

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 458**

21 Número de solicitud: 201330747

51 Int. Cl.:

A61K 38/49 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.05.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.11.2014

71 Solicitantes:

GALEANO SALVADOR, José Manuel (20.0%)
C/ Olivera Nº 1
08213 Polinya (Barcelona) ES;
FERNÁNDEZ PIN, José Manuel (20.0%);
LABRADOR BARRAFON, Daniel (20.0%);
KLEIN, Georges Robert (20.0%) y
GONZÁLEZ AZUARA, Nuria (20.0%)

72 Inventor/es:

GALEANO SALVADOR, José Manuel;
FERNÁNDEZ PIN, José Manuel;
LABRADOR BARRAFON, Daniel;
KLEIN, Georges Robert y
GONZÁLEZ AZUARA, Nuria

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

54 Título: **Composición farmacéutica o cosmética para la regeneración y cicatrización de la piel**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o cosmética para la regeneración y cicatrización de la piel que comprende como principio activo la enzima uroquinasa. Adicionalmente dicha composición comprende al menos otro principio activo seleccionado de entre principios activos con función regenerante. La presente invención también se refiere a una forma galénica para la administración tópica de dicha composición farmacéutica o cosmética, así como también se refiere a los usos de dicha forma galénica como regenerante y cicatrizante de alteraciones considerables de la piel, con el objetivo de obtener una evolución normotrófica de dichas alteraciones.

ES 2 523 458 A1

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA O COSMÉTICA PARA LA REGENERACIÓN Y
CICATRIZACIÓN DE LA PIEL**

DESCRIPCION

5

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se enmarca dentro del campo de la industria farmacéutica y cosmética. Concretamente se refiere a una composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la enzima uroquinasa. Adicionalmente dicha composición farmacéutica o cosmética comprende al menos un principio activo seleccionado de entre principios activos con función regenerante, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento.

15

La presente invención también se refiere a una forma galénica para la administración tópica de una composición farmacéutica o cosmética que comprende al menos como principio activo la enzima uroquinasa. Adicionalmente la forma galénica comprende al menos un principio activo seleccionado de entre principios activos con función regenerante, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento.

20

La presente invención también se refiere a los usos de dicha composición farmacéutica o cosmética, así como de la forma galénica para aplicación tópica, concretamente como regenerante y cicatrizante de alteraciones considerables de la piel, con el objetivo de obtener una evolución normotrófica de dichas alteraciones.

25

ESTADO DE LA TÉCNICA

La regeneración y cicatrización de la piel son dos procesos críticos que permiten asegurar el buen funcionamiento de este órgano y una estética favorable para el mismo. Debido a múltiples factores genéticos y ambientales estos procesos no siempre ocurren en el tiempo y en la forma correcta, por lo que se requieren de elementos externos que garanticen el éxito de ambos.

35

Durante el proceso de regeneración se lleva a cabo una restitución de tejidos perdidos o dañados, consistentes en el crecimiento de células y demás estructuras que reemplazan las afectadas. La piel es uno de los pocos tejidos-órganos donde existe una mayor tasa de regeneración, siempre y cuando las células madres que dan lugar a los nuevos tejidos no se
5 hayan destruido.

En el caso de los procesos de cicatrización de la piel, estos conllevan la restauración de las estructuras originales con depósitos de colágenos. Básicamente ocurre en tres fases fundamentales, las cuales son: fase inflamatoria, fase proliferativa y fase de maduración o remodelación. La última fase o fase de remodelación puede durar meses o años y se
10 caracteriza por una remodelación del colágeno depositado.

En cuanto a la evolución que puede tener la cicatrización de la piel, es deseable una cicatrización o evolución normotrófica que ocurre cuando la piel adquiere un aspecto de
15 textura y consistencia igual o muy similar al que presentaba antes de la lesión o el trauma.

Como se indicaba anteriormente, con el objetivo de asegurar el desarrollo exitoso de estos procesos, habitualmente se emplean elementos externos, tales como soluciones de hidratación, cremas, etc. a base de sustancias naturales o sintéticas, que intervienen en los
20 procesos de regeneración y cicatrización, así como mejoran el aspecto final de cicatrices ya establecidas.

Los tratamientos disponibles en la actualidad son muy variados, siendo específicos para cada una de las fases de la cicatrización. Existen apósitos específicos que garantizan un
25 ambiente y unas condiciones fisicoquímicas de pH, temperatura y humedad ideales para favorecer el proceso de cicatrización. Además, al irse conociendo técnicamente cada una de las fases de la cicatrización, han ido apareciendo tratamientos y técnicas adecuadas a cada una de estas etapas. Por ejemplo, si la herida a tratar presenta tejido desvitalizado o esfacelos se emplean, o bien técnicas quirúrgicas o bien técnicas enzimáticas. Para
30 favorecer el desarrollo de un tejido proliferativo o de granulación se emplean otro tipo de compuestos. Finalmente otros preparados intervienen en la epitelización y en el remodelado final para evitar la formación de antiestéticos queloides.

Si existe incomodidad, dolor o molestias durante todo este proceso se recurre a agentes
35 antiinflamatorios o analgésicos para mejorar el estado de bienestar del paciente.

Por esta razón, en ocasiones para el tratamiento de una herida se recurre a un arsenal terapéutico ingente debido a la falta de un único tratamiento integrador.

5 Entre los compuestos conocidos y habitualmente empleados está la alantoína (glioxil-diurea), la cual tiene acción epitelizante y produce aumento de la hidratación, por lo que favorece la cicatrización de la herida. La alantoína constituye el producto final del metabolismo de las purinas, encontrándose en organismos animales y vegetales. Es conocida su aplicación en cicatrices, incluso antes de que se demostraran científicamente sus beneficios. Posee propiedades queratolíticas, favorecedoras de la penetración y con
10 efectos antiinflamatorios, y atenúa el prurito frecuente en el proceso de cicatrización.

En el caso del bisabolol, un aceite esencial extraído de la flor de la manzanilla, puede formar parte de cremas cicatrizantes, calmantes y/o antiinflamatorias.

