva el prurito
 - 25 - cuidado de la piel (dado el caso también por otras sustancias de cuidado de la piel contenidas en el material de colágeno)

- Efectos secundarios:
- 30 - se inhibe el impulso de rascado durante el tiempo de acción por la barrera física mediante aplicación de una capa de protección sobre los puntos afectados de la piel en forma del apósito estratificado, por ello se reduce la irritación aguda de la piel y se evita una lesión adicional mecánica de la piel (por rascado). A diferencia de esto, las cremas por norma general refuerzan el impulso de rascado por la aplicación manual
 - la piel cubierta tiene tiempo de "relajarse"

- Efectos terciarios:
- 35 - la picazón se puede considerar un síntoma "invisible" de enfermedad, por la aplicación de un producto claramente visible al afectado se le concede un reconocimiento de la enfermedad (efecto psicológico)

40 De acuerdo con la invención se prefiere el uso de colágeno animal en el tratamiento de psoriasis, dermatitis, neurodermitis, dermatitis atópica, rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón) y eccemas cutáneos o cambios eccematosos, eritema y queratosis actínica, en particular de lesiones inflamatorias duraderas después de la terminación de un tratamiento local de queratosis actínica con inmunoestimulantes así como respectivamente los síntomas que esto conlleva.

45 Es particularmente preferente el uso de colágeno en el tratamiento de psoriasis, dermatitis, neurodermitis, dermatitis atópica, rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón) así como lesiones inflamatorias duraderas después de la terminación de un tratamiento local de queratosis actínica con inmunoestimulantes así como respectivamente los síntomas que esto conlleva.

50 A este respecto se prefiere muy en particular el uso de colágeno animal en el tratamiento de neurodermitis, dermatitis atópica, rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón) así como lesiones inflamatorias duraderas después de la terminación de un tratamiento local de queratosis actínica con inmunoestimulantes así como

respectivamente los síntomas que esto conlleva.

Lo más preferente es el uso de acuerdo con la invención en el tratamiento de prurito (picazón).

5 El efecto ventajoso sorprendente en el tratamiento de las indicaciones o síntomas médicos que se han mencionado anteriormente se observó, en particular, para colágeno animal que se ha seleccionado del grupo de los colágenos animales. Este se obtiene, preferentemente, de fuentes de colágeno de origen bovino, equino y porcino, siendo muy particularmente preferente el colágeno bovino. El colágeno se puede obtener según procedimientos habituales de las fuentes habituales, tales como pieles o tendones, y tratarse y prepararse preferentemente según los procedimientos conocidos por el estado de la técnica y, por ejemplo, por el documento DE 4028622 A1 o DE 10350654 A1.

15 Los colágenos y materiales de colágeno preferentes de acuerdo con la invención se caracterizan, en particular, por propiedades excelentes de hidratación y una buena capacidad de absorción de líquido o absorbancia. A causa de la similitud estructural con la piel humana y el tejido humano se seleccionan preferentemente tipos de colágeno que aparecen en piel y tejido, en particular colágeno del tipo I, III y V. A esto se debe la tolerabilidad y biocompatibilidad particularmente buenas de tales colágenos usados de acuerdo con la invención.

20 Otra forma de realización se refiere a aquellos colágenos animales que comprenden las siguientes fracciones:

- a) colágeno insoluble en forma de fibra
- b) colágeno soluble de forma nativa (soluble en ácido) y
- c) péptidos de colágeno.

25 Por colágeno insoluble en forma de fibra de acuerdo con la fracción a) se entiende la fracción insoluble en solución ácida de pH <4, que se puede precipitar mediante centrifugación a 16.000 g, de una suspensión de colágeno que contiene fibras que son visibles con microscopio óptico (grosor de fibras a partir de 0,2 µm).

30 El colágeno soluble de forma nativa o soluble en ácido indica la parte de colágeno que en solución ácida a pH <4 forma una solución clara, que no contiene ninguna estructura de fibra reconocible bajo el microscopio óptico. El colágeno soluble de forma nativa o soluble en ácido se puede separar mediante fraccionamiento, por ejemplo mediante SEC (cromatografía de exclusión por tamaño) en moléculas de colágeno completas de mayor peso molecular con un peso molecular >250 kDa, correspondientes a la fracción b), y péptidos de colágeno de bajo peso molecular con un peso molecular <250 kDa.

35 Con ello, la fracción b) que se ha mencionado anteriormente indica moléculas de colágeno completas de mayor peso molecular, solubles de forma nativa - en ácido, con un peso molecular >250 kDa.

40 Los péptidos de colágeno de acuerdo con la fracción c) comprenden, por consiguiente, la parte de bajo peso molecular de la fracción soluble en ácido que con un peso molecular de <250 kDa no se puede asignar a ninguna molécula de colágeno completa.

45 La presencia de moléculas de colágeno completas solubles así como de los constituyentes peptídicos de bajo peso molecular se puede comprobar cualitativamente mediante análisis de los constituyentes solubles mediante métodos conocidos de química de proteínas, por ejemplo, SDS-PAGE.

50 Con el uso de los colágenos animales de acuerdo con la invención, en particular cuando los mismos están presentes en forma de matrices de colágeno estratificadas liofilizadas rehidratables, con el uso se liberan componentes solubles de las fracciones b) y c) y pueden desplegar directamente sobre el lugar de aplicación su efecto. Esto es ventajoso en el sentido de que tales fracciones de colágeno solubles y constituyentes peptídicos de bajo peso molecular presentan un efecto formador de película y, además, mejoran la capacidad de retención de agua de la piel y reducen correspondientemente la pérdida a través de la epidermis de agua.

55 Además también es posible usar colágeno animal que se ha sometido a una reacción de reticulación. En este caso se prefiere una reticulación térmica, la denominada reticulación dehidrotermal. Además es posible la reticulación con reticulantes químicos. A estos pertenecen, en particular, aldehídos tales como glutaraldehído; carbodiimidas tales como EDC; isocianatos; epóxidos o imidazoles, siendo particularmente preferentes epóxidos bi- y polifuncionales del grupo de los reticulantes químicos.

