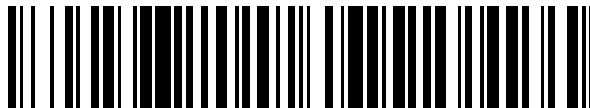


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 640**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 35/20</b>	(2006.01)	<b>A61L 26/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/38</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/05</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/7004</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/40</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/26</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/42</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/047</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/32</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/42</b>	(2006.01)	<b>A61L 15/44</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2006 E 06838046 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 1968627**

54 Título: **Composiciones para romper e inhibir la reconstitución de la biopelícula de heridas**

30 Prioridad:

**18.11.2005 US 738395 P**  
**23.06.2006 US 805699 P**

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

**14.01.2015**

73 Titular/es:

**GLANBIA NUTRITIONALS (IRELAND) LIMITED**  
**(100.0%)**  
**GLANBIA HOUSE**  
**KILKENNY, IE**

72 Inventor/es:

**WOLCOTT, RANDALL**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 526 640 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**

Composiciones para romper e inhibir la reconstitución de la biopelícula de heridas

**5 Referencia a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica beneficio de prioridad respecto a la solicitud de patente provisional de EE.UU. número 60/805.699 presentada anteriormente el día 23 de junio de 2006 y la solicitud de patente provisional de EE.UU. número 60/738.395 presentada el 18 de noviembre de 2005.

10

**Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones para estimular la cicatrización de heridas. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones para romper la biopelícula de una herida.

15

**Antecedentes de la invención**

Las heridas crónicas son un problema médico cada vez más importante. La gravedad de un problema médico a menudo se refleja en los costes de la atención y, solo en EE.UU., los costes médicos directos de los cuidados de heridas crónicas se estiman en varios miles de millones de dólares. Se estima que se gastan miles de millones de dólares al año en productos para el cuidado de heridas.

20

Se ha estimado que el impacto económico de la pérdida de productividad como resultado de las heridas crónicas, tanto como lesiones como en forma de afecciones médicas que requieren mucho tiempo del cuidador, es de aproximadamente cien mil millones dólares. Las heridas crónicas se asocian con frecuencia con diversas afecciones médicas que generalmente se considera que predisponen a un individuo a desarrollar uno o más de tales heridas. Por ejemplo, según la Asociación Americana de Diabetes, solo en Estados Unidos solamente hay aproximadamente 20,8 millones de diabéticos y ese número aumenta considerablemente cada año. Un porcentaje significativo de los diabéticos desarrollan úlceras diabéticas, y el 15-25 % de las personas con diabetes generalmente requieren algún tipo de amputación. Más del 60 % de las amputaciones no traumáticas de las extremidades se producen en personas con diabetes, y en 2002 se produjeron aproximadamente 82.000 amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en la población diabética en Estados Unidos (Asociación Americana de Diabetes). El pronóstico de supervivencia a 5 años de un individuo diabético con una amputación mayor de extremidades es del 20 %, mientras que los diabéticos no amputados, incluso con enfermedad vascular periférica, tienen una tasa de supervivencia a los 5 años superior al 60 %.

25

30

35

Las úlceras venosas de las piernas afectan a millones de personas y millones de personas tienen úlceras de decúbito.

En un intento de mejorar la cicatrización de heridas se ha usado y se está usando una amplia gama de productos para el cuidado de heridas. Entre estos productos se incluyen agentes antimicrobianos, tales como compuestos que contienen plata (yodo cadexómero, azul de metileno / violeta de genciana), biocidas no específicos (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, solución de Dakin y vinagre); antibióticos tópicos y agentes hidratantes tales como geles de hidrocoloides, composiciones de solución salina (celulosa, alginato, etc.), y dextranos de cadena media (por ejemplo, miel). Los productos para el cuidado de heridas también incluyen antiinfecciosos sistémicos y tópicos, apósitos y vendajes para la manipulación de heridas, limpiadores de heridas, productos de desbridamiento, apósitos de plata, apósitos húmedos tales como alginatos, películas, espumas, hidrocoloides e hidrogeles, y apósitos biológicos tales como colágeno artificial de la piel y factores de crecimiento, y productos de alivio de presión. Más recientemente, la biotecnología ha contribuido con diversas de proteínas recombinantes, péptidos, factores de crecimiento y otros productos de terapia para heridas.

40

45

50

El documento WO03/088914A describe la inhibición de la formación de películas biológicas poniendo en contacto las bacterias con un quelante metálico para limitar de este modo la formación de las películas biológicas.

El documento WO2004/024180A describe una composición de lactoferrina para tratar heridas.

55

El documento WO03/018049A describe el uso de apoproteínas del suero de la leche en la profilaxis o tratamiento de infecciones microbianas o víricas.

Los documentos WO2005094579A y WO2005018701A describen composiciones antimicrobianas y métodos para reducir la formación de películas biológicas.

60

El documento JP2002302404B describe el uso de una pentosa o su alcohol de azúcar para la supresión de películas biológicas bacterianas.

El Journal of Dermatological Science vol. 38, número 3, páginas 197-205 (2005) describe el efecto del xilitol y de famesol en la inhibición de la formación de películas biológicas causada por *Staphylococcus aureus*.

65

Current Microbiology, 2006, vol. 52, N°. 6, páginas 418-423 describe el efecto de la clorhexidina y el xilitol sobre la formación de películas biológicas causada por *Streptococcus mutans*.

5 Medical Hypotheses, vol. 63, número 5, páginas 863-865 [2004] describe la inhibición de formación de películas biológicas bacterianas mediante limitación del hierro.

El documento US20050053593A describe una composición antimicrobiana que comprende un lípido antimicrobiano y un componente potenciador.

10 El documento US2004/0214750A describe el tratamiento de afecciones dermatológicas mediante administración de lactoferrina por vía tópica en la piel y en el mismo marco de tiempo la administración de lactoferrina por vía oral.

15 Aunque se han utilizado cientos de diferentes composiciones para el cuidado de heridas en un intento de mejorar el cuidado de heridas, de acuerdo con los Centros para el Control de Enfermedades, en 2002 la tasa de amputación de las extremidades inferiores ajustada por edad (2,9 por 10.000 habitantes) era casi el doble de la tasa observada en 1980 (1,6 por 10.000 habitantes). Claramente, existe todavía una gran necesidad de mejores productos y métodos para el tratamiento y manipulación de heridas.

### 20 Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona una composición para el cuidado de heridas para su uso en el tratamiento de heridas asociadas con películas biológicas como se define en las reivindicaciones.

25 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona una composición para el cuidado de heridas para su uso en el incremento de la tasa de curación de heridas asociadas con películas biológicas como se define en las reivindicaciones.

También se proporciona un apósito para heridas tal como se define en las reivindicaciones.

30 También se describen métodos para proporcionar tratamiento de heridas. En un caso, el método comprende aplicar a una herida aguda o crónica una composición que comprende MDPP, o lactoferrina aislada, y xilitol. En otro caso, el método también puede comprender la aplicación a la herida de al menos un agente hidratante tal como, por ejemplo, metilcelulosa / gel de gelatina. También se describen métodos para el tratamiento de heridas crónicas mediante la aplicación a una herida desbrida de una composición que comprende un inhibidor de la reconstitución de la biopelícula (IRB) que, en diversas realizaciones, puede comprender lactoferrina y xilitol, MDPP y xilitol, MDPP, MDPP-A, o MDPP- A y xilitol. También se describe un método para inhibir la reconstitución de la biopelícula a partir de fragmentos de biopelículas en un tejido humano o animal, comprendiendo el método aplicar al tejido un producto proteico derivado de la leche bovina procesada para proporcionar una concentración enriquecida de aproximadamente 2% a aproximadamente 100 % proteico derivado de la leche tal como lactoferrina y de aproximadamente 0 a aproximadamente 15 mg de Fe / 100 g de lactoferrina.

### Breve descripción de las figuras

45 La Fig. 1 es una fotografía de una herida crónica, que ilustra la presencia de biopelícula en la herida como se pone de manifiesto por la cantidad sustancial de descamación visible.

La Fig. 2a es una fotografía de una herida crónica antes del tratamiento y la Fig. 2b es una fotografía de la misma herida después del tratamiento con una composición de MDPP/xilitol como se proporciona en una forma de realización de la invención.

50 La Fig. 3a es una fotografía de una herida crónica antes del tratamiento y la Fig. 3b es una fotografía de la misma herida después del tratamiento con una composición de MDPP/xilitol como se proporciona en una forma de realización de la invención.

La Fig. 4a es una fotografía de una herida crónica antes del tratamiento y la Fig. 4b es una fotografía de la misma herida después del tratamiento con una composición de MDPP/xilitol.

55 La Fig. 5a es una fotografía de una herida crónica antes del tratamiento y la Fig. 5b es una fotografía de la misma herida después del tratamiento con una composición de MDPP/xilitol.

La Fig. 6a es una fotografía de una herida crónica antes del tratamiento y la Fig. 6b es una fotografía de la misma herida después del tratamiento con una composición de MDPP/xilitol. En este caso, la composición se combinó en una base de Aquaphor® (Smith y Nephew Wound Care, Hull, Reino Unido).