15 Menos conocido en las preparaciones terapéuticas o cosméticas para el tratamiento de la regeneración y cicatrización de la piel es la enzima uroquinasa.

Esta enzima es obtenida originariamente de la orina humana. Tiene un reconocido efecto trombolítico, mediante la activación del plasminógeno a plasmina, que hidroliza las redes de
20 fibrina, de esta forma evita la obstrucción de los vasos sanguíneos, problemas arterio-venosos y derrames pleurales, por lo que sus únicas vías de administración reconocidas son la endovascular, endo-catéter e infusión intra-pleural.

Es por ello que la uroquinasa se emplea en forma de polvo liofilizado y la forma usual de
25 administración es por perfusión intravenosa continua, disuelta en suero salino isotónico. El uso de la misma en estas condiciones se encuentra restringido al ámbito hospitalario.

Un ejemplo del uso de la uroquinasa como agente trombolítico se divulga en la solicitud de patente WO9823151, la cual describe un método para prevenir enfermedades vasculares
30 por administración, durante largos períodos de tiempo, de bajas dosis de activadores de plasminógeno, tal como la uroquinasa.

En la solicitud de patente WO9515747 se divulga el uso de agentes potenciadores de la fibrinólisis, contenidos en matrices biocompatibles y biodegradables, específicamente para
35 el tratamiento de las adherencias quirúrgicas.

Teniendo en cuenta el estado de la técnica, actualmente es deseable una preparación farmacéutica o cosmética, útil como un tratamiento integral y que resulte eficaz y eficiente en cuanto a la reducción en el tiempo del proceso de regeneración y cicatrización cutánea, concretamente para el tratamiento de alteraciones considerables de la piel, consiguiendo
5 unos resultados satisfactorios, consistentes en una apariencia estética de la zona de la piel que ha sido dañada, igual o muy similar a la que tenía antes de sufrir la alteración.

Consecuentemente con lo anterior, existe una necesidad de una formulación galénica que permita la fácil aplicación de la preparación farmacéutica o cosmética indicada
10 anteriormente y que asegure la efectividad y estabilidad de los principios activos. Adicionalmente es deseable una simplificación en los tratamientos terapéuticos y/o cosméticos relacionados con la regeneración y cicatrización de alteraciones considerables de la piel, dirigida esta simplificación concretamente a la reducción de insumos a utilizar y a la reducción del tiempo empleado en dichos procesos de regeneración y cicatrización.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han descubierto de forma sorprendente que la uroquinasa induce la rápida disolución de coágulos y la licuación de los exudados fibrinosos,
20 ejerciendo una respuesta beneficiosa para estimular y favorecer el proceso de curación y cicatrización de las heridas quirúrgicas, infectadas o no, así como de otras alteraciones considerables de la piel, facilitando la limpieza de los tejidos necróticos.

Para el objeto de la presente invención se entiende por alteraciones considerables de la piel
25 cualquier disrupción o discontinuidad en la epidermis e incluso de la dermis. Esto engloba desde erosiones superficiales y pequeñas irritaciones, hasta lesiones tipo úlceras de origen venoso o arterial, úlceras por presión, pié diabético, heridas de origen traumático y heridas de origen quirúrgico.

Igualmente, dentro del ámbito de la presente invención se considera que la regeneración y
30 cicatrización de la piel incluye etapas que se solapan y se extienden o acortan en el tiempo, dependiendo de varios factores. De forma general se pueden plantear cuatro fases principales, que son:

35 - Fase inflamatoria: se produce una acción homeostática, en la que las plaquetas liberadas por los vasos dañados entran en contacto con el colágeno desorganizado y de forma

simultánea gracias a la fibrina y a la fibronectina forman una red, originando el tapón homeostático. Las plaquetas liberan factores de crecimiento y estimulan la producción de fibrina consolidando esta red que permitirá la migración de células inflamatorias al lugar de la lesión. Simultáneamente llegarán células capaces de producir sustancias con acción bactericida y otras células liberarán proteasas que digerirán parte de esta red y contribuirán a la limpieza de la herida.

- Fase de granulación: las células denominadas macrófagos, iniciarán la producción de tejido de nueva formación y debido a la reducción del aporte de oxígeno en la zona, se estimulará la producción de factores químicos que inducirán la formación de nuevos capilares sanguíneos y de esta forma, como si de una secuencia se tratara, se fabricará tejido de granulación y una nueva matriz extracelular. La presencia de nuevos capilares durante esta fase dará a la herida un aspecto eritematoso debido al incremento del aporte sanguíneo, nutrientes y agua. Además llegará un tipo celular específico, los fibroblastos, los cuales serán responsables de la fabricación de colágeno y de la matriz extracelular como tejido de sostén.

- Fase de epitelización: durante esta fase las células epiteliales migran a través del nuevo tejido ya formado para ir cubriendo la herida. Los queratinocitos basales procedentes de los márgenes de la herida irán cubriendo la herida de tejido epitelial de forma centripeta, necesitando para ello unas condiciones de humedad relativa constante.

- Fase de remodelado cutáneo: la herida ya está epitelizada pero aún continúa la fase de cicatrización. Hay un equilibrio entre la producción y digestión del colágeno depositado en la herida y este colágeno se organiza y estructura siguiendo las líneas de tensión. El control del equilibrio entre producción-degradación de colágeno lo realizan unas proteínas denominadas metaloproteasas.

A todo lo anterior es a lo que responde la presente invención, divulgando una composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la enzima uroquinasa. Adicionalmente la composición farmacéutica o cosmética comprende al menos un principio activo seleccionado de entre la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento. Dicha composición ejerce rápida y eficazmente su acción regenerante y cicatrizante sobre alteraciones considerables de la piel y simplifica los tratamientos

terapéuticos y/o cosméticos relacionados con la regeneración y cicatrización de dichas alteraciones.

5 Otro objeto de la presente invención divulga una composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la enzima uroquinasa en una concentración de entre 1 UI/ml y 10 000 UI/ml.