60 Para el uso de acuerdo con la invención, que por norma general se realiza de forma tópica o externa, es particularmente adecuado el uso de colágeno en forma de preparaciones sólidas, secas o prehumedecidas, absorbentes o hidratables, en particular en forma de apósitos planos estratificados. Con ello se prefiere de acuerdo con la invención usar el colágeno en forma de máscaras, láminas, matrices, apósitos, almohadillas, capas o formas planas similares en la indicación de acuerdo con la invención, ya que tales formas de realización son particularmente

adecuadas para el tratamiento externo y de superficie también de regiones afectadas de la piel de mayor tamaño. Además, a este respecto se prefiere usar colágeno en forma de formas de realización porosas, a modo de esponja, rehidratables, hidrófilas.

5 De forma particularmente preferente se usa colágeno liofilizado, son muy particularmente preferentes matrices o apósitos de colágeno estratificados liofilizados. El uso de matrices de colágeno liofilizadas se prefiere en el sentido de que con ello es posible poner a disposición preparaciones de colágeno que esencialmente están exentas de conservantes y/o perfumes. Los conservantes y perfumes son conocidos por su potencial estimulante de la piel e irritante y pueden influir negativamente, en particular en caso de daño pre-lesionada a causa de las enfermedades cutáneas y cuadros patológicos de acuerdo con la invención, en el éxito de la curación. Correspondientemente, de acuerdo con la invención se prefieren en particular aquellas formas de realización que esencialmente estén exentas de conservantes y/o perfumes.

15 Los materiales o las preparaciones de colágeno usadas de acuerdo con la invención están compuestas de al menos el 50 % en peso de colágeno, preferentemente de al menos el 75 % en peso de colágeno, más preferentemente de al menos el 85 % en peso de colágeno, de forma muy particularmente preferente de > 90 % en peso de colágeno. Tales matrices de colágeno sólidas, estratificadas, rehidratables, preferentemente aquellas en forma de matrices de colágeno con forma de esponja, porosas, liofilizadas, se caracterizan por una elevada capacidad de absorción y retención de líquido. Esta se debe, por un lado, a la elevada capacidad de inclusión del líquido en la estructura porosa de la esponja de tales matrices así como, además, a la capacidad del colágeno de unir grandes cantidades de agua en forma de envueltas hidratadas sobre las fibras y fibrillas de colágeno. Por ello se respalda una humectación de la piel de larga duración y una elevada aportación de humedad al tejido cutáneo tratado, lo que tiene un efecto ventajoso sobre la elasticidad, humectación de la piel y alisamiento de la piel. Además, gracias a este efecto de tales matrices de colágeno estratificadas, a modo de esponja, porosas, se puede causar un efecto de evaporación uniforme de larga duración sobre el lugar de aplicación y, por ello, un refrescamiento permanente, uniforme y duradero, lo que es ventajoso en particular en áreas de la piel muy profundas y sobrecalentadas a causa de reacciones inflamatorias, las sensaciones de calor desencadenadas por ello y sensaciones de tirantez así como en prurito (picazón) y enfermedades cutáneas que conllevan prurito.

30 Los materiales de colágeno estratificados en el fondo se pueden facilitar en cualquier forma geométrica y tamaño deseados o ajustarse de forma individual a la forma del área a tratar de la piel. Para una óptima aplicabilidad son adecuados en particular materiales de colágeno estratificados que presentan un espesor de capa (longitud lateral más corta) de como máximo 8 mm, preferentemente hasta 5 mm, más preferentemente hasta 3 mm.

35 Los colágenos, matrices de colágeno y preparaciones de colágeno usados de acuerdo con la invención, en particular en forma de matrices estratificadas liofilizadas, presentan un valor de pH < 7. Preferentemente, el valor de pH es <6, de forma particularmente preferente <5. Un valor de pH ácido de este tipo por un lado se debe a los procedimientos de preparación que se han mencionado anteriormente y además también se desea, ya que tales valores de pH se corresponden o se aproximan al valor natural de pH de la piel. Los valores de pH preferentes bajos de acuerdo con la invención tienen un efecto particularmente adecuado sobre la mejora y la regeneración de la cubierta protectora ácida natural de la piel. Es sabido que el valor de pH de la piel está muy aumentado en enfermedades cutáneas tales como, por ejemplo, neurodermitis y, por norma general, puede llegar hasta pH 8, lo que indica un daño de la cubierta protectora de ácido. Por ello, los colágenos, matrices de colágeno y preparaciones de colágeno de acuerdo con la invención con los valores de pH preferentemente ácidos son adecuados en particular también en el tratamiento de enfermedades cutáneas que conllevan un valor aumentado de pH o un daño de la cubierta de protección ácida tales como, por ejemplo, neurodermitis.

50 El uso de las matrices de colágeno estratificadas de acuerdo con la invención además es particularmente preferente en el sentido de que por ello el colágeno se aplica prácticamente de forma altamente concentrada y la combinación de sus propiedades ventajosas puede interaccionar de forma óptima en el uso de acuerdo con la invención, lo que posibilita por primera vez los efectos sorprendentes. Tales matrices de colágeno estratificadas despliegan en particular una sinergia debido a las particulares propiedades de hidratación para la mejora de la humectación de la piel debido a la elevada aportación de humedad a la piel y mejora de la elasticidad así como refrescamiento intenso, el valor de pH preferentemente bajo para la regeneración de la cubierta de protección ácida natural de la piel y la liberación de constituyentes solubles de colágeno y peptídicos para aumentar la capacidad de retención de agua y, con ello, la reducción de la pérdida de agua a través de la epidermis así como la inclusión de constituyentes de colágeno y peptídicos similares a la piel para mejorar la elasticidad y regeneración de la piel afectada. Una combinación de estas propiedades ventajosas no se puede conseguir con los materiales y las preparaciones conocidos por el estado de la técnica para el tratamiento de las enfermedades cutáneas de acuerdo con la invención y las mejoras claras que se pueden conseguir con ello en el efecto de este modo tampoco eran previsibles y, por tanto, eran sorprendentes.

65 Los colágenos animales usados de acuerdo con la invención pueden estar presentes, de acuerdo con la invención, en forma de preparaciones de colágeno, preferentemente en forma de preparaciones de colágeno secas sólidas que además contienen al menos un principio activo y/o un coadyuvante. Tales preparaciones de colágeno están disponibles en el mercado, por ejemplo, con la denominación Matricol®, tal como se ha mencionado anteriormente,

como agentes de tratamiento cosméticos.

