(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 106**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/737 (2006.01)
A61K 31/795 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2004** **E 10006666 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2229947**

(54) Título: **Polímeros biocompatibles para una composición médica**

(30) Prioridad:

28.10.2003 FR 0312605
05.04.2004 FR 0403550

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2015

(73) Titular/es:

ORGANES TISSUS RÉGÉNÉRATION RÉPARATION REMPLACEMENT (50.0%)
4 rue Française
75001 Paris, FR y
BARRITAULT, DENIS (50.0%)

(72) Inventor/es:

BARRITAULT, DENIS y
BARBIER-CHASSEFIERE, VÉRONIQUE

(74) Agente/Representante:

POINDRON, Cyrille

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).

ES 2 552 106 T3

DESCRIPCIÓN

Polímeros biocompatibles para una composición médica.

La presente invención se refiere al campo de la prevención, alivio y tratamiento del dolor o malestar, particularmente en materia de comodidad, mejora o protección de irritaciones, hormigueo o picazón. El objetivo más específico de la invención es el uso de polímeros biocompatibles con una fórmula general AaXxYy, definida a continuación, para la preparación de una composición farmacéutica, dermatológica o cosmética destinada a la prevención, alivio o tratamiento del malestar, síntomas molestos. Un objeto que no se incluye en el alcance de las presentes reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

Se conoce a partir de la técnica anterior compuestos designados HBGFPP que poseen la capacidad de acelerar los procesos de reparación de las lesiones:

- de tejidos nerviosos como se describe en la patente FR 94/03806,
- de tejidos musculares en la patente US 5.852.003, y
- del tracto digestivo en la patente US Nº 5.852.004.

También se describe en la patente FR 2781485 una familia de moléculas, denominadas RGTA, que presenta propiedades remarcables, particularmente efectos protectores contra radicales libres, efectos de prevención de la formación de fibrosis y efectos de regulación de la homeostasis tisular en general y de homeostasis tisular ósea en particular.

Por lo tanto, se describieron RGTA como agentes de cicatrización de lesiones de la piel, la córnea, los huesos planos y cortos, tejidos isquémicos, tales como los tejidos de músculos esqueléticos, cardiacos o nerviosos, o incluso tejidos irradiados. Por lo tanto, los HBGFPP, y más específicamente RGTA, son agentes que promueven la cicatrización y la regeneración tisular en general, independientemente del tipo de lesiones y del alcance en que actúen como agentes de potenciación y protección de los factores de crecimiento presentes de forma natural en los tejidos.

También se indicó en la solicitud de patente Francesa publicada con el Nº 2 718 025 que los HBGFPP son agentes que presentan actividades antiinflamatorias inhibiendo ciertas enzimas de inflamación, como la elastasa leucocitaria.

Además, la solicitud de patente Francesa publicada con el Nº 2 461 724 además de la patente US 4.740.594 describen los derivados de dextrano que contienen residuos de carboximetilo, sulfonato de carboximetil bencilamida (derivados carboxilados y sulfatados de dextrano) que tienen actividad antiinflamatoria por inhibición del complemento. Más recientemente, se indicaron estas mismas propiedades para derivados sulfatados de fucanos o dextrano desprovistos de un grupo bencilamina (Fisher, y col., Mol Immunol., 1994, 31 (4) p 247 y Maiga y col., Carbohydrate Polymers, 1997, 32, 89-93).

Independientemente de las actividades de regeneración, se puso en evidencia una actividad de los polímeros biocompatibles contra el dolor y el prurito (o picazón). En efecto, estos compuestos muestran una capacidad insospechada de reducir, aliviar o suprimir el dolor y el prurito. Estos efectos se observaron en pocos minutos tras la aplicación de los polímeros biocompatibles y su acción de alivio del dolor y, si es apropiado, la picazón, seguido del efecto de una sensación de confort que duró varias horas o incluso varios días. Estos efectos se obtienen en cada nueva aplicación de polímeros biocompatibles. Estos compuestos actúan no sólo sobre los tejidos lesionados o irritados, sino también sobre tejidos sanos sin lesiones tisulares que sean necesariamente visibles.

Estos efectos de alivio sobre el tratamiento del dolor y/o la picazón además de la sensación de confort se observaron en todos los tipos de dolor y picazón, independientemente del origen, el dolor o la naturaleza de los tejidos implicados, por aplicación local o sistémica o por administración vía oral o aérea. Estos efectos se observaron más particularmente en tejidos superficiales en contacto directo con el exterior, tales como la piel, la córnea o el tímpano, o sobre tejidos en contacto indirecto, tales como las mucosas del tracto digestivo, de las vías respiratorias nasales y pulmonares. Los dolores en los tejidos más profundos y por lo tanto más difíciles de acceder, tales como músculos, tendones o articulaciones (rodillas, codos) o los huesos del pie tras una cirugía ortopédica se aliviaron por la aplicación local a la piel sobre la zona dolorosa, por inyección local o sistémica, así como administración oral. Curiosamente, la administración oral aislada también permitió un alivio de cefaleas y la administración oral diaria durante varias semanas de tratamiento un alivio de afecciones dolorosas crónicas del sistema locomotor o dorsales, de los tejidos nerviosos, de las mucosas de los tractos digestivo o pulmonar, y de los tejidos cutáneos. Los polímeros

biocompatibles pueden aplicarse de manera preventiva, inmediatamente después de la lesión, sobre el sitio de la lesión y prevenir o disminuir significativamente el dolor. Del mismo modo, la aplicación a la piel, no lesionada y aparentemente sana pero sensible y que da lugar a una sensación de malestar descrita en la expresión "nervios a flor de piel" provoca en ciertos casos, una sensación de comodidad y bienestar; es también el caso en personas mayores que presentan piel seca y áspera descrita como "piel de lagarto". La absorción por vía oral también produce esta sensación de confort y bienestar. La administración por vía aérea también permite calmar una irritación y aliviar los efectos de sofoco, opresión respiratoria y de la tos.