10 Otro objeto de la presente invención constituye el uso de la composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la uroquinasa para la fabricación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel, en las etapas de granulación, epitelización y remodelado cutáneo.

15 Otro objeto de la presente invención constituye el uso de la composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la uroquinasa y adicionalmente comprende al menos un principio activo seleccionado de entre principios activos regenerantes, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento, para la preparación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel.

20 Otro objeto de la presente invención constituye el uso de la composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la uroquinasa para ser administrado por vía tópica.

25 Otro objeto de la presente invención constituye el uso de la composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la uroquinasa y adicionalmente comprende al menos un principio activo seleccionado de entre principios activos con función regenerante, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento, para la preparación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel, para ser administrado por vía tópica y en forma de gel.

35 Otro objeto de la presente invención constituye el uso de la composición farmacéutica o cosmética que comprende como principio activo la uroquinasa y adicionalmente comprende al menos un principio activo seleccionado de entre principios activos con función regenerante, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento,

para la preparación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel, para ser administrado en una única dosis diaria durante un período de 3 a 15 días.

5 Otro objeto de la presente invención constituye una forma galénica para la administración por vía tópica de un principio activo que es la enzima uroquinasa, para ser aplicada en forma de gel.

10 Otro objeto de la presente invención constituye una forma galénica para la administración por vía tópica de enzima uroquinasa en asociación con al menos un principio activo seleccionado de entre otros principios activos con función regenerante, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento.

15 Otro objeto de la presente invención constituye una forma galénica en forma de gel, para la administración por vía tópica de al menos un principio activo que es la uroquinasa y adicionalmente la forma galénica comprende al menos otro principio activo seleccionado de entre principios activos con función regenerante, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento. La forma galénica en forma de gel de la presente
20 invención mantiene la efectividad y estabilidad de la enzima uroquinasa por períodos de tiempo de al menos 15 días.

Otro objeto de la presente invención constituye una forma galénica para administración por vía tópica, en un volumen de administración inferior a 5 ml por aplicación.

25 Otro objeto de la presente invención constituye el uso de la forma galénica para la fabricación de un medicamento o cosmético para el tratamiento de alteraciones considerables de la piel.

30 La composición farmacéutica o cosmética y la forma galénica para administración tópica en forma de gel, objeto de la presente invención comprende compuestos seleccionados de entre:

Componentes:	Concentración (% peso/peso)
Uroquinasa (1UI/ml- 10 000 UI/ml)	0,01 – 1 %
Principios activos regenerantes (por ejemplo	5 – 8

alantoína, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta)	
Principios activos calmantes (por ejemplo bisabolol, extracto de boswellia serrata)	0,01 - 7
Emolientes (por ejemplo aceites vegetales, isopropil miristato, alcoholes grasos)	1 – 25
Agentes humectantes (por ejemplo glicerina, propilenglicol)	1 – 25
Agentes reguladores de la viscosidad (por ejemplo éteres de celulosa, carbomer, gomas arábica, goma guar, goma xantana)	0,5 – 8
Agentes conservantes (antimicrobianos y antifúngicos)	0,01 – 8
Reguladores de pH (ácidos y bases)	0,1 – 10
Agentes quelantes (por ejemplo EDTA)	0,05 – 5
Otros principios activos (antioxidantes, por ejemplo Tocoferol), (extractos biológicos por ejemplo enzimas, factores de crecimiento), (extractos botánicos)	0,01 – 3
Agua	c.s.p.100

siendo las concentraciones % peso/peso, de manera que los valores individuales de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supera el 100%, y donde el gel mantiene la efectividad y estabilidad de la enzima por períodos de tiempo de al menos 18 meses en su envase contenedor sin abrir y de 3 meses una vez abierto el envase contenedor.

Tras una larga experiencia en el tratamiento de cicatrices y otras alteraciones considerables de la piel, se ha encontrado sorprendentemente que la uroquinasa induce la rápida disolución de coágulos y la licuación de exudados fibrinosos en dichas alteraciones de la piel, estimulando y favoreciendo el proceso de regeneración y cicatrización de las mismas, se encuentren infectadas o no.

Específicamente se ha encontrado que la acción de la uroquinasa consiste en degradar las redes de fibrina y esfacelos que se producen bajo condiciones patológicas y que impiden la correcta regeneración y cicatrización de heridas, úlceras y demás alteraciones considerables de la piel.

5

Durante la etapa de la cicatrización, la acción de la uroquinasa es estimular y activar factores angiogénicos, que inducirán la formación de nuevos capilares sanguíneos, que implicarán un mayor y mejor aporte de oxígeno y nutrientes al lecho de la alteración de la piel. De forma simultánea, eliminará los restos de fibrina, favoreciendo la etapa de granulación.

10

Finalmente se producirá un remodelado cosmético de la cicatriz eliminando el exceso de colágeno y evitando la formación de queloides antiestéticos.

15

Un principio activo que comprende la composición de la presente invención es la alantoína, la cual ejerce una fuerte estimulación de la proliferación celular y la reconstrucción de la epidermis, con elevada actividad queratolítica disolviendo el cemento intercelular que mantiene unidos a los corneocitos substituyendo células muertas por nuevas y sanas. Esto favorece el proceso de epitelización, clave básica para el proceso de cicatrización, ya que esta es capaz de modificar la proliferación celular de las células basales. Al mismo tiempo, la alantoína presenta actividad humectante, como resultado de su capacidad para incrementar la retención de agua en la matriz celular, aspecto fundamental para una correcta cicatrización de las heridas.

20

25

Otro principio activo que comprende la composición de la presente invención es el bisabolol, el cual tiene un efecto calmante y anti radicales libres, proporcionando una ligera actividad antiinflamatoria y calmante en la piel, cuando esta se encuentra irritada.

30

De esta forma, la presente invención divulga una composición farmacéutica o cosmética que en una realización preferida comprende uroquinasa, alantoína y bisabolol y la forma galénica de administración tópica de dicha composición, interviene en los procesos de regeneración y cicatrización de alteraciones considerables de la piel de una forma unitaria, al emplear una única preparación cosmética desde el inicio del tratamiento, garantizando una evolución progresiva favorable, continua y rápida de las alteraciones considerables de la piel.