60 La Fig. 7a es una fotografía de una úlcera de pie diabético con osteomielitis del dedo izquierdo La recomendación hospitalaria inicial fue la amputación del pie izquierdo. Las Figs. 7b y 7c se tomaron después de iniciar el tratamiento en el Southwest Regional Wound Care Center, Lubbock, Texas. La Fig. 7b es una fotografía de una herida desbrida del pie izquierdo, que tiene como resultado una pérdida de tejido significativa en el pulgar del pie. La Fig. 7c es una fotografía de la misma herida de menos de 3 meses más tarde. La herida se trató con un gel de xilitol / MDPP.

65 La Fig. 8 es un gráfico que ilustra los efectos del tratamiento de 67 heridas (37 con el producto proteico derivado de la leche y 30 con gel de metilcelulosa Curasol® como control) durante un período de 8 semanas. En el estudio se

incluyeron diversos tipos de heridas, incluyendo úlceras venosas de las piernas, heridas traumáticas, heridas quirúrgicas que no cicatrizan, úlceras del pie diabético, heridas en pacientes con insuficiencia venosa y úlceras de decúbito. Se marcaron los márgenes de la herida y el volumen de la herida, expresadas en centímetros cúbicos, se calculó todas las semanas. Las heridas se clasificaron, en base a las características de la herida y al cambio de volumen de la herida, como: curadas, mejoradas, iguales o peores. Los resultados se ilustran en el gráfico con la categoría de la herida en el eje X y el porcentaje de heridas en el grupo de tratamiento que pertenecen a cada categoría mostrado en el eje Y. Como se ilustra en el gráfico, el tratamiento con MDPP tuvo como resultado heridas significativamente más curadas y mejoradas que el tratamiento estándar con hidrogel.

## 10 Descripción detallada

El inventor ha descubierto que una composición que comprende producto proteico derivado de la leche bovina (MDPP) proporciona un agente de cuidado de heridas tópico seguro, altamente eficaz y asequible. Como se usa en el presente documento, MDPP se refiere a una fracción derivada de la leche de un mamífero no humano que contiene una concentración enriquecida (es decir, mayor que 2%) de lactoferrina. Las composiciones de la presente invención que el inventor ha descubierto que son especialmente eficaces para estimular la cicatrización de heridas comprenden MDPP y xilitol. Tales composiciones también pueden comprender lactoferrina aislada de mamífero (incluyendo lactoferrina humana), o subunidades o variantes de los mismos, en combinación con xilitol. El xilitol es un polirol, y un alcohol de azúcar de cadena abierta de 5 carbonos que tiene el nombre químico 1,2,3,4,5-pentahidroxipentano. El xilitol puro es una sustancia cristalina blanca que se parece y sabe a azúcar. Las fuentes naturales de xilitol incluyen, por ejemplo, las ciruelas, las fresas y las frambuesas. Aunque sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la actividad de xilitol puede estar en su ausencia de la reducción de grupos carbonilo. Por lo tanto, los alcoholes de azúcar no reductores tales como, por ejemplo, sorbitol, también pueden proporcionar un beneficio cuando se usan en una composición tales como los descritos. La lactoferrina (LF) es una glucoproteína de unión a hierro que consiste generalmente en una cadena polipeptídica única con un peso molecular de 75.000 - 80.000 Daltons. La LF se puede aislar de una amplia variedad de productos lácteos e ingredientes derivados de lácteos utilizando cromatografía de escala industrial. Las composiciones de la presente invención pueden comprender un producto proteico derivado de la leche como se describe en el presente documento, pero también pueden utilizar opcionalmente lactoferrina aislada o purificada tal como, por ejemplo, lactoferrina derivada de la leche bovina, lactoferrina derivada de la leche de otro mamífero, lactoferrina humana recombinante, o variantes de la lactoferrina recombinante de mamífero, en combinación con xilitol para proporcionar composiciones de cicatrización de heridas. También está dentro del alcance de la invención proporcionar otros productos proteicos derivados de leche de mamíferos no humanos que comprenden al menos aproximadamente 2 a aproximadamente 99 por ciento de lactoferrina en peso en las composiciones para la cicatrización de heridas.

El inventor ha descubierto que el MDPP o lactoferrina aislada, en combinación con xilitol, es especialmente eficaz para el tratamiento de heridas crónicas, que no cicatrizan. Una herida crónica se define en el presente documento como una herida que no logra progresar a través de una secuencia ordenada y oportuna de reparación o una herida que no responde al tratamiento y / o las demandas de tratamiento están más allá de la salud física, la tolerancia o la resistencia del paciente. Los expertos en la técnica del cuidado de heridas entienden que muchas heridas que, al principio, se considera que son heridas agudas se terminan convirtiendo en heridas crónicas debido a factores aún no bien comprendidos. El inventor ha determinado que un factor muy importante es la transición de las bacterias planctónicas dentro de la herida para formar una biopelícula. La rotura de las biopelículas, o la inhibición de la reconstitución de las biopelículas, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la propiedad demostrada por los componentes de la presente invención relacionada con su capacidad para eliminar la biopelícula de una herida crónica o aguda que contiene biopelícula o para inhibir la reconstitución de una masa de biopelícula de los restos que quedan tras el desbridamiento y de ese modo estimular la curación de la herida.

En un aspecto, el MDPP comprende al menos aproximadamente 10 % de lactoferrina bovina, que puede tener un contenido de hierro de aproximadamente 15 mg / 100 g a aproximadamente 40 mg / 100 g. En otros aspectos, el MDPP puede comprender al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 75 %, o al menos aproximadamente 90 % de lactoferrina. Una forma de un producto proteico derivado de la leche también puede comprender la forma apolactoferrina de la lactoferrina, proporcionando una concentración de hierro de aproximadamente 0 mg / 100 g a aproximadamente 15 mg / 100 g ("MDPP-A"). Una composición que comprende MDPP o MDPP-A bovinos, u, opcionalmente, una proteína lactoferrina aislada de mamífero tal como lactoferrina humana o bovina, o una variante de la misma, en combinación con xilitol es particularmente eficaz para las heridas que han sido resistentes a los métodos-heridas de curación de heridas convencionales que, en otras circunstancias, podrían hacer que un individuo fuera apto para la amputación del tejido que rodea al sitio de la herida. Aspectos de la invención también proporcionan composiciones que comprenden MDPP o MDPP-A, xilitol, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración tópica de la composición a la piel o a una superficie de la herida. Bioferrin® 1000 (Glanbia Nutritionals, Inc., Monroe, Wisconsin) es un MDPP-A natural biológicamente activo. Bioferrin® 2000 (Glanbia Nutritionals, Inc.) es un MDPP que tiene un mayor contenido de hierro (15-40 mg / 100 g). El xilitol se puede obtener de una variedad de proveedores comerciales tales como, por ejemplo, Spectrum Chemicals and Laboratory Products, Gardena, California, EE.UU. El xilitol también puede aislarse de fuentes naturales incluyendo, por ejemplo, ciruelas, fresas y frambuesas.

Los aislados de la proteína derivada de la leche que contiene lactoferrina normalmente contienen de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 mg de hierro por 100 gramos de aislado de proteína, pero también pueden contener tanto como 60 mg por gramos de aislado de proteína. El inventor ha descubierto que un aislado de proteína derivada de la leche procesado para proporcionar de aproximadamente 0 a aproximadamente 15 mg de hierro por 100 gramos de aislado de proteína (es decir, la lactoferrina se proporciona en forma de apolactoferrina) proporciona un agente de curación de heridas especialmente eficaz cuando se aplica tópicamente a la herida. Mientras que la lactoferrina inhibe la reconstitución de una biopelícula existente en una herida crónica, este MDPP-A procesado es aún más eficaz en ello y una combinación de lactoferrina y xilitol, especialmente apolactoferrina y xilitol, es muy eficaz en la inhibición de reformación de una más biopelícula más extensa a partir de los restos de biopelícula que quedan después del desbridamiento de heridas crónicas. El inventor también ha descubierto que un subgrupo de individuos con heridas crónicas experimentar una incómoda sensación de ardor al aplicar MDPP, pero esto se puede evitar mediante el uso de MDPP-A. MDPP-A también se puede utilizar en concentraciones más bajas al tiempo que sigue proporcionando una tasa de curación y número de heridas cicatrizadas mayores que el de MDPP y mayores que los productos para el cuidado de heridas disponibles actualmente. Bioferrin® 1000 (Glanbia Nutritional, Inc.) es un producto proteico derivado de la leche natural, biológicamente activo (MDPP-A) que comprende apolactoferrina bovina de suero de leche dulce fresco. Se aísla utilizando técnicas de separación por fraccionamiento conocidas por los expertos en la técnica y comprende más del 90 por ciento de proteína mayor, comprendiendo más del 90 % de la proteína total (p.ej., 95 %) lactoferrina, principalmente en la forma apolactoferrina. Bioferrin® 1000 también tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 5 por ciento y menos de aproximadamente el 2 por ciento de ceniza. Se proporciona como un polvo seco que tiene un pH de más de aproximadamente 6,0 (solución al 1 % a 20 °C), y, por lo tanto, se puede aplicarse a una herida como un polvo o mezcla en un gel, crema, líquido, u otra base farmacéutica adecuada para la aplicación tópica a una herida. También se puede mezclar fácilmente con xilitol para formar una composición de curación de heridas que puede aplicarse como un polvo, crema, gel, líquido, aerosol, o cualquier otra preparación tópica.