Lo mismo se aplica a los efectos de los polímeros de la invención con el fin de calmar o aliviar el prurito, ya sea local o generalizado. La aplicación local sobre picaduras de insectos, sobre las pieles con eczema, psoriasis o simplemente una dermatosis no visible, o además la mucosa anal o genital mucosa o también el cuero cabelludo (por citar únicamente los ejemplos más destacados), calma la picazón local. Lo mismos se aplica para la picazón general que se calma tras administraciones orales.

Por lo tanto, estos efectos son muy diferentes de los efectos de estimulación de la cicatrización y regeneración tisular que se han descrito en la técnica anterior, tanto por su naturaleza como por la rapidez con la que se perciben.

L'invention a pour objet une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique pour son application comme médicament destiné à la prévention, le soulagement et/ou le traitement des gênes, désagréments choisi parmi les picotements, irritations, démangeaisons et tiraillement cutanés et/ou à la protection des tissus contre ceux-ci, ladite composition comprenant un polymère biocompatible de formule générale (I) suivante
La invención tiene por objeto una composición farmacéutica, dermatológica o cosmética para su uso como un medicamento destinado a la prevención, alivio y/o tratamiento de malestar, síntomas molestos seleccionados entre hormigueo, irritación, picazón y tirantez cutánea y/o protección de los tejidos frente a estos, comprendiendo dicha composición un polímero biocompatible de la siguiente fórmula general (I)

$$AaXxYy \quad (I)$$

en la que:

A es glucosa,
X representa un grupo RCOOR',
Y representa un grupo O o N-sulfonato unido a A y correspondiente a una de las siguientes fórmulas -ROSO3R', -RNSO3R', en las que:
R representa una cadena hidrocarburo alifática, posiblemente ramificada y/o insaturada y que puede contener uno o más anillos aromáticos y R' representa un átomo de hidrógeno o un catión,
a representa el número de monómeros, y es de tal forma que la masa de dichos polímeros de fórmula (I) sea mayor de aproximadamente 2000 daltons.
x representa la tasa de sustitución de los monómeros A por los grupos X, siendo x entre aproximadamente el 20 y el 150%,
y representa la tasa de sustitución de los monómeros A por los grupos Y, siendo y entre aproximadamente el 30 y el 150%,

Se describen monómeros A, idénticos o diferentes, seleccionados entre azúcares, ésteres, alcoholes, aminoácidos y nucleótidos con el fin de formar una estructura polimérica del tipo poliéster, polialcohol o polisacárido, o demás del tipo ácido nucleico o proteína.

Entre los poliésteres, pueden ser copolímeros biosintéticos o químicamente sintetizados, tales como poliésteres alifáticos o los de origen natural, tales como polihidroxialcanoatos.

Los polisacáridos y sus derivados pueden ser de origen bacteriano de cadena sencilla, tales como las poliglucosas (dextrano, celulosa, beta glucano) o de otros monómeros con unidades más complejas, tales como para los xantanos (glucosa, manosa o ácido glucurónico) o además los glucuronanos y glucoglucuronanos.

Los polisacáridos pueden ser de origen vegetal de cadena sencilla, tal como celulosa (glucosa), o las pectinas (ácido galacturónico), los fucanos y almidón, o pueden ser más complejos, tales como los alginatos (ácido galurónico y manurónico), o de origen fúngico, tal como esteroglucano, o de origen animal, tal como quitinas o quitosán (glucosamina).

La presente invención se refiere, muy específicamente, a polímeros con poca degradación por las glicanasas de

mamíferos y/o bacterias y que presentan una actividad anticogulante deficiente. Por "poca degradación por las glicanasas" se entiende, dentro del contexto de la presente invención, polímeros que, en solución con estas glicanasas, se degradan menos del 50%, mientras que en las mismas condiciones, los sustratos glicosaminoglicano de mamíferos se degradan al 100%. Se proporciona un método de medición en el ejemplo 1. Por "Actividad anticogulante deficiente" se entienden, dentro del contexto de la presente invención, una actividad anticoagulante inferior a un décimo a la de la heparina (<20 IU). Por consiguiente, se excluyen de la presente invención los glicosaminoglicanos de origen animal, tales como la heparina y los heparano sulfatos, condroitinas, dermatanos o queratina sulfatos y ácido hialurónico.

El número de monómeros A definido en la fórmula (I) por "a" es tal que la masa de dichos polímeros de fórmula (I) es mayor de aproximadamente 2000 daltons (que corresponde a 10 monómeros de glucosa). Además, la masa de dichos polímeros de fórmula (I) es menor de aproximadamente 2000000 daltons (lo que corresponde a 10000 monómeros de glucosa). De forma ventajosa, la masa de dichos polímeros de fórmula (I) está entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 kdaltons.

La tasa de sustitución de todos los monómeros A por los grupos X definidos en la fórmula general (I) por "x" está entre aproximadamente el 20 y el 150% y es preferiblemente del orden del 50%.

La tasa de sustitución de todos los monómeros A por los grupos Y definidos en la fórmula general (I) por "y" está entre aproximadamente el 30 y el 150% y es preferiblemente del orden del 100%.