Los principios activos incluyen en particular principios activos cosméticos o terapéuticos o farmacéuticos adecuados para la aplicación externa. Son principios activos cosméticos en el sentido de la invención en esencia agentes en el sentido del código de alimentos, objetos de consumo y piensos (LFGB), es decir, sustancias o preparaciones de sustancias que están destinadas a ser aplicadas en el exterior en el ser humano para la limpieza, el cuidado o para influir en el aspecto o en el olor corporal o para transmitir impresiones olorosas, a no ser que sobre todo estén destinadas a mitigar o eliminar enfermedades, afecciones, daños corporales o molestias patológicas.

Los ejemplos de compuestos con eficacia cosmética dado el caso, también, por ejemplo dermatológica, terapéutica incluyen: agentes antiacné, agentes antimicrobianos, agentes antitranspirantes, agentes adstringentes, agentes desodorantes, agentes depilatorios, agentes de acondicionamiento para la piel, agentes para alisar la piel, agentes para aumentar la hidratación cutánea, tales como, por ejemplo, dexpantenol (pantenol, pantotenol), glicerina o urea, protectores solares, queratolíticos, captadores de radicales para radicales libres, antiborréicos, agentes anticaspasa, principios activos antisépticos, principios activos para el tratamiento de los signos del envejecimiento de la piel y/o agentes que modulan la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación de la piel, vitaminas tales como vitamina C (ácido ascórbico) y sus derivados, tales como, por ejemplo, glucósidos tales como glucósido de ascorbilo o ésteres del ácido ascórbico tales como ascorbilfosfato de sodio o magnesio o palmitato y estearato de ascorbilo, éster de fosfato de ácido L-ascórbico, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y calcio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales trivalentes tales como sales de aluminio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico tales como sales de sodio y potasio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y calcio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales de metales trivalentes tales como sales de aluminio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio de ésteres de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y calcio de ésteres de ácido L-ascórbico; y sales de metales trivalentes tales como sales de aluminio de ésteres de ácido L-ascórbico, alfa-hidroxiácidos, β -hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, β -cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico) antralinas (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (particularmente peróxido de benzoilo), minoxidilo, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales (por ejemplo, ácido gamma-linolénico), enzimas, coenzimas, inhibidores enzimáticos, agentes hidratantes, agentes calmantes de la piel, detergentes o agentes formadores de espuma y cargas inorgánicas o sintéticas de matizado o sustancias decorativas tales como pigmentos o colorantes y partículas colorantes para bases, formulaciones de maquillaje y otros agentes para el embellecimiento cosmético y el diseño con color de ojos, labios, cara, etc. así como agentes abrasivos. Además se pueden mencionar extractos de principios activos vegetales o extractos o sustancias individuales obtenidos a partir de esto. En general, por norma general, el extracto de principio activo vegetal se selecciona del grupo compuesto de extractos vegetales sólidos, extractos vegetales líquidos, extractos vegetales hidrófilos, extractos vegetales lipófilos, ingredientes vegetales individuales; así como sus mezclas tales como flavonoides y sus agliconas: rutina, quercetina, diosmina, hiperósido, (neo)hesperidina, hesperitina, *Ginkgo Biloba* (por ejemplo ginkoflavonoglucoídos), extracto de *Crataegus* (por ejemplo, procianidinas oligoméricas), alforfón (por ejemplo, rutina), *Sophora japonica* (por ejemplo, rutina), hojas de abedul (por ejemplo, glucósidos de quercetina, hiperósido y rutina), flores de saúco (por ejemplo, rutina), flores de tilo (por ejemplo, aceite esencial con quercetina y farnesol), aceite de hierba de San Juan o extracto de hierba de San Juan, aceite de onagra (por ejemplo, extracto de aceite de oliva), caléndula, árnica (por ejemplo, extractos oleosos de las flores con aceite esencial, extractos polares con flavonoides), melisa (por ejemplo, flavonas, aceite esencial); inmunoestimulantes: *Echinacea purpurea* (por ejemplo, extractos alcohólicos, jugo de plantas frescas, jugo prensado), *Eleutherokokkus senticosus*; alcaloides: cafeína, teína, té negro o extracto de té negro, teobromina, capsaicina, *Rauwolfia* (por ejemplo, prajmalina), siempreviva (por ejemplo, vincamina); otros fitofármacos: aloe, castaño de Indias (por ejemplo, aescina), ajo (por ejemplo, aceite de ajo), piña (por ejemplo, bromelaína), ginseng (por ejemplo, ginsenósido), frutos de cardo Mariano (por ejemplo, extracto normalizado a silimarina), raíz de rusco (por ejemplo, ruscogenina), valeriana (por ejemplo, valepotriato, *Tct. Valerianae*), kava-kava (por ejemplo, kavalactona), flores de lúpulo (por ejemplo, sustancias amargas de lúpulo), *Extr. Passiflorae*, genciana (por ejemplo, extracto etanólico), extractos de fármacos que contienen antraquinona, por ejemplo, jugo de *Aloe Vera* que contiene aloína, extracto de polen, extractos de algas, extractos de regaliz, extractos de palma, *Galphimia* (por ejemplo, tintura madre), muérdago (por ejemplo, extracto acuoso-etanólico), fitoesteroles (por ejemplo, beta-sitosterina), *verbascum* (por ejemplo, extracto acuoso-alcohólico), *Drosera* (por ejemplo, extracto de vino fortificado), frutos de espino falso (por ejemplo, jugo obtenido a partir de los mismos o aceite de espino falso), raíz de malvavisco, extracto de raíz de prímula, extractos de plantas frescas de malva, consuelda, hiedra, cola de caballo, aquilea, llantén menor (por ejemplo, jugo prensado), ortiga, celidónea, perejil; extractos vegetales de *Norolaena lobata*, *Tagetes lucida*, *Teeoma siems*, *Momordica charantia* y extractos de *Aloe Vera*, tintura madre de *cardiospermum*, extracto de *dulcamara* así como sustancias curtientes tales como tanino.