La descamación que puede verse en la superficie de una herida como en la Fig. 1 está compuesta predominantemente por biopelícula bacteriana de especies mixtas de acuerdo con un análisis de muestras de descamación de heridas realizado para el inventor por el Center for Biofilm Engineering at Montana State University. Las heridas crónicas tienen similitudes sorprendentes. A nivel bioquímico, las heridas crónicas muestran más citocinas proinflamatorias, más metaloproteasas de la matriz en un patrón específico, bajos niveles de inhibidores tisulares de las metaloproteasas de la matriz, bajos niveles de las citocinas factores de crecimiento junto con los receptores degradados en las células que constituyen el lecho de la herida (células senescentes). La presencia de biopelícula, que es ubicua en las heridas crónicas y una característica comunes de las heridas que no cicatrizan, es consistente con cada una de las similitudes que se encuentran en las heridas crónicas. Las biopelículas demuestran notables defensas de colonias contra antibióticos, biocidas, defensas del sistema inmunológico humano, y la mayoría de los productos para el cuidado de heridas usados actualmente para tratar heridas crónicas.

Las biopelículas aisladas de cualquier herida individual pueden comprender varios tipos diferentes de bacterias, tanto Grampositivas como Gramnegativas. Que tengan biopelículas fácilmente detectables o no, sin embargo, las heridas generalmente están pobladas por diversas especies bacterianas, así como especies de hongos. Además, las bacterias son más difíciles de aislar y cultivar cuando están presentes en la forma de una biopelícula, en parte debido a que se pueden eliminar mediante frotis o desbridamiento como grupos de células que comprenden fragmentos de biopelícula encerrados en una matriz multicelular que no forman colonias cuando se siembran para la identificación y cuantificación. (Costerton, W., et al., J. Clin. Invest. (2003) 112(10) 1466-1477.)

En un estudio, por ejemplo, se eligieron participantes para el estudio en base al diagnóstico de la presencia de heridas no infectadas, habiéndose realizado el diagnóstico debido a la falta de signos clínicos de infección. Sólo el 14,3 % de esas heridas en el grupo de control y sólo el 40,7 % de las heridas en el grupo de tratamiento con ultrasonidos se curaron en 11 - 12 semanas, y los investigadores descubrieron que las "heridas no infectadas" de más del 86 % de los participantes en el estudio contenían más de 100.000 unidades formadoras de colonias de bacterias por gramo de tejido. Especialmente notable fue que las muestras se cultivaron después del desbridamiento, lo que sugiere que la biopelícula bacteriana no está actualmente identificada efectivamente como un inhibidor de la curación, lo que resulta en un tratamiento ineficaz y malos desenlaces clínicos (Ennis, W. et al (2005) 51 (8): 24-39).

Rayner et al. demostraron que un extracto de suero de leche que comprende factores de crecimiento podría estimular la cicatrización de una herida incisional en un modelo animal. (Rayner, T.E. et al., Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp Physiol. (2000) 278: 1651-1660.) Como Rayner et al. Destacan, sin embargo, los factores de crecimiento que se ha demostrado que estimulan la reparación de heridas en animales de experimentación en general no han demostrado los mismos efectos en los estudios clínicos de curación de heridas crónicas. Estudios anteriores habían demostrado que la lactoferrina bovina no era eficaz para el tratamiento de úlceras orales en hámsteres (Clarke, J. et al., Oral Oncol. (1999) 35(2): 197-202), lo que indica que la lactoferrina bovina, aunque considerada por algunos como un buen antimicrobiano, no era eficaz para la curación de heridas. El inventor ha demostrado que un producto proteico derivada de la leche bovina que comprende lactoferrina es muy eficaz para el tratamiento de heridas agudas y crónicas que, de otra manera, exhiben retraso en la cicatrización debido al desarrollo de la biopelícula en el espacio de la herida y la dificultad que generalmente se experimenta en la limpieza de una biopelícula establecida de una herida.

Estudios *in vitro* han demostrado que las propiedades secuestrantes de hierro de la lactoferrina, una proteína que se encuentra en la leche y los productos de suero de la leche bovina, estimulan la motilidad en superficie de *P. aeruginosa* y bloquean la formación de biopelículas. (Singh, P.K. *BioMetals* (2004) 17: 267-270.) No obstante, la formación de biopelículas implica la transición del fenotipo de células planctónicas al fenotipo de células de biopelícula, y se ha demostrado que los fenotipos son muy diferentes (Resch, A. et al., *Appl. Env. Micro.* (2005) 71(5): 2663-2676). Por consiguiente, se ha sugerido que los cultivos puros utilizados con frecuencia para estudiar la formación de biopelículas es un modelo muy malo para el estudio de biopelículas y los organismos que las forman (Costerton, W. et al., *J. Clin. Invest.* (2003) 112 (10): 1466-1477). Se ha demostrado que *Pseudomonas aeruginosa* aislada de una herida por quemadura desarrolla una biopelícula en el plazo de unas horas (Harrison-Balestra, C. et al., *Dermatol. Surg.* (2003) 29: 631-635), y heridas crónicas han sido colonizadas por las biopelículas durante semanas, meses o incluso años. Por tanto, es más difícil de determinar a partir de una demostración *in vitro* de inhibición de la formación de biopelículas si cualquier agente particular será eficaz en una herida que comprende una biopelícula establecida. Adicionalmente, mientras que un agente tal como la lactoferrina ha demostrado la capacidad para bloquear la formación de la biopelícula inicial por *Pseudomonas in vitro*, Francesca et al. demostraron realmente que la depleción de lactoferrina y de hierro estimulaban la formación de biopelículas por ciertas especies bacterianas, tales como el microorganismo grampositivo *Streptococcus mutans*. (Francesca, B. et al., *BioMetals* (2004) 17: 271-278.) Johnson et al. también demostraron que la producción de biopelícula por *Staphylococcus aureus* se induce en condiciones de niveles bajos de hierro y de supresión de hierro. Aún más desconcertantes han sido los estudios que indican que las concentraciones elevadas de hierro producidas por aplicación de diversas sales de hierro a los cultivos bacterianos en placas de 384 pocillos (Musk, D. et al, *Chem Biol* (2005) 12: 789-796) parecen inhibir la formación de biopelícula. Además, los estudios realizados por Arnold et al (*Infect Immun* (1982) 35 (3): 792-799) indicaron que el acceso a la superficie celular bacteriana, que se complicaría por la matriz que rodean a las bacterias en una biopelícula, es esencial para los efectos microbicidas de la lactoferrina que se han demostrado previamente en bacterias planctónicas no resistentes a lactoferrina. Las bacterias se encierran a sí mismas en una matriz de polisacárido y proteína dentro de una biopelícula, donde se consideran generalmente resistentes a la administración de antibióticos (Stewart, J. P. y Costerton, *Lancet* (2001) 358 135-138).

Las disparidades entre las observaciones realizadas para agentes individuales y sus efectos sobre las poblaciones bacterianas, en modelos de heridas *in vitro*, etc., combinadas con la complejidad de los factores que contribuyen al entorno de la herida han hecho que sea mucho más difícil de identificar composiciones eficaces para el cuidado de heridas, particularmente para heridas crónicas que han establecido masas de biopelícula dentro de la herida y han demostrado resistencia a los antibióticos y a otros agentes de terapéuticos de la herida.

El inventor ha demostrado la eficacia de las composiciones de la presente invención *in vivo* en una variedad de heridas crónicas / no cicatrizantes humanas en un número significativo de pacientes. Las composiciones de acuerdo con aspectos de la presente invención han demostrado la eficacia *in vivo* en un entorno clínico, y entre las heridas curadas como resultado del tratamiento con estas composiciones han estado muchas heridas que anteriormente se pensaba que eran resistentes a la curación. Por ejemplo, en varios casos de úlceras del pie diabético, cuando la composición ha demostrado eficacia en la curación de una herida, la herida era lo suficientemente grave como para justificar la calificación de grado 4 de Wagner, una úlcera que ha producido la gangrena en los dedos de los pies y / o en el pie.

La reconstitución de la biopelícula existente tras el desbridamiento es un factor significativo en el comportamiento de no curación de heridas crónicas. Las terapias con antibióticos / antisépticos son ineficaces contra una biopelícula existente, ya que las bacterias en la biopelícula ya han hecho la transición desde el fenotipo planctónico al fenotipo de un miembro de una comunidad de biopelículas, y las composiciones que comprenden una biopelícula protegen a los microorganismos en su interior frente a compuestos que generalmente matarían una célula planctónica. La eliminación de la descamación mediante desbridamiento es útil, ya que tiene como resultado la eliminación de una cantidad significativa de biopelícula de una herida. Sin embargo, es difícil, si no imposible, eliminar la biopelícula en su totalidad mediante técnicas de desbridamiento estándar, y la biopelícula tiende a reconstruirse a sí misma partir de los restos que quedan dentro y alrededor del espacio de la herida para volver a su volumen original o cerca del mismo, o se reconstituye rápidamente después de desbridamiento y de la terapia estándar. Agentes eficaces en la inhibición de la reconstitución de biopelículas son especialmente eficaces en la estimulación de la cicatrización de una herida que se consideraban hasta entonces "no cicatrizante".