En la definición de las tasas de sustitución anteriores, una tasa de sustitución x del 100% implica que cada monómero A del polímero de la invención contiene estadísticamente un grupo X. Del mismo modo, una tasa de sustitución y del 100% implica que cada monómero del polímero de la invención contiene estadísticamente un grupo Y. Las tasas de sustitución mayores del 100% indican el hecho de que cada monómero tiene estadísticamente más de un grupo del tipo implicado; por el contrario, las tasas de sustitución de menos del 100% indican que el hecho de que cada monómero lleva estadísticamente menos de un grupo del tipo implicado.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el radical R en los polímeros que se han descrito anteriormente no es bencilamina o bencilamina sulfonato. De hecho, la presencia de bencilamina, a pesar de no perjudicar la acción analgésica, no es deseable, ya que es susceptible de inducir una toxicidad de los polímeros biocompatibles de fórmula (I).

De forma ventajosa, los radicales R preferidos se seleccionan entre un grupo alquilo, alilo o arilo lineal o ramificado.

Los polímeros biocompatibles usados en el contexto de la invención también pueden comprender grupos químicos funcionales Z, diferentes de X e Y y capaces de conferir propiedades biológicas o físicas y químicas adicionales en dichos polímeros. La fórmula general de los polímeros biocompatibles que contienen además un grupo Z útil en el contexto de la presente invención se proporciona en la figura 1 adjunta.

Preferiblemente, la tasa de sustitución de todos los monómeros A por los grupos Z representada por "z" en la figura 1 está entre el 0 y el 50%, y preferiblemente en el orden del 30%.

De forma ventajosa, el grupo Z en los polímeros biocompatibles útiles en el contexto de la presente invención es una sustancia capaz de conferir en dichos polímeros una mejor solubilidad o lipofilia, o además reducir la actividad anticoagulante.

En una primera forma de implementación, los grupos Z en los polímeros biocompatibles útiles dentro del contexto de la presente invención son idénticos o diferentes y son aminoácidos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ceramidas o derivados de los mismos, o además secuencias nucleotídicas de direccionamiento.

En una segunda forma de implementación, los grupos Z en los polímeros biocompatibles útiles dentro del contexto de la presente invención son idénticos o diferentes y son agentes terapéuticos.

Los grupos X, Y y Z pueden unirse directamente al monómero A o unirse entre sí, estando uno unido únicamente al monómero A.

Por lo tanto, los grupos Z pueden unirse por unión covalente directamente a los monómeros A o unirse por unión covalente a los grupos X y/o Y.

Sin embargo, los grupos Z también pueden conjugarse en los polímeros de fórmula (I) por otros enlaces distintos de los covalentes, tales como interacciones iónicas o hidrófilas, de acuerdo con la naturaleza de A, X e Y.

Durante su trabajo, el Solicitante ensayó polímeros biocompatibles a base de glucosa, tales como los obtenidos a partir de dextrano, celulosa o beta glicano, o a base de glucuronano o glucoglucuronano o fucanos, o incluso alginatos. Estos polisacáridos se transformaron en RGTA mediante la adición de grupos carboxílicos y sulfato, y las sustituciones Z de diferentes tipos y las estructuras se resumen en la tabla 1 que se muestra a continuación.

También se ensayaron polímeros biocompatibles de poliéster, tales como el copolímero de ácido málico descrito en la publicación de Jeanbat-Mimaud y col. ("Bioactive functionalized polymers of malic acid for bone repair and muscle regeneration", Journal of Biomaterial Sciences, Polymer Edition, 2001, vol. 11, pág. 979-991).

Por lo tanto, el trabajo del Solicitante ha permitido mostrar que la aplicación local de polímeros biocompatibles durante el tratamiento de lesiones cutáneas procedentes, por ejemplo, de quemaduras superficiales, tal como una exposición al sol o radiación láser (resurfacing) o quemaduras profundas, o además ulceración debido a trastornos vasculares o diabéticos que inducen un gran sufrimiento, hace posible aliviar a los pacientes de este dolor en las horas iniciales tras la agresión al tejido y, por lo tanto, antes de que el proceso de cicatrización pueda observarse. En casos extremos en los que estos pacientes tomaban potentes analgésicos, tal como morfina, por ejemplo, el efecto de alivio fue rápidamente perceptible tras la aplicación de los polímeros biocompatibles y el efecto analgésico fue tan potente que después de aproximadamente quince días, estos pacientes ya no necesitaron ningún tratamiento analgésico, mientras que en algunos de los ejemplos, estos pacientes habían estado con morfina durante dos años. Además, de manera inesperada, los mismos tipos de dolor cutáneo se aliviaron después de la administración oral de los polímeros biocompatibles de la invención.

Aún en el caso de lesiones cutáneas, el Solicitante observó una disminución del sufrimiento relacionado con las grietas o además ampollas febriles, siendo la ulceración límbica inducida tanto menos dolorosa como más limitada.

Se observó un efecto marcado de alivio del dolor y de prurito sobre cicatrices dolorosas. Un efecto asociado a este alivio después de varias semanas de aplicaciones repetidas de polímeros biocompatibles se traduce, además de un dolor fuertemente atenuado, en una mejora estética de la cicatriz con una marca más fina, menos visible y una rojez que se ha reducido o desaparecido.

Del mismo modo, se redujeron los efectos dolorosos inducidos por picaduras de insectos. De manera general, el Solicitante observó los efectos analgésicos por una simple aplicación de polímeros biocompatibles en todas las lesiones cutáneas e irritaciones, incluyendo las del cuero cabelludo. Las lesiones podían tener cualquier origen, así como las de enfermedades graves, tal como psoriasis, u otros trastornos que adoptan formas hiperqueratósicas, en dermatitis de contacto o durante irritaciones mecánicas o provocadas por productos químicos. Este efecto calmando del polímero biocompatible de la invención sobre el prurito y el dolor se observó en muchos casos tras la administración oral o la aplicación local, ya sea el prurito y/o el dolor generalizado, ocasionalmente difuso, tal como los causados por eczema, micosis, parásitos, virus, tal como en herpes zoster, o varicela, fármacos, trastornos hormonales (tal como diabetes, hipertiroidismo), o insuficiencia renal crónica, o trastornos hematológicos, tal como enfermedad de Hodgkin o poliglobulia, o además ya fuese el prurito o el dolor local, independientemente del origen.