35

Con la forma galénica para administración tópica, objeto de la presente invención, se obtiene un efecto a nivel local, siendo nula la absorción sistémica de los principios activos. Dicha forma galénica comprende al menos un principio activo que es la uroquinasa, para ser aplicada en forma de gel. Adicionalmente puede comprender otros principios activos.

5

La forma galénica objeto de la presente invención mantiene la estabilidad físico-química y microbiológica de la enzima uroquinasa sin necesidad de refrigeración a una temperatura inferior a los 40 grados centígrados.

10

En una realización preferida, la forma galénica obtenida en la presente solicitud de patente en forma de gel que comprende enzima uroquinasa y adicionalmente comprende al menos un principio activo seleccionado de entre principios activos con función regenerante, como la alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento. Esta forma galénica

15

posibilita abordar con una sola formulación todo el proceso de regeneración y cicatrización, incluyendo las etapas de granulación, epitelización y remodelado cutáneo, constituyendo esto una notable ventaja, a la vez que diferencia con los tratamientos habituales, donde cada etapa se aborda de forma individual con los principios activos aplicados individualmente, conllevando mayores costes y tiempos de tratamiento.

20

Los ensayos realizados con la composición farmacéutica o cosmética y la forma galénica objeto de la presente invención demuestran una aceleración de forma significativa y eficaz el proceso de cicatrización de la piel lesionada.

25

La aplicación de la composición farmacéutica o cosmética y la forma galénica objeto de la presente invención en forma de gel se realizará sobre la superficie de la piel donde se encuentre la alteración considerable, en la cantidad adecuada, siendo esta un volumen de aplicación inferior a 5 ml, una sola vez al día, durante un período de 3 – 15 días. Esta aplicación puede realizarse de forma directa y administrar un ligero masaje hasta su total

30

absorción o bien realizar una cura húmeda empleando un apósito adicional adecuado para ello.

La invención se ilustra mejor mediante los ejemplos, no limitativos que siguen a continuación.

35

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el comportamiento de la puntuación de la escala PUSH durante los días de tratamiento con diferentes grupos de pacientes.

5 La Figura 2 muestra el comportamiento medio de la puntuación de la escala PUSH durante las primeras 72 horas de tratamiento con los diferentes grupos de pacientes.

La Figura 3 muestra los resultados obtenidos por los evaluadores en cuanto a diferentes parámetros de la composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención.

10

Las Figuras 4.1, 4.2, 4.3 y 4.4 muestran la evolución de una herida en las primeras 72 horas, en la que se ha aplicado la composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención.

15 DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

Ejemplo 1

La composición farmacéutica o cosmética de la presente invención en una realización
20 preferida, comprende los siguientes componentes:

Componentes:	Concentración (% peso/peso)
Uroquinasa (1UI/ml- 10 000 UI/ml)	0,01
alantoína	8
bisabolol	1
isopropil miristato	25
glicerina	15
goma xantana)	2
Agentes conservantes (antimicrobianos y antifúngicos)	2

Reguladores de pH (ácidos y bases)	5
EDTA)	2
Tocoferol	1
Agua	c.s.p.100

Ejemplo 2

5 A fin de evaluar la actividad de la composición con actividad regenerante y cicatrizante, se empleó la escala PUSH (de sus siglas en inglés **P**ressure **U**lcer **S**cale for **H**eating), validada para monitorizar el seguimiento en los procesos de cicatrización de heridas. Con la medición de esta escala se pretende determinar con la mayor fiabilidad posible la evolución de una úlcera por presión establecida, observando cronológicamente su desarrollo.

10

La escala PUSH evalúa la herida y asigna una puntuación en los siguientes aspectos a lo largo del tratamiento:

- dimensiones de la herida (largox ancho) de 0 a 10 puntos
- cantidad de exudado: 0 (nada) a 3 (abundante)
- 15 - tipo de tejido: 0 (piel cerrada) a 4 (tejido necrótico)

Un grupo de 10 voluntarios (Caso I – Caso X) seleccionados de diferentes hospitales, con heridas en diferentes localizaciones anatómicas, fueron tratados con la composición descrita en el Ejemplo 1, en forma de gel de aplicación tópica.

20

Se evaluó la escala PUSH en cada caso a nivel basal, durante 15 días; mostrándose los valores de mayor relevancia clínica. Durante los 15 días de ensayo se comprobó la eficacia en el tratamiento con la composición objeto de la presente invención, sin evidenciarse merma en la actividad de los principios activos.

25

Al mismo tiempo se evaluó la escala PUSH en pacientes tratados exclusivamente con uroquinasa (Grupo Uroquinasa), siguiendo el procedimiento de reconstituir, según indicaciones del fabricante, viales de polvo liofilizado de uroquinasa para uso endo-venoso, empapar una gasa con dicha solución y aplicar dicha gasa sobre la lesión a tratar. En estas
30 condiciones, el excedente de la solución de uroquinasa debe guardarse un máximo de 72

horas en refrigeración, entre otras razones ya que pasado este tiempo la enzima pierde su actividad, principalmente debido a la contaminación bacteriana de la preparación.

Finalmente también se evaluó mediante la escala PUSH, pacientes sometidos a 5 tratamientos convencionales (Grupo Tratamiento Convencional), concretamente con antisépticos habituales y apósitos tipo hidrocoloides.

La Tabla 1 muestra los valores de PUSH medidos por días en cada grupo de pacientes.

10

Tabla 1

Días	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Grupos																
Caso I	15	10	9	7												
Caso II	13	8	6	4	2											
Caso III	16	14	11	6												
Caso IV	9	3	2	1												
Caso V	16	13	10	7												
Caso VI	10	6	3	2	2											
Caso VII	15	12	8	4												
Caso VIII	13	9	7	5												
Caso IX	16	8	5	2												
Caso X	10	8	5	2												
Uroquinasa	12	11	10	10	9	8	8	8	6	6	5	4	4			
Tratamiento Convencional	10	8	8	7	7	8	6	6	8	6	6	5				

En la Tabla 1 se muestra que durante los tres primeros días de tratamiento con la 15 composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención hay una reducción extraordinariamente significativa de los valores obtenidos en la escala PUSH, en los casos en que se ha realizado una sola aplicación diaria de la composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención.