Basándose en los resultados clínicos, una combinación de producto proteico derivado de la leche (MDPP), que comprende preferiblemente al menos lactoferrina bovina aproximadamente un 10 % de lactoferrina bovina, junto con xilitol, proporciona una composición eficaz y bien tolerada para la inhibición de la reconstitución de una biopelícula establecida y la estimulación de la curación de la herida cuando se aplica por vía tópica a una herida. Cuando se usó Bioferrin® 2000 (Glanbia Nutrición EE.UU., Monroe, Wisconsin) que contiene un producto proteico derivado de la leche (MDPP), un porcentaje significativo de las heridas respondió a la aplicación, y los resultados posteriores demostraron que cuando se usó MDPP-A en combinación con xilitol en una composición para el cuidado de heridas de aplicación tópica, la combinación aumenta adicionalmente el porcentaje de heridas que respondieron a la aplicación tópica de la composición para el cuidado de la herida. Más recientemente, el inventor ha descubierto que las heridas tratadas con MDPP-A, proporcionadas en la clínica como Bioferrin® 1000, progresaron más rápidamente a la curación que las heridas tratadas con MDPP, aunque los resultados fueron buenos con MDPP.

En una realización, se proporcionan composiciones que comprenden MDPP (o, más preferiblemente, MDPP-A), xilitol y al menos un agente hidratante, tal como, por ejemplo, un gel hidrocoloide, una composición de solución salina, un dextrano de cadena media (por ejemplo, miel), etc., para su aplicación a una herida aguda o crónica. Composiciones comercialmente disponibles, tales como, por ejemplo, DuoDerm® Hydroactive Dressings (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ), se pueden utilizar como una base donde se mezcla una cantidad adecuada de MDPP (Bioferrin®, Glanbia Nutritionals, Inc., Monroe, WI). Agentes hidratantes adecuados para el cuidado de heridas son conocidos por los expertos en la técnica, y un número de tales agentes están disponibles comercialmente. En otra realización, se proporcionan composiciones que comprenden MDPP o MDPP-A, xilitol, y un producto de plata tal como Acticoat® (Smith y Nephew, Memphis, Tennessee).

Las composiciones de la presente invención pueden usarse fácilmente junto con composiciones y dispositivos que contienen preparaciones antimicrobianas de plata Acticoat®, por ejemplo, puede proporcionar plata antimicrobiana como un núcleo de rayón / poliéster no tejido laminado entre una capa superior e inferior de una malla polietileno de alta densidad recubierta de plata (HDPE). Acticoat® Moisture Control (Smith y Nephew, Memphis, Tennessee) es un apósito de espuma que comprende plata en forma nanocrystalina. Los productos de plata Actisorb® distribuidos por Johnson and Johnson comprenden un paño de carbón activo impregnado con plata (33 µg de plata por cm cuadrado de tela). Los productos Arglaes® (Giltech Ltd., Reino Unido) también proporcionan polímeros para la liberación de iones de plata a partir de un polvo, apósito de película, u otra preparación para su aplicación a una herida. Las composiciones de la presente invención pueden incorporarse en tales productos o usarse en combinación con dichos productos. Una de las ventajas de aumentar el uso de productos de plata con el uso de las composiciones descritas por la invención es la capacidad para incorporar menos plata en los productos, mientras que se logra un efecto mejorado en la cicatrización de heridas. Como se usa en el presente documento en lo que se refiere a apósitos para heridas que contienen plata, se incluyen tanto las composiciones como los dispositivos, y pueden incluir telas tejidas o no tejidas o polímeros, alginatos, espumas, polvos, geles, cremas, líquidos, cargas de heridas y otros productos farmacéuticos o dispositivos médicos considerados por los expertos en la técnica como apropiados para la liberación eficaz de composiciones de plata a una herida.

La composición se aplica preferiblemente después de desbridamiento de la herida. Aunque las bacterias de la biopelícula no pueden erradicarse completamente del área de la herida mediante desbridamiento, la disminución de la masa de la biopelícula y proporcionar una mayor exposición del tejido desbridado y las bacterias de las biopelículas restantes en las composiciones de la invención aumentan la curación de heridas. Recientemente se ha demostrado que la descamación que llena una herida crónica, que anteriormente se pensaba que estaba compuesta por células muertas, restos celulares, bacterias y líquido tisular, está compuesta principalmente por una biopelícula bacteriana de especies mixtas. Por tanto, es beneficioso desbridar la descamación de la herida tan completamente como sea posible. El desbridamiento se puede realizar por medios quirúrgicos, mecánicos, autolíticos, enzimáticos, o una combinación de medios conocidos por los expertos en la técnica del tratamiento de heridas. Además, los apósitos de gasa estándar para envolver o cubrir la herida se evita preferiblemente, ya que estos apósitos pueden mejorar la formación de biopelículas o la reconstitución en la herida. Si se usan, tales apósitos pueden, sin embargo, estar recubiertos o impregnados con una composición de la presente invención para disminuir las propiedades mejoradoras de biopelícula de un apósito de gasa.

Uno curso de tratamiento sugerido, por ejemplo, comprende el desbridamiento semanal de una herida que contiene descamación y la aplicación de una composición como un vendaje fresco, que puede ser tres veces a la semana.

Las composiciones para el cuidado de heridas de uso tópico pueden comprender de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 mg de MDPP o MDPP-A por centímetro cúbico de la composición total. En una realización, una composición comprende aproximadamente 20 a aproximadamente 200 mg de MDPP o MDPP-A, proporcionada como Bioferrin®1000 o Bioferrin®2000, por centímetro cúbico de la composición total y de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, o en algunas realizaciones de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, por ciento (p / v) de xilitol. En una realización, esta composición se puede mezclar en un gel de metilcelulosa / gelatina. Esta composición se puede aplicar, en una cantidad de aproximadamente ½ a aproximadamente 5 cc de la composición de aislado de proteína / xilitol a cada un centímetro cuadrado de área de la herida, a una herida crónica recién desbridada después de eliminar la descamación.

Para mantener una consistencia más espesa antes de la aplicación, la composición se puede almacenar a aproximadamente 4 °C. La composición también se puede combinar con una base de vaselina, tales como Aquaphor® (un 41 % p / w de base de vaselina disponible de Smith y Nephew Cuidado de la herida, Hull, Reino Unido), para mantener una consistencia que mejorará la adherencia de la composición a ciertas heridas, si es necesario. Las composiciones de la invención también pueden comprender polvos, soluciones, pomadas, aerosoles, pulverizadores y / o cremas.

Tradicionalmente, un apósito de húmedo a seco (por ejemplo, una gasa humedecida con solución salina normal) ha sido el apósito estándar utilizado por hasta el 80 % de los médicos en Estados Unidos. Los estudios han demostrado que el uso de este tipo de apósitos tiene como la curación en aproximadamente el 40 - 45 % de las heridas. Algunos utilizan los desarrollados más recientemente apósitos de hidrogel y un apósito primario semipermeable, lo que ha dado lugar a un aumento en el porcentaje de cicatrización de la herida de hasta aproximadamente un 70 %. Las

composiciones y métodos de la invención, sin embargo, se han aplicado a cientos de heridas para lograr mínimamente una tasa de curación de heridas en heridas crónicas del 85 % a 90 %. Las composiciones y métodos también han mostrado eficacia en la curación de heridas que, en otras circunstancias, harían que un paciente fuera apto para la amputación del área afectada.

5 Además, las composiciones han demostrado eficacia en la protección para que los desgarros de la piel y otras heridas agudas en pacientes ancianos en asilos no avancen a heridas más graves. Estos pacientes tienden a estar inmunocomprometidos y a tener más probabilidades de desarrollar heridas crónicas. También viven en un entorno donde son más propensas a estar expuestas a varias bacterias, a menudo ya en el estado biopelícula, y sus heridas agudas pueden progresar rápidamente al estado crónico infectado con biopelícula. Por lo tanto, se proporcionan composiciones que comprenden MDPP y / o MDPP-A, así como composiciones que comprenden MDPP y / o MPDI-A y xilitol, para el tratamiento de las heridas agudas, tales como, por ejemplo, cortes, raspaduras, y desgarros de la piel. Las composiciones se han utilizado de manera efectiva con pacientes de hogares de ancianos que a menudo experimentan desgarros en piel, donde se ha observado que disminuyen la frecuencia de transición de herida cutánea aguda a herida crónica. Las composiciones se pueden aplicar por vía tópica a una herida en forma de polvos, aerosoles, cremas, geles, u otras preparaciones tópicas, o pueden aplicarse a un vendaje antes de la aplicación del vendaje a la herida. Las superficies del vendaje se pueden recubrir con composiciones de la invención o el material de vendaje se puede impregnar con las composiciones de la invención.

20 Tratando a individuos con heridas crónicas con las composiciones, el inventor y sus colegas del Southwest Regional Wound Care Center han demostrado que una composición para el cuidado de heridas de la invención puede estimular la cicatrización de los tipos de heridas que anteriormente habrían sido la base para la decisión de amputar la extremidad donde se encuentra la herida.

25 También se describen métodos para el tratamiento de heridas crónicas, comprendiendo los métodos aplicar a una herida crónica una composición que comprende un agente que interrumpe la reconstitución de biopelícula o su nueva fijación. La formación de biopelículas desempeña un papel clave en la transición desde herida aguda a herida crónica, y los regímenes de antibióticos, biocidas, apósitos, etc. usados actualmente son significativamente menos eficaces debido a la presencia de biopelícula en el espacio de la herida. Después del desbridamiento para eliminar la descamación que se compone principalmente la biopelícula, la aplicación de una composición que comprende un agente que interrumpe la reconstitución de la biopelícula en ciertos aspectos, en combinación con un agente hidratante, estimula la curación de la herida de una manera que aumenta significativamente el porcentaje de curación en heridas crónicas, previamente no cicatrizantes. La reconstitución de la biopelícula en general se puede detectar mediante la reformación de descamación en el espacio de la herida, y esta descamación se reduce o elimina significativamente como resultado del tratamiento con composiciones de la invención. En las heridas donde una masa significativa de la biopelícula no es visible para el ojo humano, las composiciones de la invención pueden aplicarse sin primero desbridarle la herida.