Las mismas observaciones se obtuvieron para el sufrimiento de otros tejidos distintos de la piel y, en particular, aquellos en contacto directo con el entorno. Por lo tanto, durante el tratamiento de úlceras de córnea, se observó un alivio en los animales y una aceptación del tratamiento mucho mejor, como si este tratamiento aliviase el dolor debido a la ulceración y desde los primeros minutos siguientes a la ulceración. Los efectos de alivio observados de acuerdo con los casos se mantuvieron durante varias horas y se repitieron en cada una de las instilaciones de los polímeros biocompatibles.

El Solicitante observó que los dolores ácidos del estómago se alivian muy rápidamente mediante la administración de polímeros biocompatibles. Lo mismo se aplica a lesiones de las enzimas y los tejidos de la boca que, en su conjunto, se alivian rápidamente tras un enjuague bucal y el cepillado de los dientes con una solución de polímeros biocompatibles. Estos efectos también se observaron en el caso de dolor de dientes. Las aftas no dan lugar a esta sensación de quemadura y parecen menos sensibles a las agresiones, tal como la exposición a alimentos ácidos o cáusticos. Asimismo, la irritación y el prurito de las mucosas anal o genital se alivian por la aplicación de polímeros biocompatibles en forma de una solución o una crema.

Este mismo alivio se observó después de intoxicaciones pulmonares y quemaduras procedentes de la inhalación de humo de fuegos o gases tóxicos. En este caso, el polímero biocompatible se inhaló después se prepararse en forma de un aerosol. En el caso de personas que padecen asma, bronquitis crónica o aguda y obstrucción de las vías respiratorias, la inhalación de los polímeros biocompatibles de la invención en forma de un aerosol indujo un efecto calmante que permitió el alivio del dolor y una reducción de la opresión respiratoria. También dio como resultado una reducción de los ataques de tos y el alivio del dolor de garganta. Los efectos son particularmente notables para individuos sensibles al humo del tabaco, que puede provocar una irritación de la garganta y ataques de tos, tanto en fumadores como en los que los rodean. También se observó un efecto y alivio después de la inhalación de los polímeros biocompatibles de la invención en el caso de personas que padecían rinitis, cuya mucosa nasal se irrita rápidamente y se convierte en una fuente de malestar, prurito y a veces sufrimiento. Estos efectos analgésicos, anti-prurito y de confort se observaron muy rápidamente después de la inhalación de un aerosol o pulverizador nasal y se administró una exposición adicional al polímero biocompatible tan pronto como el dolor regresó. De manera interesante, estas inhalaciones se volvieron cada vez menos necesarias, volviendo el dolor en cada vez en mayores intervalos. De manera muy sorprendente, a medida que el efecto de alivio del dolor y el malestar se observó con el tratamiento con los polímeros de la invención, las enfermedades tales como asma, rinitis alérgica o no alérgica e incluso bronquitis crónica se resolvieron, puesto que después de varios meses y la interrupción de la administración del polímero, ninguno de los síntomas de estas enfermedades reapareció.

Asimismo, el Solicitante observó que la inyección local o aplicación en pomada de los polímeros biocompatibles sobre las zonas dolorosas de los tendones, tal como en el codo, la mano o incluso la rodilla, alivia rápidamente y de forma duradera el dolor. Por lo tanto, se observaron efectos de alivio del dolor contra varios tipos de tendinitis del codo, tal como "codo de tenista", o tendinitis dolorosas de la mano que impedían agarrar un objeto, o tendinitis isquémica de la rodilla, tal como en la enfermedad de Osgood-Schlatter, o incluso contra dolores en los tendones del pie, tal como el tendón de Aquiles en deportistas. Se aplicó el mismo tratamiento en caballos de carreras que padecían tendinitis de las zonas articulares de las patas. Por lo tanto, Por lo tanto, una serie de inyecciones en la zona paratendinosa de algunos microlitros de polímeros biocompatibles a 100 microgramos por mililitro permitieron el alivio del dolor, y este alivió se manifestó por la ausencia de claudicación después de aproximadamente quince días. El tratamiento se continuó con una frecuencia semanal y una reanudación del entrenamiento después de dos meses mostró una ausencia de dolor a la palpación. En varios de estos ejemplos, la zona dolorosa mostraba al tocar hipertrofia. Un efecto interesante del tratamiento fue la reducción y supresión de esta zona según el dolor disminuyó. Del mismo modo, en el caso de la enfermedad de Duputyren, se observó el alivio del dolor en las articulaciones de las falanges y los metacarpianos y, sorprendentemente, la aplicación a largo plazo también mejoró el funcionamiento de la articulación y permitió una recuperación significativa de movilidad de los dedos con una reducción visible del espesor y la retracción de la aponeurosis palmar. Por lo tanto, los polímeros de la invención no sólo tienen efectos sobre el dolor, sino que mejoran el estado funcional del sistema locomotor, particularmente en enfermedades crónicas destructivas del tejido matricial, tal como las observadas en las diferentes formas de artritis, tendinitis y de la columna vertebral.