En cambio, en el caso de los pacientes tratados con la enzima uroquinasa como principio activo (Grupo Uroquinasa) y de los pacientes sometidos al tratamiento convencional (Grupo Tratamiento Convencional), se requieren procesos mucho más largo en el tiempo, superándose incluso las 2 semanas de tratamiento para lograr una respuesta clínica aceptable, reflejada esta respuesta en los valores obtenidos con la escala PUSH. Adicionalmente, en estos dos grupos fue necesario aplicar 3 curas diarias.

En cualquier caso se observa también que si comparamos los tratamientos en los que se ha utilizado solo la enzima uroquinasa y el tratamiento convencional, existen oscilaciones a lo largo del tiempo, demostrando que el empleo de Uroquinasa de forma tópica reduce la puntuación en la escala PUSH básicamente por estimular la formación del tejido de granulación. Estos resultados se muestran igualmente en el gráfico de la Figura 1. En dicho gráfico se demuestra que durante las primeras 72 horas de tratamiento y una sola aplicación diaria con la composición objeto de la presente invención, se acelera el proceso de cicatrización, en comparación con el tratamiento convencional y con el tratamiento con uroquinasa en disolución del polvo liofilizado, en los cuales se emplean muchos más días y se llegan a requerir tres aplicaciones diarias.

Ejemplo 3

En la siguiente tabla (Tabla 2) se demuestra la eficacia y eficiencia respecto al tratamiento aplicado durante los tres primeros días. Realizamos una media en la escala PUSH para cada día de tratamiento y con una sola aplicación en el día, de todos los casos tratados con la composición objeto de la presente invención, descrita en el Ejemplo 1. Igualmente se realiza un seguimiento en la misma escala, en un grupo de pacientes empleando únicamente los excipientes de la composición y el otro grupo empleando agentes regenerantes. En todos los grupos y casos se realizó una sola aplicación diaria.

Tabla 2

Grupos	Días	0	1	2	3
Tratamiento Composición Ejemplo 1		13,3	9,1	6,6	4
Tratamientos Excipientes de Composición		15	14	14	14
Tratamiento Agentes Regenerantes		13	12	9	9

Como se observa en la tabla anterior, en el grupo tratado únicamente con excipientes de la composición objeto de la presente invención, no se observa reducción en la puntuación de la escala PUSH de forma significativa. En el grupo tratado con activos regenerantes se aprecia una discreta reducción en la puntuación de la escala PUSH, básicamente determinada por la reducción en las dimensiones de la herida. En el grupo tratado con la composición objeto de la presente invención se observa una reducción evidente en la puntuación de la escala PUSH durante los primeros tres días de tratamiento, fundamentalmente por la reducción en el tamaño de la herida y en el tipo de tejido expuesto. Ver Figura 2.

10 Ejemplo 4

Otros ensayos realizados tuvieron el objetivo de evaluar la tolerabilidad y seguridad de uso de la composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención y la forma galénica de administración tópica también objeto de la presente invención. Se evaluó la incomodidad de empleo, la aparición de reacciones cutáneas adversas, irritabilidad en la zona de aplicación y prurito, todo ello sobre la base de un cuestionario adaptado.

Ninguno de los voluntarios participantes en los ensayos presentó ninguna reacción cutánea indeseable, tales como erupción, irritación o prurito asociado a la aplicación de la composición farmacéutica o cosmética durante el tratamiento, que en algunos casos se extendió más de 15 días.

Todos los voluntarios participantes en los ensayos consideraron agradable la textura y el olor del producto aplicado, considerándolo además de aplicación rápida y sencilla.

Los resultados obtenidos demostraron que la composición farmacéutica o cosmética de la presente invención aplicada en forma de gel, acelera el proceso de cicatrización, respecto a otros tratamientos disponibles en el mercado.

Igualmente los resultados obtenidos mostraron que la composición farmacéutica o cosmética empleada aumentó el aporte de sangre al lecho de la lesión, corroborado por la apreciación visual de formación de nuevos capilares sanguíneos y la aparición de tejido de granulación, esencial para la correcta cicatrización de cualquier alteración considerable de la piel.

Los resultados anteriores se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 5

La composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención, en una realización preferida se prepara en forma de gel para administración tópica.

5

El gel preparado comprende como excipientes compuestos farmacéuticos o cosméticamente aceptables seleccionados de la siguiente lista:

Agentes controladores de la viscosidad entre 0,5 y 8 % peso/peso, como éteres de celulosa, pectinas, alginatos, goma arábiga, goma guar, goma xantana o agar-agar, entre otros agentes reguladores de la viscosidad.

Agentes humectantes entre 1 y 25 % peso/peso, como glicerina, urea, sorbitol, propilenglicol, otros disolventes glicólicos, compuestos nitrogenados, alcoholes grasos, alfa-hidroxiácidos en bajas concentraciones o polímeros de azúcares, entre otros.

Ácidos, bases o soluciones tamponadas reguladoras del pH, entre 0,1 y 10 % peso/peso.

Emolientes entre 1 y 25 % peso/peso, como aceites vegetales y sus ésteres, aceites minerales, alcoholes grasos y sus derivados, fosfolípidos, siliconas o glicéridos etoxilados, entre otros.

Agentes quelantes entre 0,05 y 5 % peso/peso, como sales de EDTA (ethylenediaminetetraacetate), sales de iminodisuccinato y las formas ácidas de las mismas o ácido poliaspártico y sus sales, entre otros.

Agentes conservantes como antimicrobianos y antifúngicos, ácidos orgánicos y sus sales, alcoholes, derivados fenólicos, donadores de formaldehído o derivados halogenados, entre otros, entre 0,01% y 8% peso/peso.