40 En una realización, se proporcionan composiciones que comprenden MDPP, MDPP-A, lactoferrina, MDPP/xilitol, MDPP-A/xilitol o lactoferrina/xilitol y al menos un agente hidratante, tal como, por ejemplo, un gel hidrocoloide, una composición de solución salina, un dextrano de cadena media (por ejemplo, miel), etc., para su aplicación a una herida crónica para inhibir la reconstitución de la biopelícula tras el desbridamiento. Un agente hidratante, tal como se utiliza en la presente memoria, es un agente que estimula la retención de agua en el lecho de la herida, tal como un vendaje oclusivo, o es un agente que puede donar agua al lecho de la herida, tal como un hidrogel. Las matrices que absorben soluciones acuosas y / o agua y la liberan en el lecho de la herida durante un período de tiempo son a menudo especialmente eficaces como agentes hidratantes para el cuidado de heridas. Composiciones comercialmente disponibles, tales como, por ejemplo, DuoDerm® Hydroactive Dressings (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ), por ejemplo, se pueden utilizar como una base donde se mezcla una cantidad adecuada de MDPP o MDPP-A (por ejemplo, Bioferrin®1000 o Bioferrin®2000, Glanbia Nutritionals, Inc., Monroe, WI), Agentes hidratantes adecuados para el cuidado de heridas son conocidos por los expertos en la técnica, y un número de tales agentes están disponibles comercialmente. En ciertos aspectos, la composición se aplica después del desbridamiento de la herida.

El inventor ha descubierto que la biopelícula está presente en diversas heridas, que se forma rápidamente en el espacio de la herida, y que es principalmente responsable de la naturaleza crónica y no cicatrizante de las heridas comúnmente denominadas heridas "crónicas", así como el aumento de tiempo hasta la curación para las heridas "no crónicas". Se ha realizado mucho trabajo en el área de la inhibición de la formación de biopelículas en una superficie, pero para cuando la mayoría de los pacientes acuden a una clínica u hospital, o para cuando se dan cuenta de que una herida es lo suficientemente grave como para justificar la aplicación de agentes tópicos para mejorar la cicatrización, la biopelícula ya se ha formado en el espacio de la herida. Esta biopelícula consiste en células de fenotipo alterado en comparación con las células planctónicas de la que se forman. Por lo tanto, el inventor ha centrado su atención en la identificación de agentes que actúan como inhibidores de la reconstitución de biopelícula, los agentes que interrumpen o inhiben que biopelícula de vuelva a formar a partir de los restos que permanecen en el área de la herida después del desbridamiento.

65 El inventor ha descubierto que los productos proteicos de leche bovina que comprende al menos aproximadamente 2 % en peso de lactoferrina son agentes eficaces para interrumpir la reformación o reconstitución de la biopelícula.



Una composición particularmente efectiva para este propósito es una composición que comprende una combinación de lactoferrina y xilitol, que comprende opcionalmente un agente humectante que puede usarse para formar una base para la composición. La composición se puede mezclar en un gel de gelatina metilcelulosa. Esta composición se puede aplicar, en una cantidad de aproximadamente ½ a aproximadamente 5 cc de la composición de lactoferrina / xilitol a cada un centímetro cuadrado de área de la herida, a una herida crónica recién desbridada después de eliminar la descamación (biopelícula).

Una composición también se puede aplicar a una herida mediante el uso de un vendaje de heridas superabsorbente hidrófilo, tal como el descrito en la patente de Estados Unidos número 6.399.092 (Hobson, et al. 2002). También se puede usar una preparación usando esferas de polímero de dextrano hidrófilas para el tratamiento de heridas, comprendiendo la preparación de esferas de polímero de dextrano hidrófilas y MDPP, MDPP-A, lactoferrina y xilitol, MDPP y xilitol, MDPP-A y xilitol, o combinaciones de los mismos. La preparación de esferas reticuladas para la liberación de un agente activo en la herida, absorbiendo al mismo tiempo el exudado de la herida se describen en la patente de EE.UU. número 4.783.448 (Johansson, 1988). Las composiciones de la invención también se pueden aplicar a apósitos para heridas, vendajes para heridas, materiales de carga para heridas y otros agentes utilizados para el cuidado de heridas para liberar los agentes activos a la herida o para proporcionar beneficio adicional al hacer que el vendaje, el relleno, u otro material sea menos propicio al desarrollo de una biopelícula sobre el apósito o vendaje para el cuidado de heridas. Las composiciones se pueden combinar con, y / o aplicarse a, una variedad de diferentes tipos de productos de cuidado de heridas, incluyendo, entre otras, láminas de hidrogel, de hidrogel, cargas de heridas de hidrogel, apósitos de absorción, alginatos, apósitos y vendas de compresión, apósitos compuestos y películas transparentes.

Una ventaja de una composición para el cuidado de heridas que comprende MDPP, MDPP-A, lactoferrina, lactoferrina / xilitol, MDPP / xilitol, MDPP-A / xilitol, o combinaciones de los mismos se encuentra en la seguridad de estos ingredientes si se consume. Los productos para el cuidado de heridas, especialmente cuando se aplica a la superficie de una herida grande, pueden ser absorbidos por el tejido y distribuidos por todo el cuerpo. Esto puede ser un problema si los componentes de los productos para el cuidado de heridas, como el yodo o el nitrato de plata, pueden tener efectos tóxicos si se absorben en un grado significativo. No obstante, la lactoferrina derivada de leche es generalmente reconocida como seguro en los niveles de consumo de 100 mg / producto que sirve o 1,0 g / persona / día (US Food & Drug Administration, GRN000077 y GRN0000130).

Los cuidados de heridas tradicionales han distinguido entre diferentes tipos de heridas crónicas, pero las presentes composiciones se pueden utilizar para cualquier herida crónica, incluyendo, por ejemplo, las úlceras del pie diabético, úlceras de decúbito, úlceras venosas de las piernas, y las heridas quirúrgicas postoperatorias. Las composiciones también se pueden usar para las infecciones basadas en biopelículas que son accesibles para la aplicación de MDPP, MDPP-A, MDPP / xilitol, MDPP-A / xilitol, o lactoferrina y xilitol, y que es probable que comprendan poblaciones mixtas de especies bacterianas. Estas infecciones incluyen, por ejemplo, infecciones de los senos, infecciones rectales, lesiones orales, afecciones intestinales asociadas con la biopelícula o formación aumentada (es decir, incrementada) de la biopelícula, e infecciones asociadas con dispositivos permanentes tales como catéteres.

El acné vulgar es un trastorno común de la piel que afecta a un porcentaje significativo de la población, especialmente durante la adolescencia. A menudo se asocia con la bacteria *Propionibacterium acnes*, y se ha asociado con la formación de biopelículas. Las composiciones de acuerdo con realizaciones de la presente invención proporcionan un beneficio para la aplicación tópica para el tratamiento de tal afección asociada con biopelícula, en particular cuando se proporciona en asociación con terapias estándar tales como el tratamiento antibiótico sistémico. Sustancias tales como organogeles de lecitina plurónicos (PLO) se pueden usar para proporcionar la base hidratante y estimular la absorción de los agentes activos en la piel.

Las comunidades científicas y médicas continúan identificando enfermedades y patologías que se asocian con la presencia de biopelícula o biopelícula aumentada en los tejidos. La biopelícula aumentada es en general un aumento de la presencia de la biopelícula o la presencia de un número significativo de bacterias en una biopelícula que estimulan el estado de enfermedad. En tal ejemplo hay un estudio reciente (Sandek, A. et al, Akt Ernähr Med (2006) Vol. 31) donde se asocia la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con un estado de inflamación crónica asociada con la biopelícula en el intestino. Dado el descubrimiento por el inventor de que las composiciones de la presente invención son eficaces en la inhibición de la reconstitución de biopelículas y el hecho de que el intestino se puede tratar con agentes terapéuticos orales tales como jarabes, líquidos, pastillas, comprimidos, comprimidos oblongos, etc., la invención puede proporcionar composiciones para el tratamiento de afecciones relacionadas con la biopelícula o relacionadas con biopelículas, tales como ICC disminuyendo la biopelícula aumentada que reviste el intestino.

Las composiciones también pueden comprender ingredientes adicionales, siempre que no interaccionen químicamente con, o de otra manera, interfieren con la acción de los ingredientes activos de la composición. Tales ingredientes pueden comprender, por ejemplo, agentes hidratantes adicionales, agentes gelificantes, loción, crema, u otras bases, composiciones antibióticas, composiciones antifúngicas, composiciones para proporcionar alivio del dolor localizado o sistémico, etc. Una composición podría comprender MDPP y / o MDPP- a y xilitol en combinación con uno o más antibióticos en una base de gel hidratante. oposiciones también pueden comprender, por ejemplo, factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, farnesol, derivados de furanona, y otros

agentes que se han sugerido para el cuidado de heridas.