También se indicaron observaciones de alivio después de la administración local de los polímeros biocompatibles en lesiones de cartílago, por inyección intraarticular de polímeros biocompatibles en solitario o en combinación con ácido hialurónico, o después de una administración percutánea mediante masajes alrededor de la articulación. Estos mismos efectos de alivio y a veces supresión del dolor, se obtuvieron por absorciones repetidas por vía oral de la solución de polímeros biocompatibles de la invención en personas que padecieron durante mucho tiempo dolores articulares de las rodillas, de la cadera y/o de la espalda. Este mismo efecto de alivio del dolor se observó en personas que padecían dolores articulares y espasmos de las extremidades o vísceras, además de espasmos en enfermedades neurodegenerativas o trastornos neuromusculares tan variados como esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson. De manera sorprendente, la administración oral y repetida diaria del polímero de la invención durante varias semanas no sólo redujo el dolor sino que se observó la recuperación parcial de motricidad en el caso de esclerosis múltiple en una pierna casi paralizada, además de una recuperación casi normal del tránsito digestivo. Esta recuperación funcional de motricidad muestra que los polímeros de la invención, además de sus propiedades contra el dolor, pueden mejorar el tratamiento de enfermedades crónicas que destruyen el tejido matricial, tales como las de las vainas nerviosas.

El efecto de los polímeros de la invención sobre el dolor del tubo digestivo también se observó en el caso de enfermedad de Crohn o proctocolitis crónica. Varios pacientes que padecían estas enfermedades, sujetos a dolores abdominales difusos, tomaron los polímeros biocompatibles por vía oral preparados en solución en agua, objeto de la invención, con efectos muy marcados sobre el dolor experimentado en el abdomen. Después de uno a dos meses de administración dos veces al día de 50 mililitros de una solución que variaba de 1 microgramo a 1 miligramo por ml de solución, estas personas observaron una mejora de su dolor acompañada por mejor tránsito y deposiciones

normales. Por lo tanto, de manera sorprendente, el tratamiento del dolor por los polímeros de la invención también mejoró el estado de salud de los pacientes durante un periodo de varios meses sin ningún signo de recidiva. Por lo tanto, el tratamiento en enfermedades crónicas del tracto digestivo que causaban la destrucción sostenida de matrices tisulares digestivas usando los polímeros de la invención, alivia el dolor y mejora significativamente la afección de estos pacientes.

También se observaron efectos analgésicos tras una cirugía ortopédica de las articulaciones. Por lo tanto, la cirugía con objeto de corregir los huesos metatarsianos en pacientes que padecen Hallux Valgus y deformación de los demás dedos es muy dolorosa y el paciente sufre al despertar y durante varios días. La inyección de los polímeros biocompatibles a través de la vía intramuscular el día después de la operación y después de una noche de fuertes dolores a pesar de la administración de potentes analgésicos indujo un notable alivio que persistió durante 1 día. La inyección repetida el día 4 y 8 permitió al paciente una convalecencia sin dolor, mientras que sin este tratamiento basado en polímeros biocompatibles, el dolor persiste durante varias semanas y el paciente únicamente obtiene alivio por un tratamiento analgésico concomitante. Lo mismo se aplica para otras cirugías.

Por consiguiente, la presente invención también describe el uso de un polímero biocompatible tal como el que se ha descrito anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica o dermatológica o un dispositivo médico, destinados a prevenir, aliviar y/o tratar dolores inducidos por lesiones o irritaciones o prurito en un individuo en un área en contacto con un medio exterior.

En la presente, por "lesiones o irritaciones de un área en contacto con un medio exterior" se refiere a bien lesiones cutáneas o irritaciones, lesiones o irritaciones u hormigueo de la córnea, lesiones del tímpano, lesiones o irritaciones y/o prurito del tracto digestivo (lesiones bucales, lesiones anales y prurito, lesiones estomacales, etc.), lesiones o irritaciones del tracto respiratorio tales como lesiones de los tejidos de las vía aéreas y los pulmones y lesiones o prurito del tracto urogenital. Preferiblemente, los dolores de las lesiones, abiertas o cicatrizadas, las irritaciones y/o pruritos cutáneos que las composiciones o dispositivos médicos que contienen los polímeros biocompatibles que se describen en la invención pretenden prevenir, aliviar y/o tratar, se seleccionan entre lesiones inducidas por quemaduras superficiales debido a una exposición al sol o radiación láser, irritaciones y prurito de la nariz o la garganta que causa ataques de tos, ulceración debido a trastornos vasculares o diabéticos, grietas, ulceraciones límbicas causadas por ampollas febriles, lesiones o prurito causado por picaduras de insectos, por irritación mecánica o por productos químicos, tales como ácidos, enfermedades hiperqueratósicas, tales como psoriasis o eczema y dermatitis de contacto.

La presente también describe el uso de un polímero biocompatible tal como el descrito para la preparación de una composición farmacéutica o un dispositivo médico destinados a prevenir, aliviar y/o tratar dolores en los tendones, cartílagos o articulaciones y/o de la espalda y, en general, dolores asociados con el sistema locomotor.

"Dolor en los tendones" se refiere, en el contexto de la presente invención, bien a dolores causados por tendinitis en los tendones del pie, la mano, el codo o en las articulaciones y dolores causados en tendones isquémicos, tal como en la enfermedad de Osgood-Schlatter, o dolores causados tras la ruptura de ligamentos (tendón de Aquiles, ligamentos cruzados de la rodilla, etc.).

"Dolor en los cartílagos o las articulaciones" se refiere, dentro del contexto de la presente invención, bien a dolores causados por cartílagos lesionados en las articulaciones, tales como las rodillas, la cadera y en la espalda (vértebras lumbares y discos intervertebrales), percibiéndose también los efectos del dolor transmitido por los nervios a distancia en el cuello, los brazos o las piernas.

El dolor en el sistema locomotor implica, dentro del contexto de la presente invención, el dolor en los tendones y las articulares que se han identificado anteriormente, pero también dolor difuso o localizado en general tal como el de los trastornos neuromotores, tal como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Lou Gehrig, corea, ataxia motora en general o los tipos procedentes de una compresión nerviosa o incluso neuropatías diabéticas.