A diferencia de los principios activos usados sustancialmente en la cosmética que se han descrito anteriormente, en el caso de los principios activos terapéuticos (medicamentos) se trata de aquellos que en el sentido de la ley de medicamento entre otras cosas están destinados a curar, mitigar o prevenir enfermedades, afecciones, daños corporales o molestias patológicas. De acuerdo con la invención son adecuados en particular los agentes o los

principios activos que están destinados a la aplicación externa o transdérmica, en particular en el ámbito del tratamiento y la cicatrización de la piel.

5 En el caso de los principios activos para una aplicación dérmica o transdérmica se trata, en particular, de principios
 activos con actividad cutánea, no obstante, también de transdérmicos. Por ejemplo incluyen: agentes para el
 tratamiento de lesiones de quemaduras, agentes para el tratamiento de enfermedades cutáneas, analgésicos que se
 pueden aplicar externamente, por ejemplo dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina;
 10 antirreumáticos/antiflogísticos (inhibidores de la inflamación) (AINE), por ejemplo, incienso o extracto de incienso,
 indometacina, diclofenac, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados tales como
 ácido acetilsalicílico, oxicam; hormonas esteroideas, por ejemplo corticoides y glucocorticoides tales como
 hidrocortisona, cortisol, acetato de cortisona, cloprednol, prednisona, prednisolona, deflazacort, fluocorolona,
 triamcinolona, betametasona, valerato de betametasona, mometasonfuorato, dexametasona, metilprednisolona,
 etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotoxina; antipodágricos, por ejemplo, benzbromarona, alopurinol;
 15 compuestos dermatológicos externos; antihistamínicos tales como bromfeniramina, bamipina; antibióticos tales como
 eritromicina, clindamicina, tetraciclina, incluyendo agentes antibacterianos tales como, por ejemplo, plata coloidal y
 sales de plata tales como cloruro de plata, nitrato de plata, yoduro de plata u otras sustancias de tratamiento de
 heridas, que contienen plata, conocidas por el estado de la técnica; antimicóticos; fármacos peptídicos; principios
 activos antivirales; principios activos antiinflamatorios; principios activos antipruriginosos tales como por ejemplo
 20 principios activos anestésicos, antihistamínicos, benzocaína, polidocanol o corticoides y glucocorticoides; agentes
 antiacné; principios activos antiparasitarios; hormonas que se pueden aplicar externamente; agentes terapéuticos
 venosos; inmunosupresores tales como inhibidores de calcineurina tales como tacrolimo y pimecrolimo, minerales y
 elementos traza tales como, por ejemplo, compuestos de selenio inorgánicos u orgánicos, cinc y sales de cinc, etc.,
 todos para la aplicación dérmica o transdérmica.

25 Como aclaración se señala que la clasificación de los principios activos en el grupo de los principios activos
 cosméticos o terapéuticos en el marco de la presente invención no representa ninguna asignación exclusiva. En
 particular, la clasificación efectuada en este caso no excluye que los principios activos correspondientes se apliquen
 como principios activos tanto cosméticos como terapéuticos.

30 Los principios activos preferentes para la aplicación dérmica y transdérmica están seleccionados del grupo que
 contiene: agentes para el tratamiento de enfermedades cutáneas tales como la neurodermitis, la dermatitis atópica,
 psoriasis, rosácea, etc., principios activos antiinflamatorios, principios activos antipruriginosos, sustancias curtientes,
 analgésicos tópicos, anestésicos y principios activos antibacterianos. Los principios activos particularmente
 preferentes están seleccionados de principios activos que contienen plata, tales como, en particular, nitrato de plata,
 35 cloruro de plata, micropartículas de plata, tacrolimo, pimecrolimo, antihistamínicos, polidocanol, incienso/extracto de
 incienso, capsaicina, tanino, aceite de hierba de San Juan/extracto de hierba de San Juan, aceite de onagra,
 dexpanthenol así como compuestos de selenio inorgánicos u orgánicos, cinc y sales de cinc.

40 De forma muy particularmente preferente, al menos un principio activo está seleccionado del grupo de los lípidos
 similares a la piel que comprende, por ejemplo, fosfolípidos, lípidos neutros y esfingolípidos así como componentes
 del factor de mantenimiento de humedad natural de la piel, el denominado factor hidratante natural (NMF), que
 comprende, por ejemplo, urea (diaminocetona), aminoácidos y ácidos carboxílicos, ácido pirrolidoncarboxílico, sodio,
 potasio, calcio, magnesio, lactato (ácido láctico), citrato, cloruro, fosfato, etc., ácido úrico y otros ácidos orgánicos.

45 Los colágenos usados de acuerdo con la invención, en particular aquellos en forma de preparaciones de colágeno,
 además pueden contener al menos un coadyuvante.

Los coadyuvantes incluyen: agentes de ajuste del pH tales como agentes de tamponamiento, ácidos o bases
 inorgánicos y orgánicos; sustancias grasas tales como aceites minerales, tales como aceites de parafina o aceites
 50 de vaselina, aceites de silicona, aceites vegetales tales como aceite de coco, aceite de almendras o de almendras
 dulces, aceite de albaricoque, aceite de maíz, aceite de jojoba, aceite de oliva, aceite de aguacate, aceite de
 sésamo, aceite de palma, aceite de eucalipto, aceite de romero, aceite de lavanda, aceite de pino, aceite de tomillo,
 aceite de hierbabuena, aceite de cardamomo, aceite de flor de naranja, aceite de soja, aceite de salvado, aceite de
 arroz, aceite de colza y aceite de ricino, aceite de germen de trigo y vitamina E aislada a partir del mismo, aceite de
 55 onagra, lecitinas vegetales (por ejemplo, lecitina de soja), esfingolípidos/ceramidas aislados de plantas, aceites o
 grasas animales, tales como sebo, lanolina, aceite de mantequilla, aceite neutro, escualano, éster de ácido graso,
 éster de alcoholes grasos tales como triglicéridos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura
 de la piel (ceras animales, tales como cera de abeja, cera de carnauba y cera de candelilla, ceras minerales tales
 como ceras microcristalinas y ceras sintéticas tales como ceras de polietileno o silicona), así como todos los aceites
 60 adecuados para fines cosméticos (denominados aceites cosméticos), tales como por ejemplo se mencionan en el
 Tratado de CTFA, Cosmetic Ingredient Hand-book, 1ª edición, 1988, The Cosmetic, Toiletory and Fragrance
 Association, Inc., Washington, agentes con actividad superficial además de los tensioactivos de lavado que se han
 mencionado anteriormente tales como dispersantes, humectantes, emulsionantes, etc.; cargas; estabilizantes;
 65 codisolventes; colorantes y pigmentos habituales farmacéutica y cosméticamente o de otro modo, en particular
 aquellos que se emplean principalmente para el diseño con color de la composición de colágeno y no para la
 aplicación y diseño con color en el cuerpo humano tales como los pigmentos y colorantes como los colorantes

decorativos indicados en el grupo de los principios activos cosméticos; conservantes; plastificantes; lubricantes o emolientes; etc. Por los motivos que se han mencionado anteriormente, sin embargo, los coadyuvantes del grupo de los conservantes son menos preferentes.