Las composiciones pueden incluir adicionalmente agentes que han demostrado efecto en la inhibición de la formación de biopelículas, ya que algunos de estos agentes también pueden demostrar inhibición de la reconstitución de biopelículas. Con mayor frecuencia las biopelículas comprenden una población mixta de bacterias, habiéndose aislado *Staphylococcus aureus*, bacterias coliformes, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* pp., y *Streptococcus pyogenes* de un grupo diverso de heridas crónicas. La administración de antibióticos se ha asociado con el desarrollo de biopelículas, y las biopelículas son característicamente resistentes a la terapia con antibióticos. Incluso los agentes tales como hipoclorito de sodio, aplicados a toda su concentración a una biopelícula establecida, pueden matar sólo el 50 % de la biopelícula. Después de la eliminación de la descamación, la aplicación de una composición ayuda a bloquear la reconstitución de la biopelícula residente en la herida y puede matar a las bacterias planctónicas aún no establecidas dentro de la biopelícula, particularmente si uno o más componentes de una composición de este tipo comprende al menos un antibiótico. Este tipo de composición también puede administrarse para tratar una herida aguda, tal como una úlcera diabética recién formada, para estimular la curación y evitar que se establezca en la herida una biopelícula y se convierta en una herida crónica.

Las composiciones se pueden utilizar para la terapia de la herida humana o para uso veterinario. Las composiciones pueden aplicarse tópicamente a una o más heridas de, por ejemplo, un perro, gato, u otro mamífero. Las composiciones también se pueden aplicar a una herida por picadura para proteger a un ser humano frente al desarrollo de una herida ulcerada como resultado de la infección (a menudo con fragmentos de biopelícula de la boca del animal).

Las composiciones también pueden incluir agentes antiplaca o antibiopelícula adicionales. La lactoferrina en combinación con el péptido inhibidor de RNAIII (RIP), por ejemplo, puede tener un efecto sinérgico y mejora la curación de heridas crónicas. El RIP se ha descrito en la patente de EE.UU. Número 6.291.431 (Balaban, et al.).

La invención se puede describir adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

El Southwestern Regional Wound Care Center (Lubbock, Texas) proporcionó 50 muestras de pacientes con heridas crónicas. Además, se realizaron biopsias de 15 pacientes con heridas agudas de menos de 24 horas de duración y se examinaron los lechos de la herida. Las muestras de la herida se evaluaron mediante tinción de Gram y microscopía electrónica de barrido.

Las tinciones de Gram de las heridas crónicas indicaron que había múltiples especies de bacterias. Además, las bacterias tienden a penetrar profundamente en el tejido intacto con capilares presentes y había bastante material amorfo rodeando a las bacterias. Con electromicroscopía de barrido parecía haber una biopelícula organizada con sustancia polimérica extracelular adherida alrededor de colonias de bacterias en al menos el 60 por ciento de las heridas crónicas.

La misma metodología se utilizó para evaluar 15 heridas agudas. Se halló que solo uno de los 15 heridas tenía biopelícula. Todas las heridas agudas de las que se obtuvieron muestras cicatrizaron en dos o tres semanas, lo que indica que no hay deterioro para el proceso de curación. La mayoría de estas heridas estaban en la misma extremidad e incluso en la misma zona donde había una herida crónica. Muchas de estas heridas agudas eran secundarias a tapar desgarros o traumatismos de los apósitos que se usan para tratar una herida crónica. Sin embargo, se curaron rápidamente en dos o tres semanas, mientras que la herida crónica en la misma zona todavía estaba abierta dos o tres meses más tarde.

En los Ejemplos 2-11, las heridas de los pacientes se trataron con un agente antibiopelícula que comprende lactoferrina bovina (como Bioferrin® 1000 o Bioferrin® 2000 de Glanbia Nutritionals, Inc., Monroe, Wisconsin) a concentraciones de 20 mg / cc. Xilitol (uno, dos, tres, cuatro y cinco xipentano hidro de Spectrum Chemical) comprendía el segundo ingrediente activo, y estuvo presente en una concentración de 5 % en peso de la mezcla. El gel de base de la composición comprendía metilcelulosa (0,023 g / cc), gelatina (0,013 g / cc) y agua estéril.

### Ejemplo 2

Un hombre blanco diabético de 62 años de edad había desarrollado neuropatía periférica grave y enfermedad vascular periférica. Se presentó con necrosis de la herida en el dedo pulgar del pie, ilustrado en la Fig. 1a y la infección progresando hacia el tendón flexor de su pie hacia el talón. Tenía muy mal estado vascular. Esto se clasifica según la clasificación V de Wagner de úlcera de pie diabético. El paciente estaba muy desnutrido y le era muy difícil controlar la diabetes, con la glucemia fuera de control (más de 400) durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

Este caballero se sometió a desbridamiento una vez a la semana, eliminando el tejido necrótico incluyendo el hueso hasta el hueso hemorrágico sano. Se le administraron antibióticos i.v. por vía intravenosa a diario durante las primeras

ocho semanas y cambios de apósito diarios durante las primeras cuatro semanas y, después, los lunes, miércoles y viernes a partir de entonces. Los cambios de apósitos iniciales comprendían lactoferrina compuesto y un gel comercialmente disponible (Curasol® Hydrogel Wound Dressing, Healthpoint, Ltd.) junto con Acticoat® (Smith & Nephew Wound Care, Hull, Reino Unido). El paciente respondió bien al tratamiento local. A causa de la osteomielitis, se continuaron los antibióticos durante un total de ocho semanas. Como se muestra en la Fig. 1b, la herida sanó. El paciente posteriormente se convirtió en ambulatorio y no tuvo más problemas con su pie. Su diabetes se convirtió en mucho más fácil de controlar, estaba mejor nutrido y su salud general mejoró.

### Ejemplo 3

Un hombre latinoamericano de 62 años de edad experimentó úlcera del pie diabético del pie izquierdo que se inició con un traumatismo en su dedo pulgar del pie que rápidamente erosionó hasta el medio del pie. El paciente sufría un extenso daño necrótico en toda la parte delantera del pie, que siguió con a la parte posterior del pie consistente con la clasificación V de Wagner. La herida había comenzado con un traumatismo y la infección es estableció en el dedo pulgar del pie. Se instituyó cuidado de la herida, incluyendo antibióticos por vía intravenosa, desbridamiento local, agentes antibiopelícula y biocidas específicos para tratar la superficie, con el fin de detener la propagación de la infección. El cuidado de la herida se realizó a diario, sin embargo, la herida retrocedió a la porción media del pie, como se muestra en la Fig. 2a.

Se instauró terapia con lactoferrina y el paciente respondió con bastante rapidez. En varias semanas, la necrosis progresiva de la herida se redujo. El lecho de la herida se convirtió en granular con una textura y un color consistentes con las de una herida en curación. El drenaje, el dolor y la hinchazón en el pie izquierdo desaparecieron. Siete meses después, se había finalizado la curación de la herida del paciente, como se muestra en la Fig. 2b. Pudo volver a sus actividades completas, incluyendo la deambulación.

### Ejemplo 4

Este caballero se sometió a una amputación transmetatarsiana de su pie izquierdo. Esta herida se abrió por completo. El material de sutura se retiró y una densa descamación fibrosa cubrió toda la superficie del lecho de la herida. El pie estaba hinchado y sensible al tacto, y la herida produjo una importante cantidad de exudado (Fig. 3a). Los hallazgos en el momento de cada desbridamiento fueron consistentes con una densa biopelícula en la herida.

El paciente se comenzó con un tratamiento con Bioferrin® después de quitar las suturas estaban fuera solo 2 o 3 desbridamientos superficiales. El paciente respondió muy bien a la terapia con Bioferrin®. El drenaje se redujo rápidamente, el dolor disminuyó y había menos inflamación en el pie. El paciente continuó con los antibióticos i.v., lactoferrina tópica, biocidas específicos alternando con plata e Hydrofera Blue® Hydrofera, LLC, Willimantic, CT) y apósitos interactivos húmedos para mantener la humedad adecuada de la superficie. Dentro de aproximadamente cinco meses, la herida había sanado por completo y el paciente fue ambulatorio con respecto al pie, volviendo a la actividad normal.

### Ejemplo 5

Este caballero acudió al Wound Care Center por múltiples ingresos durante un período de 3 años previos a la foto que se muestra en la Fig. 5a. El paciente presentó insuficiencia venosa en la pierna, que iba y venía. Las heridas no cicatrizaron, pero hubo periodos de quiescencia cuando se redujeron tanto el drenaje de la herida como el dolor. El paciente regresó con una nueva exacerbación de su dolor de la extremidad inferior izquierda. Había una cantidad significativa de descamación sobre la herida con bordes activos rojos, drenaje y olor significativos, y dolor intenso. Estos síntomas fueron reconocidos como indicativos de la presencia de biopelícula activa en la herida, y el paciente se inició el tratamiento con lactoferrina junto con compresión. Sus vendajes primarios fueron principalmente espuma Biatain® (COLPLAST A / S, Ltd., Humlebaek, Dinamarca), con PolyMem® (Ferris Corp., Burr Ridge, IL) que se utiliza en ocasiones para controlar la humedad en un nivel adecuado. Durante las siguientes 5 semanas, todas las heridas en su extremidad inferior izquierda cicatrizaron completamente y no se ha producido ninguna regresión. En este caso en particular, después de 1 semana de tratamiento con lactoferrina, las heridas del paciente estaban muy limpias, sin signos de descamación (biopelícula) en cualquiera de las heridas. El exudado se redujo drásticamente, el dolor disminuyó, y la inflamación que afectaba a toda su pierna se redujo drásticamente en las primeras 2 semanas de tratamiento. Como se muestra en la Fig. 5b, después de aproximadamente seis semanas, las heridas del paciente habían cicatrizado casi completamente. Pudo volver a su puesto de trabajo y al nivel de funcionamiento del que disfrutaba antes de la exacerbación.