La presente también describe el uso de un polímero biocompatible, tal como el descrito anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica o un dispositivo médico destinados a prevenir, aliviar y/o tratar dolores en los músculos y en general, tras un impacto y/o dolores difusos, tal como dolores difusos en el abdomen, y la cabeza, tal como cefaleas.

Por lo tanto, tras un impacto recibido al practicar un deporte, tal como rugby o fútbol (en las piernas, por ejemplo), la

aplicación local del polímero biocompatible permite una limitación o reducción muy rápida del dolor, además de una reanudación de la actividad por el deportista.

Más generalmente, los dolores difusos en muchos cánceres pueden beneficiarse del tratamiento por vía oral con polímeros biocompatibles con el objeto de aliviar el dolor, no obstante, sin exigir una acción terapéutica. Se observaron efectos de alivio, como en el caso de cánceres de páncreas, hígado, riñones, o en metástasis óseas o pulmonares. El tratamiento con polímeros biocompatibles permitió una reducción de las dosis de morfina requerida para calmar los dolores de estos pacientes.

La presente también describe un método de prevención, alivio y/o tratamiento de los dolores que se han enumerado anteriormente y/o de protección de los tejidos frente a estos. Estos métodos consisten en administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un polímero biocompatible tal como el que se ha descrito anteriormente o usando de manera apropiada un dispositivo médico basado en un polímero biocompatible tal como el que se ha descrito anteriormente.

De manera sorprendente, el efecto de tratamiento del dolor por el polímero biocompatible también dio como resultado en ciertos casos una mejora significativa o incluso una cura aparentemente completa de la enfermedad o la lesión que es la causa del dolor. Esto se observa en muchos casos nunca descritos.

Por lo tanto, el tratamiento del dolor y prurito de cicatrices recién cerradas pero también antiguas permitió además una mejora significativa en la calidad de la cicatriz con una reducción de la hipertrofia, la anchura y la rojez de la cicatriz.

Por lo tanto, el tratamiento de malestares y dolores respiratorios tiene como resultado una mejora de la propia enfermedad que causa el dolor. Esta mejora fue notable en el caso de tratamiento de la fibrosis quística y en ciertos casos, tales como en asma, rinitis y enfisema pulmonar. Se observó una cura aparente durante al menos algunos meses.

Por lo tanto, en el caso del tratamiento de dolores en el sistema locomotor, el alivio del dolor observado a medida que avanzó el tratamiento dio como resultado un aumento de la motricidad, como en el caso de la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artrosis, dolores de espalda, y a veces una recuperación totalmente funcional, como en muchos casos de tendinitis. Un hecho más sorprendente fue el alivio del dolor en el caso de la esclerosis múltiple y en estos pacientes que padecen parálisis de un miembro, una recuperación motora ligera pero significativa después de varias semanas de administración oral de una solución acuosa a 100 microgramos por ml del polímero de la invención.

Los polímeros de la presente invención no pretenden tratar la causa de las diferentes lesiones que provocan el dolor o la picazón, pero actúan de manera general sobre el tejido dolorido en cortos periodos de tiempo tras la administración. Esta rapidez de acción no corresponde a priori a una acción contra las propias causas. No se observa la desaparición de la enfermedad, tal como diabetes incluso aliviando la neuropatía asociada.

En general, las enfermedades de todos los orígenes que causan la destrucción local de la matriz extracelular en los sitios tisulares afectados, independientemente de si estas enfermedades son o no crónicas, de origen infeccioso, vírico o bacteriano y de origen autoinmune, metabólico, isquémico o degenerativo, tienen todas en común el efecto de inducir una reacción local a través de activaciones enzimáticas que destruyen particularmente los glicosaminoglicanos de la matriz.

El polímero biocompatible se combina en los fármacos (es decir, composición farmacéutica o dispositivo médico) de acuerdo con la invención con cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable conocido por un experto en la técnica adaptado al modo de administración usado. Por lo tanto, los fármacos de acuerdo con la invención pueden administrarse a través de la ruta sistémica, local u oral, o como un implante en forma de una pomada, una crema, un enjuague bucal, un aerosol o una inyección, etc. Los ejemplos que siguen describen más precisamente modos de administración preferidos de las composiciones usadas dentro del contexto de la presente invención.

La presente invención se refiere al uso de un polímero biocompatible como se ha definido anteriormente para la preparación de una composición de confort y particularmente cosmética para la prevención y el alivio del malestar y síntomas molestos seleccionados entre hormigueo, irritaciones, picazón y tirantez de la piel, además de protección de los tejidos, tales como la piel, la córnea y las mucosas.

Otras ventajas y características de la invención aparecerán a partir de los ejemplos a continuación y que se refieren a la preparación y formulación de los polímeros biocompatibles usados dentro del contexto de la presente invención y que también describen su actividad contra el dolor. Estos ejemplos se proporcionan únicamente como ilustrativos y no puede interpretarse como limitante la presente invención.

Ejemplo I: Preparación, Medición de la Resistencia a Glicanasas y Formulación de los Polímeros Biocompatibles

1) Ejemplo de Preparación.

El fármaco se obtiene por la síntesis de un dextrano (Amersham Pharmacia T40 USP). El método de síntesis comprende dos etapas de injerto químico, carboximetilación y O-sulfonación.

a) Protocolo de carboximetilación

Se preparan simultáneamente 75 ml de una solución de dextrano T40 (15 g, 92,5 mmol) en agua Milli-Q y 48 ml de una solución que contiene 29,6 g (740 mmol) de sosa cáustica. La temperatura de las dos soluciones se reduce a 4 ºC antes de verter suavemente la solución de sosa cáustica en la solución de dextrano. La mezcla de reacción se agita durante veinte minutos a 4 ºC. Después de la adición gradual de 30,6 g (323,8 mmol) de ácido cloroacético, la temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 50 ºC durante cincuenta minutos antes de neutralizarse con ácido acético (pH 7).