5 Son coadyuvantes preferentes de acuerdo con la invención grasas y aceites. A este respecto se prefieren en particular aceites cosméticos tal como se han enumerado anteriormente, en particular triglicéridos, de forma particularmente preferente triglicéridos de ácido caprílico/caproico, escualano o aceite de jojoba así como aceite de onagra.

10 Son muy particularmente preferentes del grupo de las grasas y los aceites los lípidos similares a la piel mencionados en el grupo de los principios activos que se ha definido anteriormente, que se pueden clasificar en los subgrupos lípidos polares, lípidos neutros y esfingolípidos. En el grupo de los lípidos polares se han de mencionar, en particular, fosfolípidos y colesterilsulfato, a los lípidos neutros preferentes pertenecen escualano, escualeno, triglicéridos, ésteres de cera, esteroides (por ejemplo colesterol) y ácidos grasos libres tanto saturados como insaturados, son esfingolípidos preferentes, en particular, todo grupo de las ceramidas.

15 En general, la clasificación de las sustancias que se han mencionado anteriormente en la categoría de los coadyuvantes en el marco de la presente invención no excluye que estos coadyuvantes puedan desarrollar también ciertos efectos cosméticos y/o terapéuticos, lo que se cumple en un grado particular para los aceites cosméticos empleados preferentemente que se han mencionado. En particular los lípidos similares a la piel preferentes que se han mencionado en el grupo de los principios activos en principio están comprendidos del mismo modo por el grupo de las grasas y los aceites mencionado en los coadyuvantes.

20 Una forma de realización particular se refiere al uso de acuerdo con la invención de colágeno o de una preparación de colágeno en el sentido de la presente invención, que esencialmente está exenta de coadyuvantes, que están seleccionados del grupo de los conservantes y perfumes así como de los poliéteres, tal como, en particular, del grupo de los polietilenglicoles (PEG), polipropilenglicoles (PPG) y poliglicoles (PG).

25 Además, las matrices y preparaciones de colágeno estratificadas también pueden estar laminadas o estar presentes en forma de estratos de varias capas unidos entre sí ("capa de tipo sándwich"). Como laminados se pueden usar materiales habituales conocidos por el estado de la técnica, tales como, por ejemplo, fibras, no tejidos, redes, películas o láminas de materiales adecuados tales como, por ejemplo, rayón, celulosa, polietileno (PE) o poliuretano (PU) u otros polímeros/copolímeros sintéticos o semisintéticos que se pueden unir firmemente con métodos convencionales, por ejemplo, mediante adhesión, laminación en caliente, reticulación, etc. con los materiales de soporte en el sentido de la presente invención. Una laminación de este tipo es particularmente adecuada para aumentar la estabilidad mecánica de los materiales de colágeno estratificados de acuerdo con la invención así como para aumentar su facilidad de manejo durante la aplicación, en particular en el estado humedecido. Una laminación preferente comprende una laminación con una capa autoadhesiva o un material de parche estratificado que se coloca preferentemente de tal manera sobre los materiales de colágeno estratificados que la capa de laminado autoadhesiva sobresale marginalmente por completo o parcialmente del material de colágeno, de tal manera que los materiales de colágeno laminados de forma similar a una disposición convencional de parche se pueden fijar fácilmente mediante la laminación autoadhesiva que sobresale marginalmente sobre las áreas de piel a tratar. En el caso de tales materiales de colágeno laminados autoadhesivos se prefieren, en particular, los revestimientos de laminación autoadhesivos que disponen de una tolerabilidad por la piel particularmente elevada, una reducida tendencia a irritación y alergia así como una fácil capacidad de desprendimiento, para no irritar adicionalmente las áreas de la piel ya lesionadas previamente o irritadas al desprender la capa adhesiva. Además se prefieren en particular los revestimientos de laminación autoadhesivos que son hidrófilos y no oclusivos o como máximo semioclusivos, para posibilitar la humectación de los materiales de colágeno laminados para la aplicación. Los revestimientos de laminación oclusivos no se prefieren, ya que los mismos no posibilitan ninguna evaporación y, por tanto, son desventajosos en relación con el efecto ventajoso de la evaporación y, por tanto, refrescamiento de larga duración de los materiales de colágeno de acuerdo con la invención. Además, durante la selección de tales revestimientos de laminación autoadhesivos se ha de tener en cuenta que la capa adhesiva no sea soluble en agua, para que al humedecer el material no se pueda disolver el disolvente y, por tanto, se pierda el efecto de adhesión o fijación.

55 Por tanto, la presente invención comprende en particular también aquellos materiales de colágeno estratificados que presentan una capa adicional de fibras, no tejidos, redes, películas o láminas o una capa autoadhesiva, cubriendo esta capa adicional el material de colágeno parcial o completamente y estando aplicada de tal manera sobre el material de colágeno estratificado que termina con el mismo en el lado marginal o sobresale marginalmente por completo o parcialmente del material de colágeno.

60 En el uso de acuerdo con la invención de colágeno o de las preparaciones de colágeno en la forma de aplicación preferente de apósitos, almohadillas o máscaras secas estratificadas, el tratamiento comprende esencialmente las siguientes etapas:

65 a) Facilitación de una forma de aplicación seca estratificada de colágeno o una preparación de colágeno

b1) Humectación del material de colágeno estratificado seco con una solución acuosa y aplicación del material de colágeno humedecido sobre las áreas de piel a tratar o

5 b2) Aplicación del material de colágeno estratificado seco sobre las áreas de piel a tratar y humectación del material de colágeno estratificado seco sobre las áreas de piel a tratar.