30

Antioxidantes entre 0,01 y 3 % peso/peso, procedentes de vegetales o frutas o sintéticos, como antocianinas, flavonoides, tocoferoles y sus derivados, ácido ascórbico y sus derivados, betacarotenos, albúmina, ácido úrico, bilirrubina, metionina sulfóxido reductasa, superóxido dismutasa, glutatión, peroxidasa, proteínas de unión a metales, butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol o enzimas reparadoras de ADN, entre otros.

35

Agua, csp.

El gel que soporta los principios activos es un polímero semisólido de color blanco-transparente, que presenta un olor agradable y no mancha ni la piel ni los tejidos. Los reguladores del pH, conservantes y estabilizantes proporcionan la actividad y estabilidad necesaria a los principios activos para ejercer su actividad, la cual queda demostrada a través de los casos clínicos registrados.

El gel presenta unas propiedades reológicas adecuadas para una adecuada extensibilidad y adaptabilidad a la superficie a tratar, el cual se mantiene adherido a la superficie formando una fina película en contacto con dicha superficie. También resulta fácilmente lavable.

La actividad y estabilidad físico-química y microbiológica del gel se mantienen sin necesidad de refrigeración durante un periodo de al menos 18 meses, sin abrir el envase contenedor del gel y de un periodo de 3 meses después de abierto el envase contenedor del gel, siempre a temperaturas por debajo de los 40°C. Todos los excipientes garantizan la actividad y estabilidad de los principios activos, tras superar satisfactoriamente los ensayos de estabilidad bajo condiciones aceleradas (datos no mostrados). Los agentes controladores de la viscosidad garantizan mayoritariamente una estabilidad físico-química del gel, al crear un microambiente protector y una matriz de soporte que inmoviliza la enzima uroquinasa, evitando su autólisis y estabilizándola en este medio. La estabilidad microbiológica del gel y de la uroquinasa viene determinada por los conservantes, ya que este ha superado satisfactoriamente los ensayos de eficacia del conservante.

Los ensayos realizados demostraron que dicha forma galénica en gel, mantiene la efectividad y estabilidad de la enzima por largos períodos de tiempo, al menos 18 meses, al emplearse el mismo preparado de composición farmacéutica o cosmética durante los 15 días de duración del ensayo, siendo este fabricado con 18 meses de antelación, y obtenerse los mismos resultados que con las preparaciones de la composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención preparadas cada 72 horas y mantenidas a 4°C, siendo este último, el procedimiento que se aplica cuando se reconstituyen viales de polvo liofilizado de la enzima uroquinasa para uso endo-venoso con el disolvente adecuado, según indicaciones del fabricante, donde la uroquinasa resulta estable en un período máximo de 72 horas. (Datos no mostrados).

El gel se aplica en un volumen inferior a 5 ml, en cada aplicación diaria.

Un ejemplo de los resultados obtenidos con el gel para administración tópica de la composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención se muestran en las figuras 4.1 a 4.4, donde se aprecia la evolución favorable en la regeneración y cicatrización de una herida en las primeras 72 horas de tratamiento.

En otras formas farmacéuticas, la composición farmacéutica o cosmética objeto de la presente invención, puede presentarse en forma de lociones, cremas, leches, suspensiones, cristales líquidos o espumas. Igualmente podrá tener diferentes formatos de presentación, como pueden ser envases multidosis, monodosis, soportes impregnados, sticks, y otras formas conocidas por el experto en la materia para aplicaciones tópicas.

15

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica o cosmética caracterizada porque comprende como principio activo la uroquinasa.
2. Composición farmacéutica o cosmética de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque adicionalmente comprende al menos un principio activo seleccionado de entre alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento.
3. Composición farmacéutica o cosmética de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque la uroquinasa se encuentra en una concentración de entre 1 UI/ml y 10 000 UI/ml.
4. Uso de la composición farmacéutica o cosmética de la reivindicación 1 que comprende como principio activo la uroquinasa para la fabricación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel, en las etapas de granulación, epitelización y remodelado cutáneo.
5. Uso de la composición farmacéutica o cosmética de la reivindicación 2 para la preparación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel, en las etapas de granulación, epitelización y remodelado cutáneo.
6. Uso de la composición farmacéutica o cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 para ser administrada por vía tópica en forma de gel.
7. Uso de la composición farmacéutica o cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 para ser administrada en una única dosis diaria durante un período de 3 a 15 días.
8. Forma galénica tópica que comprende la composición de la reivindicación 1.
9. Forma galénica tópica de acuerdo a la reivindicación 8 caracterizada porque adicionalmente comprende al menos un principio activo seleccionado de entre alantoína, bisabolol, ácido hialurónico, colágeno, aceite de rosa mosqueta, extracto de boswellia serrata, antioxidantes, enzimas y factores de crecimiento.

10. Forma galénica tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9 caracterizada porque el gel posee agentes reguladores de la viscosidad entre 0,5 y 8 % agentes humectantes entre 1 y 25 %, reguladoras del pH, entre 0,1 y 10 %, emolientes entre 1 y 25 %, agentes quelantes entre 0,05 y 5 %, agentes conservantes entre 0,01% y 8% y antioxidantes entre 0,1 y 3 %, siendo las concentraciones % peso/peso, de manera que los valores individuales de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supera el 100%.
11. Uso de la forma galénica tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para la fabricación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel.
12. Uso de la forma galénica tópica según reivindicación 11 caracterizada porque el volumen de administración es inferior a 5 ml por aplicación.