La solución obtenida después de la refrigeración se filtra sobre una membrana de 0,45 µm (Millipore), el volumen se eleva a dos litros y se añade cloruro sódico para obtener una concentración final de 1 M. La sal sódica del carboximetildextrano se purifica por ultrafiltración con flujo tangencial sobre una membrana con un umbral de corte de 10000 daltons (PelliconMARCAREG, Millipore). Se realizan dos lavados sucesivos a volumen constantes, inicialmente con 2,5 l de cloruro sódico 1 M seguido de 18 l de agua Milli-Q. El carboximetildextrano se concentra y el sistema de ultrafiltración se aclara con 250 ml de agua Milli-Q.

La solución final se deshidrata por liofilización.

b) Protocolo de Sulfatación.

El CMD, en forma de sal sódica, es insoluble es un medio orgánico, es necesario inicialmente para acidificar el polímero por percolación sobre una resina de intercambio iónico (Amberlite IR 120) con el fin de generar un $CMDH^+$. Posteriormente, el producto se presenta en forma de fibras algodonosas de color blanco.

El $CMDH^+$ (6 g, 32 mmol) se pone en solución en una mezcla de FA (45 ml), DMF (180 ml) y 2-metil-2-buteno (45 ml) a 30 ºC. A esta solución se le añade el complejo de trióxido de azufre, SO_3/DMF (24,3 g, 160 mmol). Se deja reaccionar durante dos horas a 30 ºC mientras se agita. La mezcla de reacción se neutraliza con hidrogenocarbonato sódico ($NaHCO_3$, 5%) a un pH = 7.

Después de la filtración sobre una membrana de 0,45 µm (Millipore), el volumen se eleve a dos litros y se añade cloruro sódico para obtener una concentración final de 1 M. La sal sódica del sulfato de carboximetildextrano se purifica por ultrafiltración con flujo tangencial sobre una membrana con un umbral de corte de 10000 daltons (PelliconMARCAREG, Millipore). Se realizan dos lavados sucesivos a volumen constante, inicialmente con 5 l de cloruro sódico 1 M seguido de 18 l de agua Milli-Q. El sulfato de carboximetildextrano se concentra y el sistema de ultrafiltración se aclara posteriormente con 250 ml de agua Milli-Q.

La solución final se deshidrata por liofilización. El grado de sustitución (ds) de los grupos carboximetilo (dsCM) se define como el grado de sustitución por unidad de glucosa de los grupos de carboximetilo y el ddD se define como el grado de sustitución por unidad de glucosa de los grupos sulfato. El producto OTD 70 obtenido cumple los siguientes criterios analíticos:

dsCM: de 0,25 a 0,75
dsS: de 0,80 a 1,30

En los ejemplos anteriores, los polímeros biocompatibles se prepararon en una solución de suero fisiológico.

2) Medición de la Resistencia a la Digestión por Glicanasas.

A continuación se presenta un estudio comparativo de los efectos de las glicanasas en las RGTA y en los sustratos naturales que son los glicosaminoglicanos de mamíferos. Las glicanasas usadas se obtienen en Sigma (Estados Unidos) y son las condroitinasas ABC, heparitinasa 1 y heparinasa. La hialuronidasa es de Seikagaku (Japón). Todas estas enzimas son de origen bacteriano.

Las dos primeras se ponen en solución por 2 unidades en 100 µl de tampón acetato 100 mM a pH 7,4, mientras que las heparitinasas y las heparinasas se presentan en 50 miliunidades por ml de tampón acetato sódico 10 mM a pH 7,0, con 0,5 mM de acetato cálcico y 100 µg/ml de BSA.

Los sustratos de referencia GAG eran sulfato de condroitina A (CSA) de origen bovino, condroitina B (CSB) de origen porcino, sulfato de condroitina C(CSC) de cartílago de tiburón y heparina (HS) de origen bovino. Estos GAG se pusieron en solución en 200 mg/ml en tampón acetato a 100 mM a pH 7,4. Las RGTA se pusieron en solución en 400 mg/ml.

Las condiciones de incubación fueron 6 horas a 37 ºC y la formación de fragmentos después de la digestión por estas enzimas se realizó después del marcado de GAG del medio de reacción con ácido antrácico (Fluka); la preparación por HPLC se realiza usando una columna de exclusión TSK 3000 PWXKL Nº 3 PWXO4B333_ en una fase móvil de tampón fosfato en NaCl 1 M a un caudal de 1 ml/min y un tiempo de elución de 120 min. La detección se realiza usando un detector de infrarrojos ajustado a una longitud de ión de excitación de 310 nm y emisión a 410 nm; el análisis se realiza a través del software Eurochrom. Las mediciones de las actividades de degradación de las diversas enzimas se calculan por la integración de picos separados por cromatografía de acuerdo con el tiempo de reacción. El área del pico de GAG o RGTA en el momento cero es el marco de referencia del 0% de degradación.

La Tabla 1 a continuación representa el porcentaje de degradación después de 6 horas a 37 ºC.

Tabla 1

	Glicanasa			
	ChA BC	Hialuronidasa	Heparinasa	Heparitinasa
CSA	100		7,2	26,2
CSB	100		12	27
CSC	100		20	25
Heparina	100		100	100
Ácido hialurónico		100	100	100
RGTAOTD120	20	25	23	23
RGTAOTD70	20	22	27	15
RGTA-E87	10	10	15	15
RGTA-G-36	5	5	5	5
RGTA-E82	5	5	5	5
RGTA-21	5	5	5	5
RGTA-E61	5	5	5	5
RGTA-E57	ND	ND	5	ND
RGTA-MP4	ND	ND	5	ND
RGTA-FU	ND	ND	5	ND
RGTA-LG	ND	ND	5	ND
RCTA-XA	ND	ND	5	ND

Ejemplos de referencia: RGTA-MP4; RGTA-FU, RGTA-LG

6) Formulaciones.