10 A este respecto, los materiales de colágeno humedecidos pueden permanecer en principio hasta el secado completo sobre el área de piel a tratar. Sin embargo, preferentemente, los materiales de colágeno estratificados humedecidos se dejan no más de 60 minutos, preferentemente hasta 45 minutos sobre la piel. Preferentemente, los materiales de colágeno estratificados humedecidos se dejan al menos durante 5 minutos, más preferentemente al menos durante 10 minutos, de forma particularmente preferente al menos durante 20 minutos sobre el área de piel a tratar. Después se retiran los materiales de colágeno por norma general todavía húmedos y, dado el caso, a continuación se puede llevar a cabo otro tratamiento de cuidado convencional de las áreas tratadas de la piel con productos para el cuidado habituales.

15 En el uso de acuerdo con la invención de tales materiales de colágeno humedecidos estratificados se realiza la humectación o rehidratación de los materiales de colágeno estratificados —preferentemente liofilizados— tal como se describe, por ejemplo, anteriormente en la etapa b1) o b2), con una solución acuosa que está seleccionada del grupo que comprende agua así como, dado el caso, agua desmineralizada o la denominada agua termal, soluciones fisiológicas (por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas) así como soluciones acuosas que contienen al menos un principio activo y/o un coadyuvante. Las soluciones acuosas usadas para la humectación o rehidratación se denominan también soluciones de activador.

20 En el caso de tales soluciones de activador se puede tratar, por ejemplo, de soluciones de principios activos y/o de coadyuvantes muy volátiles que a causa del proceso de preparación por ejemplo, mediante la liofilización no se deben o no se pueden introducir en un material liofilizado, tales como, por ejemplo, ciertas partes de aceites esenciales, perfumes, etc. También pueden estar contenidos principios activos y/o coadyuvantes que consiguen un efecto de humectación adicional y que a causa de este efecto humectante o a causa de tendencias a higroscopía no se pueden incluir, o solo en cantidades reducidas, en las preparaciones liofilizadas preferidas de acuerdo con la invención, ya que por ello no se puede continuar manteniendo la estabilidad del propio material de colágeno liofilizado o la estabilidad de principios activos lábiles a humedad posiblemente contenidos.

25 Básicamente, en las soluciones de activador pueden estar contenidos uno o varios de los principios activos y/o coadyuvantes que se han mencionado anteriormente. Son particularmente adecuadas soluciones de principio activo que contienen uno o varios de los principios activos o coadyuvantes preferentes que se han mencionado anteriormente para la aplicación terapéutica en las indicaciones de acuerdo con la invención.

30 En una forma de realización particularmente preferente se usa una solución de activador acuosa que esencialmente está exenta de emulsionantes, conservantes, perfumes y/o coadyuvantes del grupo de los poliéteres, polietilenglicoles (PEG), polipropilenglicoles (PPG) y poliglicoles (PG).

35 En otra forma de realización preferente de la invención, el material de colágeno de acuerdo con la invención con la solución de activador se encuentra en una disposición en el espacio relacionada (paquete de aplicación, conjunto, kit de partes, etc.). Tales combinaciones de kit de partes comprenden preferentemente al menos uno de los materiales de colágeno de acuerdo con la invención, preferentemente en forma de apósitos, almohadillas o máscaras estratificadas así como al menos una solución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o al menos uno o varios coadyuvantes (solución de activador).

40 La configuración de tales combinaciones de kit de partes de material de colágeno de acuerdo con la invención por un lado y solución de activador por otro lado a este respecto puede prever que los dos constituyentes se extraigan por separado de la disposición de kit de partes y se ensamblen en el exterior de la misma para el uso posterior. Sin embargo, también es concebible que se realice un ensamblaje de los componentes en el interior del propio envase de kit de partes, por ejemplo, en las cámaras previstas para ello y la composición rehidratada entonces desde la misma se suministra directamente al uso posterior externo o transdérmico. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, también directamente por el consumidor final.

45 De acuerdo con la invención se realiza el uso de los materiales de colágeno preferentemente de forma externa o por vía dérmica o tópica.

60 Como aclaración se señala que en el marco de la presente invención las distintas formas de realización del colágeno se denominan también de forma resumida con la expresión "material de colágeno".

65 La presente invención se aclara adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos representan únicamente ilustraciones y el experto está en disposición de ampliar los ejemplos específicos a otras formas de realización reivindicadas.

Ejemplos

Ejemplo 1

Uso de matrices de colágeno estratificadas liofilizadas en el tratamiento de neurodermitis

El tratamiento de una afección de neurodermitis existente desde el nacimiento de un paciente masculino (edad: 39 años) se realizó con distintas formas de realización de materiales de colágeno liofilizados estratificados de acuerdo con la presente invención.

Se emplearon:

a) Matrices de colágeno liofilizadas estratificadas de colágeno (bovino) puro (100 % en peso de colágeno) (sin otros principios activos o coadyuvantes) que se pueden obtener según el procedimiento descrito como preferente de acuerdo con la invención

b) Distintas preparaciones de colágeno liofilizadas estratificadas disponibles en el mercado de la marca Matricol®, que contienen respectivamente > 90 % en peso de colágeno así como, además, diversos principios activos y/o coadyuvantes habituales como se define en el marco de la presente invención, por ejemplo, dexpanthenol, extracto de té verde, extracto de caviar, escualano, grasas y aceites cosméticos.

Antes de la aplicación del material de colágeno, la piel respectivamente estaba intensamente enrojecida y tirante así como con mucha picazón.

Para el tratamiento se recortaron los materiales de colágeno estratificados hasta el tamaño de las áreas afectadas de la piel, se aplicaron en seco sobre la piel a tratar y se humedecieron mediante pulverización con agua (agua corriente) hasta la saturación. Los apósitos rehidratados de colágeno se dejaron durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 min sobre los puntos afectados de la piel.

Durante este tratamiento se mostró una clara disminución del enrojecimiento así como una clara mitigación de la picazón. El área tratada estaba relajada y, por tanto, la funcionalidad estaba claramente mejorada. Estos efectos positivos del tratamiento eran permanentes a lo largo de al menos 6 horas, con repetición del tratamiento también a lo largo de 12 horas.