### Ejemplo 6

La gran herida crónica que se ve en la Fig. 6a en el muslo derecho de este paciente presentaba características de una significativa formación de biopelícula, como se ve por la aparición de la descamación en la Fig. 6<sup>a</sup>. La herida se trató con una composición de lactoferrina / xilitol de la presente invención mezclada con Aquaphor® (Smith and Nephew Wound Care, Hull, Reino Unido). Como se muestra en la Fig. 6b, después de unas semanas, esta herida, que había sido anteriormente resistente a los tratamientos estándar, había cicatrizado casi por completo.

Ejemplo 7

Un varón hispano de 74 años de edad sufrió una amputación de la pierna derecha por debajo de la rodilla. La herida se abrió el caballero presentó una herida necrótica poco después. La eliminación del material necrótico de la herida requirió varias semanas. Se trató al paciente con producto proteico derivado de la leche / xilitol en gel, el producto proteico derivada de la leche que comprende predominantemente el producto de apolactoferrina Bioferrin® 1000 (Glanbia Nutrición) producto proteico derivado de la leche mezclado con un producto proteico derivado de leche de Bioferrin® 2000 que comprende una forma menos deplecionada en hierro de lactoferrina. La herida progresó rápidamente hasta el cierre, aunque el paciente estaba entre aquellos que tienen múltiples factores de riesgo para el establecimiento de una herida crónica, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, malnutrición e insuficiencia renal en diálisis.

Ejemplo 8

Mujer de 60 años de edad se presentó con una úlcera en la pierna venosa profunda a principios de marzo. La herida mostró signos de incorporación significativa de biopelícula. El paciente no tenía comorbilidades significativas. La herida respondió bien a una composición que comprende Bioferrin® 1000 y pasó a cerrarse en de 8 semanas.

Ejemplo 9

La paciente presentó una úlcera venosa grave en la pierna en el tobillo medial derecho que había estado presente durante casi un año. El lecho de la herida mostró fibrosis extensa. La herida se desbridó agresivamente semanalmente, y una composición que comprende gel de Bioferrin®1000 / xilitol se aplicó a la herida. La herida progresó a la curación, a pesar de la insuficiencia venosa severa del paciente.

Ejemplo 10

Un varón hispano de 82 años de edad presentó isquemia crítica de las extremidades en el pie derecho. Se realizó revascularización poco después de que acudiera al médico con los dedos de los pies gangrenados. Se desbridó al paciente agresivamente y recibió tratamiento primario con una composición tópica que comprende Bioferrin® 1000. A pesar de la extrema gravedad de la herida y la pérdida de tejido, la herida progresó a la curación y no se requirió quitar más tejido (es decir, no se tuvo que amputar la extremidad).

Ejemplo 11

A un varón hispano de 39 años de edad con osteomielitis de los dedos de los pies de la pierna izquierda, enfermedad vascular periférica y pie neuropático se le aconsejó la amputación debido a una herida diabética no cicatrizante. Rechazó la amputación y acudió al Wound Care Center para el rescate de las extremidades. La herida se desbridó semanalmente o cada dos semanas, lo que tuvo como resultado la pérdida de la mayor parte del hueso del dedo pulgar. No obstante, se salvó el dedo y la herida cicatrizó mediante la aplicación de una composición que comprende Bioferrin® 1000 y xilitol.

Ejemplo 12

Una mujer de raza blanca de 84 años de edad y muy agradable acudió con una gran herida quirúrgica no cicatrizante en el pecho. Se había sometido a una cirugía de derivación aortocoronaria con dehiscencia total de la herida del pecho. Durante casi 2 meses se había producido un cierre asistido por vacío antes de acudir al Wound Care Center. La herida contenía material necrótico significativo en la base con 100 % de descamación sobre la base. La base de la herida era irregular y se había un copioso drenaje y mucho eritema.

El paciente recibió tratamiento inicial con Bioferrin® 2000 (lactoferrina de proteína derivada de la leche) con xilitol. Se sometió a frecuentes desbridamientos y manipulación anatómica de la herida y, tras 4-5 semanas, todavía tenía placas de descamación y material necrótico con un lecho de la herida sordo. Todavía había un drenaje significativo.

Se cambió el tratamiento a Bioferrin® 1000 con xilitol aproximadamente 5 semanas después de iniciar la terapia con Biofenin®2000. Tras aproximadamente 2 ½ semanas de tratamiento con esta composición, la herida exhibió una buena contracción, menos material necrótico, un borde activo alrededor de la herida y estaba claramente cicatrizando. En 3 meses había una base de la herida de color rojo oscuro y la herida estaba cicatrizada un mes más tarde. La herida mejoró significativamente cuando se introdujo Bioferrin® 1000. La paciente toleró los tratamientos muy bien y experimentó un rápido cierre de una herida muy significativa.

Ejemplo 13

Un varón de raza blanca de 58 años de edad y muy agradable sometido a una derivación aortocoronaria acudió al Wound Care Center. Desarrolló osteomielitis esternal y consiguientemente se le retiró el esternón. Su herida se abrió después de la cirugía y desarrolló una gran herida en el pecho. Se trató al paciente con cierre asistido por vacío

5 durante varios meses, pero fracasó. Cuando el inventor le vio por primera vez tenía un lecho de la herida muy negro con un 100 % de descamación cubriendo la herida. El paciente inició Bioferrin<sup>®</sup> 2000 con xilitol y no toleró la preparación porque le causó demasiado ardor. Se cambió al paciente a Bioferrin<sup>®</sup> 1000, que toleró bien y mostró una buena respuesta en el lecho de la herida. Un mes después se había eliminado por completo la descamación de la superficie. Tenía un borde activo con contracción de la herida. En 3 meses de la presentación inicial, la herida mostró una buena reducción del tamaño y progresó en unas semanas a una cicatrización completa.

Ejemplo 14

10 Una mujer de 70 años de edad y muy agradable tenía una úlcera en el tobillo medial derecho muy difícil de curar infectada con staph aureus resistente a metilina (MRSA) y había recibido varios antibióticos antiestafilococos, incluyendo Cubicin<sup>®</sup> (Cubist Pharmaceuticals, Lexington, MA), Tygacil<sup>®</sup> (Wyeth Corp., Madison, NJ), Zyvox<sup>®</sup> (Pfizer Caribe Ltd., Guernsey, Reino Unido) y vancomicina. La herida del paciente se había tratado con Bioferrin 2000 2-3  
15 meses antes de iniciar el tratamiento con Bioferrin<sup>®</sup> 1000 con xilitol combinado con terapia con Acticoat. Para el 16/06/06 la biopelícula pareció desaparecer y la herida del paciente estaba cicatrizando rápidamente. Unas semanas después la herida había cicatrizado por completo.

Ejemplo 15

20 Una mujer de 71 años de edad muy agradable tenía un historial muy largo de herida no cicatrizante en la espinilla izquierda. Tenía insuficiencia venosa y heridas asociadas en las piernas durante varios meses. Se le trató en el Wound Care Center con Bioferrin<sup>®</sup> 2000 durante más de 5 meses y después se cambió a Bioferrin<sup>®</sup> 1000. El tejido fibroso amarillento que estaba en la base de la herida, que clínicamente parecía una biopelícula, desapareció pronto y había  
25 lechos de heridas bastante limpios en ambas heridas. En unas semanas tras el inicio del tratamiento con Bioferrin<sup>®</sup> 1000 la herida cicatrizó.

Ejemplo 16

30 Un varón de 46 años de edad tenía una úlcera venosa en la extremidad en el tobillo medial izquierdo o durante un año y medio sin mostrar mejora. Se instauró terapia con Bioferrin<sup>®</sup> 1000 y en menos de 6 meses la herida había cicatrizado.

Ejemplo 17

35 Un varón tenía úlceras venosas en las extremidades continuamente en la extremidad inferior derecha durante muchos años. El tamaño aumentaba y disminuía de forma intermitente, pero la herida nunca cicatrizaba por completo. Se trató al paciente con Bioferrin<sup>®</sup> 2000 desde octubre a mayo, momento en el cual se inició la terapia con Bioferrin<sup>®</sup> 1000. El área extensa de la herida desde justo debajo de la rodilla hasta el tobillo respondió muy rápido a Bioferrin<sup>®</sup> 1000. La descamación, evidente ya a las 4 semanas con solo una pequeña placa en la región central de la espinilla. A mediados de agosto, la herida en la espinilla estaba casi cerrada. A mediados de octubre, la herida había cicatrizado.