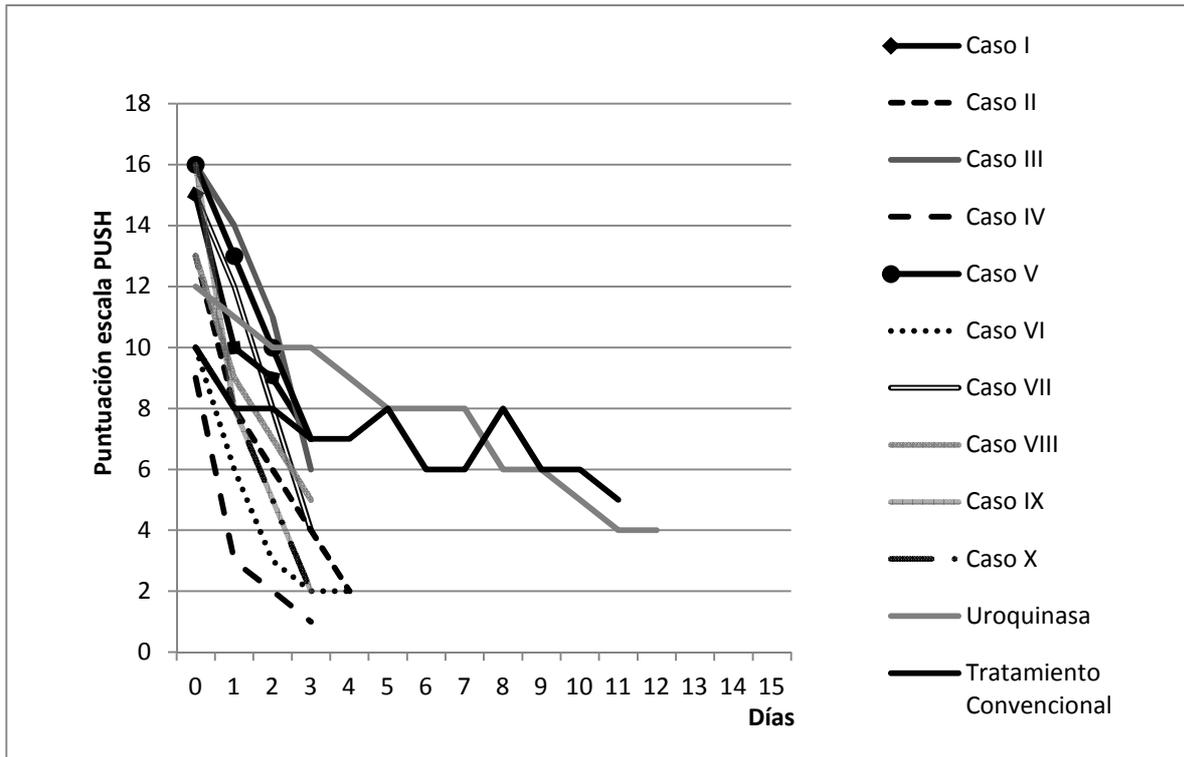


Figura 1

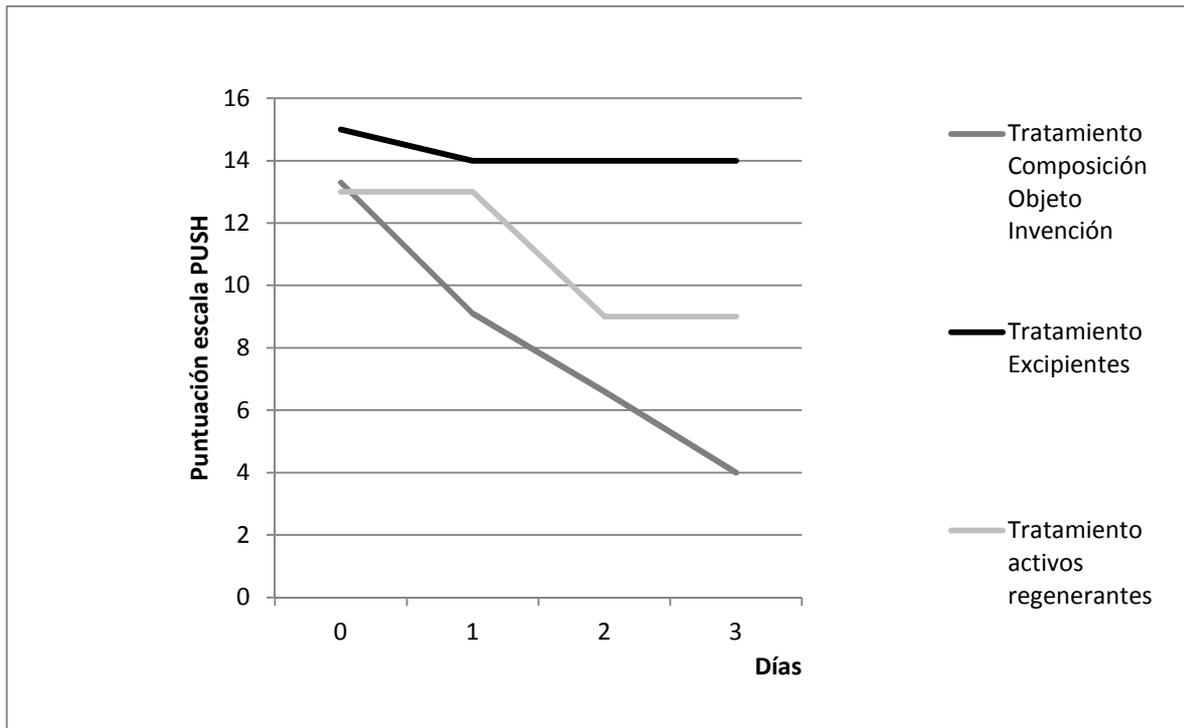


Figura 2

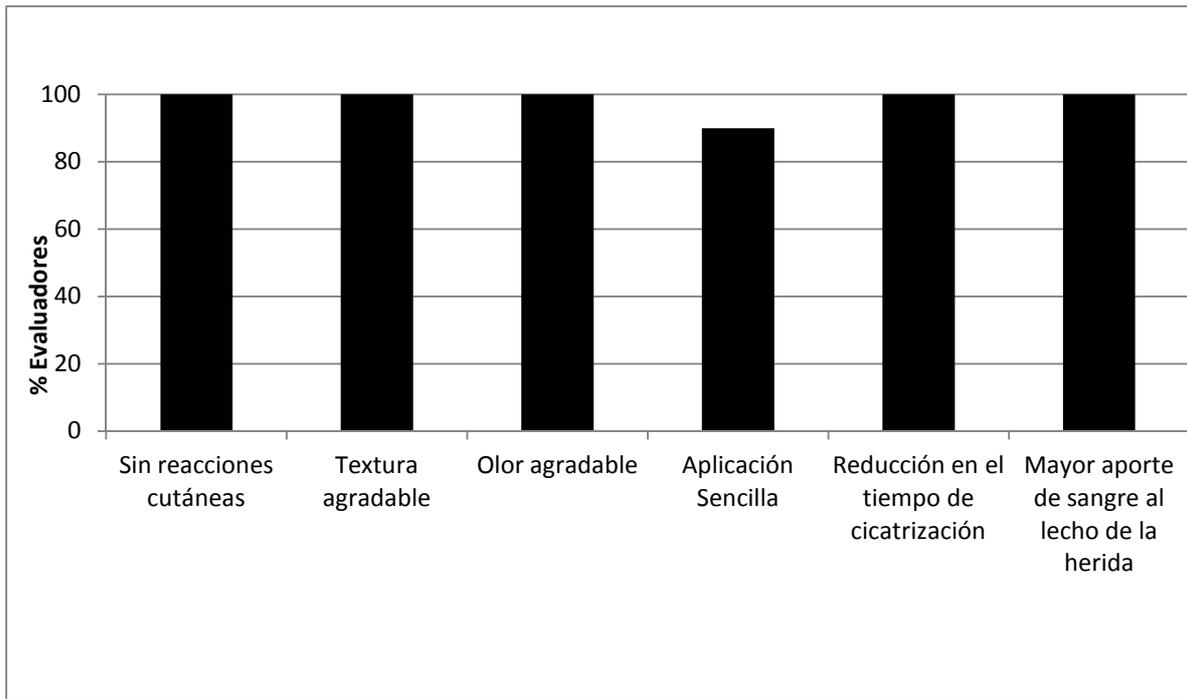


Figura 3



Figura 4.1

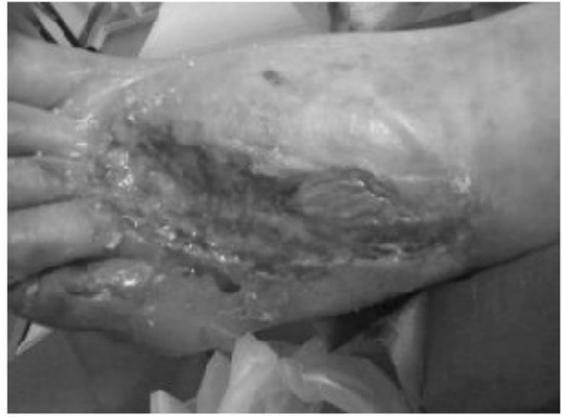


Figura 4.2



Figura 4.3



Figura 4.4



21 N.º solicitud: 201330747

22 Fecha de presentación de la solicitud: 23.05.2013

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: **A61K38/49** (2006.01)
A61P17/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 0723782 A1 (NEDERLANDSE ORG TOEGEPAST) 31.07.1996, todo el documento.	1-12
X	JP H06321806 A (SHISEIDO CO LTD) 22.11.1994, (resumen) Derwent Publications Ltd., AN 1995-181632.	1-12
X	US 2003147876 A1 (NI et al.) 07.08.2003, todo el documento.	1-12
A	WO 03084410 A1 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 16.10.2003, todo el documento.	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.04.2014

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.04.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-12	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-12	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 0723782 A1 (NEDERLANDSE ORG TOEGEPAST)	31.07.1996
D02	JP H06321806 A (SHISEIDO CO LTD)	22.11.1994
D03	US 2003147876 A1 (NI et al.)	07.08.2003
D04	WO 03084410 A1 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM)	16.10.2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica o cosmética caracterizada porque comprende como principio activo uroquinasa (reivindicaciones 1 a 3), su uso para la fabricación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel (reivindicaciones 4 a 7), la forma galénica que comprende la composición mencionada (reivindicaciones 8 a10), y su uso para la fabricación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel (reivindicaciones 11 y 12).

D01 divulga el empleo de composiciones tópicas que comprenden activadores del plasminógeno.

D02 divulga una composición de uso tópico que contiene entre 0.0001 y 100 unidades/g de uroquinasa, con gran actividad en la curación de heridas.