Los efectos observados se mostraron del mismo modo tanto en caso de materiales de colágeno puros con el 100 % en peso de colágeno de acuerdo con a) así como las diversas variantes que contienen principio activo/coadyuvante de Matricol® con un contenido de colágeno > 90 % en peso de acuerdo con b).

Ejemplo 2

Uso de matrices de colágeno estratificadas liofilizadas en el tratamiento de rosácea

El tratamiento se realizó en el marco de un examen clínico (estudio/observación de aplicación) mediante preparaciones de colágeno liofilizadas estratificadas disponibles en el mercado de la marca Matricol® con un contenido de colágeno > 90 % en peso.

En el marco del examen, 10 pacientes de edad de 24 a 79 años con ligera intensidad (diátesis rosácea y R. eritematosa telangiectásica) o intensidad grave (R. papulopustulosa) de la enfermedad de rosácea llevaron a cabo respectivamente hasta 6 observaciones de aplicación individual. En total, por los 10 pacientes se llevaron a cabo 41 aplicaciones individuales, no documentando en 4 casos de aplicación los pacientes el resultado después de 24 horas.

Para esto, los pacientes valoraron los siguientes parámetros aproximadamente 15 minutos después de la aplicación realizada de Matricol así como 24 horas después del tratamiento, respectivamente en comparación con el momento antes de la aplicación el respectivo día de aplicación. Además se realizó aproximadamente 15 minutos después de la aplicación de Matricol también una correspondiente valoración de los parámetros por el médico examinante.

Parámetros de valoración:

Reducción del enrojecimiento

Efecto calmante en la piel

Sensación agradable en la piel

Normalización de la perfusión

Intensidad de la telangiectasia (valoración médica)

Reducción de sensaciones tales como quemazón, picazón, cosquilleo, entumecimiento (valoración por paciente después de 24 horas)

5 Durante en total 28 aplicaciones se realizó además al mismo tiempo una terapia con antibióticos tópicos (tratamiento con crema), mientras que 13 aplicaciones se llevaron a cabo sin la terapia simultánea con antibióticos.

10 Sin embargo, globalmente se mostró que los efectos observados de mejora aparecieron tanto en aplicaciones con administración simultánea de antibióticos como en aquellas sin tratamiento con antibióticos. A la inversa tampoco en las aplicaciones de Matricol con terapia simultánea de antibióticos se mostraron cambios del estado de la piel por la aplicación (resultados no representados en particular). Por tanto, las mejoras conseguidas claramente del estado de la piel después de la aplicación de Matricol no se pueden atribuir obligadamente al tratamiento con antibióticos, sino que más bien se tienen que considerar como independientes de esto.

15 La siguiente tabla muestra los parámetros examinados de valoración e indica para cada parámetro respectivamente la cantidad total de valoraciones de las en total 41 aplicaciones individuales. A este respecto se diferencia entre pacientes con un grado leve de enfermedad y un grado grave de enfermedad. Además se enfrentan los resultados de acuerdo con la valoración de los pacientes 15 minutos después de la aplicación así como después de 24 horas así como la valoración del médico examinante 15 minutos después de la aplicación. A este respecto, (+) indica una
20 mejora y (-) indica un estado sin cambios.

Valoración	Reducción del enrojecimiento		Efecto calmante en la piel		Sensación agradable en la piel		Normalización de la perfusión		Intensidad de la telangiectasia		Reducción de quemazón, picor, cosquilleo, entumecimiento	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Paciente después de 15 minutos												
Intensidad ligera	16	5	17	1	20	1	17	4				
Intensidad marcada	19	1	12	2	20	0	17	3				
Médico después de 15 minutos												
Intensidad ligera	16	5	17	1	21	0	17	4	15	6		
Intensidad marcada	19	1	18	2	20	0	18	2	17	3		
Paciente después de 24 horas												
Intensidad ligera	9	8	11	4	14	3	12	5			11	5
Intensidad marcada	17	3	17	3	19	1	17	3			17	4

Ejemplo 3

Uso de matrices de colágeno estratificadas liofilizadas en el tratamiento de enfermedades cutáneas (lesiones) inflamatorias inducidas como consecuencia de un tratamiento local de queratosis actínica con inmunostimuladores

Después de un tratamiento durante 4 semanas (lunes, miércoles y viernes respectivamente) de una queratosis actínica en la cara, por encima de la ceja debajo del comienzo de la línea de pelo con Aldara (principio activo imiquimod), una sustancia de efecto inmunostimulante, se produjeron las reacciones inflamatorias deseadas en y alrededor del punto afectado de la piel.

Estaba afectada un área de aproximadamente 2-3 cm de diámetro.

El punto afectado de la piel estaba inflamado, intensamente enrojecido y era muy sensible al dolor.

Después de la finalización del tratamiento se trató la reacción inflamatoria que había aparecido en primer lugar mediante aplicación (2 x al día) de pomada de piolisina (combinación de principios activos: piolisina + óxido de cinc + ácido salicílico). Sin embargo, por ello no se pudo conseguir ninguna mejora de las reacciones inflamatorias.

A continuación se efectuó un tratamiento con matrices de colágeno liofilizadas estratificadas con un contenido de colágeno > 90 % en peso.

Para el tratamiento se recortaron los materiales de colágeno estratificados hasta el tamaño del defecto, se humedecieron con agua y se aplicaron durante aproximadamente 20 min sobre el punto afectado de la piel.

Al comienzo del tratamiento, los materiales de colágeno se aplicaron dos veces directamente uno tras otro, de tal manera que el punto afectado de la piel estaba cubierto en total durante aproximadamente 40 min con el material de colágeno.

Ya después de la 2ª aplicación el primer día se mostró en el punto afectado una clara mejora de la sensibilidad al dolor y a la presión así como una reducción del picor de la piel irritada. Este efecto se mantuvo incluso después de retirar el apósito de colágeno durante aproximadamente 2 h.

El tratamiento se continuó durante otra semana 1 x al día, después de la limpieza del punto afectado de la piel con agua caliente. Después de la retirada del apósito de colágeno se aplicó respectivamente un cuidado convencional hidratante sobre toda la cara.

Resultado del tratamiento:

Independientemente del efecto refrescante agradable se mostró un efecto antiinflamatorio y descongestionante muy rápido y, asociado a esto, de mitigación rápida del dolor.