Ejemplo 18

40 Un varón de 43 años de edad fue pateado por un toro en la extremidad inferior derecha, destrozando la tibia y el peroné y produciendo el síndrome compartimental. Se colocó una placa de metal en el peroné proximal. Se instauró en el  
45 paciente Cubicin<sup>®</sup> 6 mg/kg con frecuentes irrigaciones y desbridamientos de la herida y se aplicó Hydrofera Blue<sup>®</sup> en la herida. Después de un mínimo progreso, la herida parecía no estar cicatrizando. La presencia de la placa de metal y el tornillo hacía que fuera más difícil que la herida cicatrizara, ya que el dispositivo proporcionaba un entorno para el crecimiento de la biopelícula. Se inyectaron Bioferrin<sup>®</sup> 1000 y xilitol en el orificio hacia el centro del tornillo como intento de evitar la eliminación del material. Se proporcionó otro curso de 4 semanas de Cubicin<sup>®</sup> 6mg/kg al día y el inventor  
50 continuó aplicando Bioferrin<sup>®</sup> 1000 y xilitol en el tornillo a diario. Aunque requirió varias semanas más, la herida del paciente se cerró completamente sin drenaje y no se tuvo que retirar el material, que se dejó en su lugar.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición para el cuidado de heridas que comprende una combinación de un producto proteico derivado de leche que comprende al menos un 2 por ciento de lactoferrina en peso y xilitol para su uso en el tratamiento de heridas asociadas con biopelícula.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el producto proteico derivado de la leche comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 mg por cc de la composición.
- 10 3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el producto proteico derivado de la leche es un producto proteico derivado de la leche bovina.
- 15 4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el xilitol comprende de aproximadamente 1 por ciento (p/v) a aproximadamente 50 por ciento (p/v) de la composición.
5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el xilitol comprende de aproximadamente 5 por ciento (p/v) a aproximadamente 20 por ciento (p/v) de la composición.
- 20 6. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en espumas, alginatos, hidrocoloides, cargas para heridas, hidrogeles y películas.
8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende plata.
- 30 9. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la lactoferrina comprende de aproximadamente 0 a aproximadamente 15 mg de Fe/100 g de lactoferrina.
10. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la lactoferrina comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 mg de Fe/100 g de lactoferrina.
- 35 11. Una composición para el cuidado de heridas que comprende un producto proteico derivado de leche bovina que comprende de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % del producto proteico derivado de la leche como lactoferrina y donde la lactoferrina comprende de aproximadamente 15 mg de Fe/100 g de lactoferrina y al menos aproximadamente 5 % de xilitol para su uso en el incremento de la tasa de cicatrización de una herida asociada a biopelícula.
- 40 12. Un apósito para heridas para heridas asociadas con biopelícula que comprende plata, un producto proteico derivado de la leche que comprende al menos un 2 por ciento de lactoferrina en peso o lactoferrina aislada, y xilitol.
- 45 13. Un apósito para heridas de acuerdo con la reivindicación 12, donde la plata se proporciona mediante una composición farmacéutica.
14. Un apósito para heridas de acuerdo con la reivindicación 12, donde la plata se proporciona mediante un dispositivo médico.

**Fig. 1**



Fig. 2a



Fig. 2b

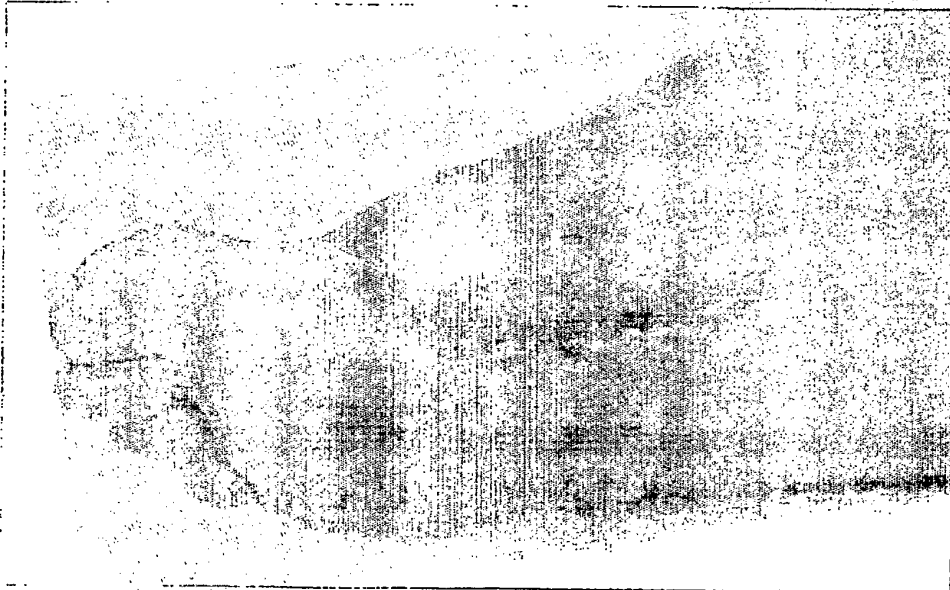




Fig. 3a



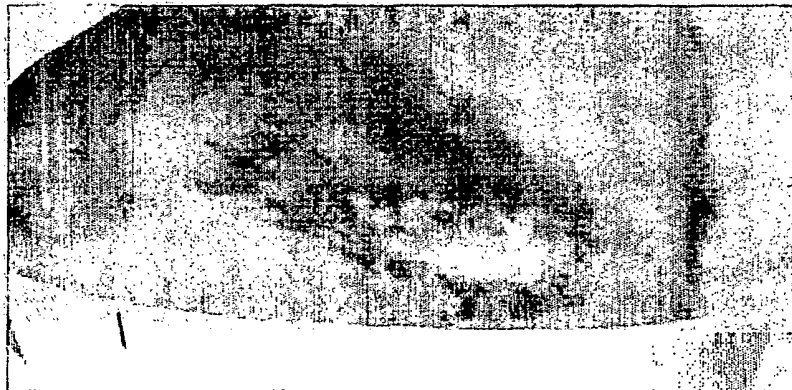
Fig. 3b



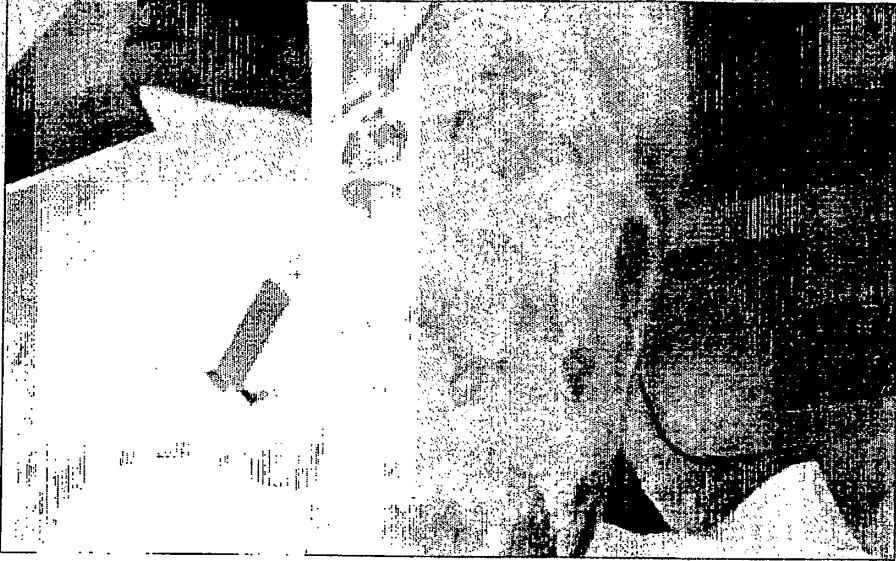
Fig. 4a



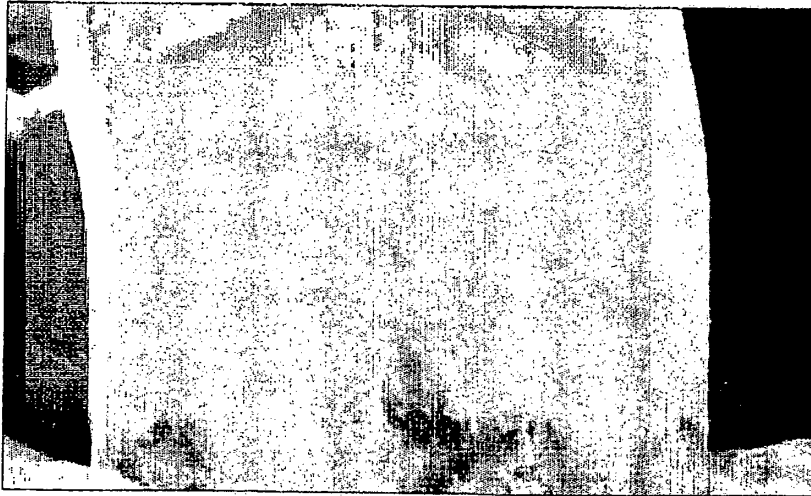
Fig. 4b



**Fig. 5a**



**Fig. 5b**



**Fig. 6a**



**Fig. 6b**



Fig. 7a



Fig. 7b



Fig. 7c

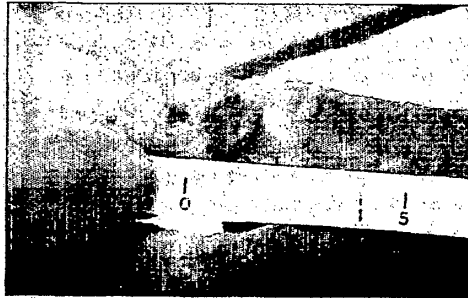


Fig. 8