D03 anticipa composiciones que comprenden un factor de crecimiento relacionado con la función de las células epiteliales y una proteasa degradadora de la matriz extracelular.

D04 anticipa una composición para la curación de heridas que comprende un material biodegradable y un material soporte. Además, comprende agentes anti-trombóticos, como la uroquinasa o el activador tisular del plasminógeno, agentes anti-inflamatorios y factores de crecimiento.

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

D01 divulga el empleo de composiciones tópicas que comprenden activadores del plasminógeno no bacterianos, como uroquinasa, para el tratamiento de heridas que no cicatrizan o de cicatrización lenta, por ejemplo úlceras en las piernas, quemaduras abiertas, etc. La composición comprende entre 0.01-5 mg/g del principio activo.

D02 divulga una composición de uso tópico que contiene entre 0.0001 y 100 unidades/g de uroquinasa, con gran capacidad de curación de heridas.

D03 anticipa composiciones que comprenden un factor de crecimiento relacionado con la función de las células epiteliales y una proteasa degradadora de la matriz extracelular y su uso en el tratamiento de heridas de la piel, cavidad oral, superficies mucosas, ojos, etc. Así, expone la combinación de varios factores de crecimiento (EGF, FGF, HGF, TGF y IGF) con enzimas como uroquinasa, activador tisular del plasminógeno, estreptoquinasa, tripsina o metaloproteinasa. La concentración del factor de crecimiento es de 0.00001% [p/v] a 0.1% [p/v] y la concentración de la enzima es entre 0.0001 [p/v] y 1% [p/v].

Los documentos citados anticipan composiciones que comprenden como principio activo uroquinasa, así como su uso para la fabricación de un medicamento o cosmético para la regeneración y cicatrización de la piel. Por consiguiente, las reivindicaciones de la 1 a la 12 no son nuevas ni presentan actividad inventiva.