Después de aplicación durante 1 semana, el punto afectado de la piel ya no estaba elevado y enrojecido. Una decoloración remanente de la piel, que aparece según la experiencia debido a la eliminación de la queratosis, se igualó sucesivamente al restante color de la piel.

Tratamientos comparativos de defectos similares en la cara en la sien como consecuencia del tratamiento de queratosis actínica con Aldara con aplicación exclusiva de pomada de piolisina pudieron conseguir un resultado comparable del tratamiento como pronto después de un tiempo de tratamiento de aproximadamente 1 mes.

Ejemplo 4

Uso de matrices de colágeno estratificadas liofilizadas en el tratamiento de reacciones cutáneas alérgicas con intenso enrojecimiento y sobrecalentamiento del tejido, intensa picazón y formación de habones como consecuencia de una terapia sistémica con antibióticos.

Como consecuencia de una terapia sistémica (oral) con antibióticos de 12 días aparecieron en una paciente femenina (35 años) reacciones cutáneas alérgicas locales de intenso enrojecimiento y sobrecalentamiento del tejido, intensa picazón y formación de habones en el escote y la zona del cuello.

En un ensayo de un lado se aplicaron sobre las áreas afectadas de la piel por un lado una matriz de colágeno liofilizada estratificada humedecida con agua de la marca Matricol® con un contenido de colágeno > 90 % en peso y, por otro lado, una compresa de vendaje de algodón o gasa convencional humedecida con agua. La duración de la aplicación ascendió aproximadamente a 20 minutos.

Los dos materiales se compararon en relación con la aplicabilidad y manejo, sensación al llevarlos así como en particular su influencia sobre los presentes síntomas y molestias.

Resultados del tratamiento:

- 5 La matriz de colágeno liofilizada se caracterizó por un manejo claramente más sencillo y fácil. Debido a la elevada capacidad de adaptación y elasticidad del material humedecido se pudo aplicar de forma particularmente buena sobre las áreas afectadas de la piel y permaneció colocada óptimamente incluso con movimiento y en posición corporal erguida.
- A diferencia de esto, la compresa de gasa mostró propiedades claramente peores de adhesión y aplicación.
- 10 Además, la matriz de colágeno presentó a lo largo de todo el periodo de tiempo de aplicación una elevada humedad, mientras que la compresa de gasa ya se secó después de un tiempo breve, lo que entonces también condujo a que la compresa que se estaba secando ya no permanecía sobre el área de tratamiento con posición corporal erguida.
- 15 Era particularmente evidente el efecto refrescante extremadamente elevado de la matriz de colágeno humedecida y la clara reducción de la picazón. Este efecto ventajoso permaneció en particular también después de la aplicación todavía durante al menos 60 minutos. Un efecto de este tipo no se pudo conseguir ni aproximadamente con la compresa húmeda de gasa.
- 20 Además, la piel tratada con la matriz de colágeno tenía un tacto claramente más suave y elástico que las restantes zonas de la piel.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Colágeno que está seleccionado del grupo de los colágenos animales, preferentemente colágeno bovino, porcino o equino, para el uso en el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias y degenerativas y de lesiones cutáneas asociadas a ellas.
2. Colágeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las siguientes fracciones:
- 10 a) colágeno insoluble en forma de fibra
b) colágeno soluble de forma nativa (soluble en ácido)
c) péptidos de colágeno.
- 15 3. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que está presente en forma de una preparación de colágeno que comprende además al menos una sustancia del grupo de los principios activos y coadyuvantes.
- 20 4. Colágeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que está contenido al menos un principio activo que está seleccionado del grupo de los lípidos similares a la piel y/o del grupo de las sustancias de factor hidratante natural (NMF).
5. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que está presente en forma de apósitos estratificados, láminas, almohadillas o máscaras.
- 25 6. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que está presente en forma liofilizada.
7. Colágeno para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6 que está compuesto en al menos el 50 % en peso de colágeno.
- 30 8. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 7 que presenta una capa adicional de fibras, no tejidos, redes, películas o láminas o una capa autoadhesiva, cubriendo esta capa adicional el material de colágeno parcial o completamente y estando aplicada sobre el material de colágeno estratificado de tal manera que termina con el mismo marginalmente o sobresale en el lado marginal completa o parcialmente del material de colágeno.
- 35 9. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que las enfermedades cutáneas o las lesiones cutáneas se **caracterizan por** tirantez, enrojecimiento, calor, prurito (picazón), descamación así como cambios eccematosos también en forma de formación de ampollas, habones o pústulas.
- 40 10. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende el tratamiento de psoriasis, dermatitis, neurodermitis, dermatitis atópica, rosácea, urticaria (fiebre ortigosa), prurito (picazón), eccemas cutáneos o cambios eccematosos, eritema y queratosis actínica así como lesiones inflamatorias a consecuencia de un tratamiento local de queratosis actínica con inmunoestimuladores así como, en cada caso, de los síntomas que esto conlleva.
- 45 11. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el uso comprende las siguientes etapas del tratamiento:
- 50 a) facilitación de una forma de aplicación seca estratificada de colágeno o de una preparación de colágeno
b1) humectación del material de colágeno estratificado seco con una solución de activador que está seleccionada de agua, soluciones fisiológicas así como soluciones acuosas que contienen al menos un principio activo y/o un coadyuvante y aplicación del material de colágeno humedecido sobre las áreas a tratar de la piel o
b2) aplicación del material de colágeno estratificado seco sobre las áreas a tratar de la piel y humectación del material de colágeno estratificado seco sobre las áreas a tratar de la piel con una solución de activador que está
55 seleccionada de agua, soluciones fisiológicas así como soluciones acuosas que contienen al menos un principio activo y/o un coadyuvante.
12. Colágeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los materiales de colágeno estratificados humedecidos permanecen durante hasta 60 minutos sobre el área a tratar de la piel.
- 60 13. Colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la aplicación se realiza por vía tópica.
- 65 14. Combinación de kit de partes que contienen colágeno para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores así como una solución acuosa que está seleccionada de agua, soluciones fisiológicas así como soluciones acuosas que contienen al menos un principio activo y/o un coadyuvante en una disposición espacial asociada.