Las preparaciones usadas por administración local se encuentran a concentraciones de 100 microgramos de polímeros biocompatibles por mililitro de solución o pomada (volumen final) a menos que se indique otra cosa. Los modos de aplicación local fueron por depósito directo de gotas en la lesión dolorosa, instilación, absorción por vía oral, contacto por aclarado de la boca, ingestión, por aerosol, inhalación, por impregnación de una gasa o apósito y aplicación de la gasa o apósito impregnado en la zona dolorosa, por inyección subcutánea en las proximidades de la zona dolorosa.

En una formulación de pomada, las siguientes composiciones se prepararon usando gel de carboximetilcelulosa sódica (Aqualon) en complemento al 4,5% al 100% o además, un gel de hidroxipropilcelulosa neutra (Kucel de Aqualon de tipo 99MF EP) en complemento al 3% al 100% o además glicerina en complemento al 33% (H/L (fase hidrófila dispersa en una fase lipófila, tal como el excipiente de Roc® que contiene vaselina, parafina líquida, glicéridos, éteres de polioxileno y cerisina) al 100%.

Una formulación particularmente eficaz para aplicaciones locales a pieles cerradas consiste en usar geles antibacterianos comercializados para lavar las manos sin agua "geles antibacterianos sin aclarado". Varios de estos productos basados en polietilenglicol, alcohol y glicerina son fáciles de obtener (por ejemplo, Assanis® de Blue skin®) en los que el biopolímero es estable y se ajusta a una concentración final de entre 0,1 y 1000 microgramos por ml, con una concentración preferida de 100 microgramos).

Para las soluciones inyectables a través de la ruta sistémica, RGTA se encontraba en una solución de solución salina fisiológica en 1,5 mg/kg, a menos que se especifique otra cosa.

La Tabla 2 a continuación especifica los tipos de polímeros biocompatibles (pesos moleculares, tipos y grados de sustitución) usados en los diferentes ejemplos.

Tabla 2

Ejemplo[a]	Polímeros biocompatibles	Estructura de partida	Estructura				
			Peso molecular[b]	Z	Grado de sustitución X=CM x	Y=SO3 y	Z z
1,3					0,4-0,5	0,7-1	-
					0,4-0,5	0,7-1	
Todos los ejemplos	RGT A OTD70	Dextrano	40	-	0,4-0,5	0,7-1	-
3	RGTAE-87	Dextrano	70	-	0,39	1,10	-
3	RGTAC-17	Dextrano	200	-	0,48	1,15	-
3	RGTAC-6	Dextrano	500	-	0,43	1,30	-
3	RGTAC -21	Dextrano	2000	-	0,52	0,93	-
1, 3, 5, 6, 7, 8	RGTAE-97	Dextrano	40 a 2000	- -	0,38	1,17	-
1, 3, 5, 8, 10	RGTAG-36	Dextrano	10	Fenilalanina metil éster	0,59	0,83	0,22
3, 5, 6, 12	RGTAC-27	Dextrano	40	Fenilalanina metil éster	0,76	0,81	0,18
3, 13	RGTAC 29	Dextrano	200	Fenilalanina metil éster	0,57	0,87	0,18
3, 13	RGTAC -31	Dextrano	500	Fenilalanina metil éster	0,46	0,88	0,27
3, 6	RGTAC -32	Dextrano	2000	Fenilalanina metil éster	0,47	0,88	0,22
Todos los ejemplos	RGTAE -82	Dextrano	40	acetato	0,4	1,00	0,18
1, 3, 5, 6, 10	RGTA-21	Dextrano	40	bencilamina	0,82	0,95	0,47
3, 11, 12, 13	RGTAE -61	Celulosa	-90	-	0,39	1,13	-
3	RGTAE -57	β-glucano	nd	-	1,04	0,89	-
1, 3		Carboxi Metilcelulosa					
1, 3, 5, 6		Glucuronano	200	acetato	1	-0.85	0,70
3		glucoglucuronano	550		0,5	0,9	
3, 5, 6	RGTA MP4	Copolímero de ácido málico	6300	S-Butilo	0,65	0,25	0,10

3,	RGTAFU	Fucano	nd		0,7	1,8	
3, 5, 6,	RGTALG	Alginato	nd		1	0,7	
3, 5, 6	RGTAXA	Xantano	nd		0,7	1,1	
3, 5, 6	Control	Polipensosulfato	4 a 6000				

Ejemplos de referencia: RGTA-MP4; RGTA-FU, RGTA-LG, RGTA-AXA.

a: Ejemplo para indicar el número del ejemplo o ejemplos en los que se usa dicho polímero biocompatible.
b: Peso mol. Para indicar el peso molecular de la estructura inicial que sirve para la síntesis del polímero biocompatible expresado en kDa.
nd para no determinado.

Ejemplo II: Efectos analgésicos de los polímeros biocompatibles

1) Ejemplo 1: Quemadura Superficiales de la Piel:

+Tras la Exposición al Sol

Las quemaduras de primer grado inducidas por una exposición prolongada a la radiación solar se trataron con composiciones que contienen al menos un polímero biocompatible. Las quemaduras se localizaron en la cara, la espalda, el abdomen, los brazos, las piernas y/o los pies. Para individuos con exposición bilateral, únicamente se trató uno de los lados o miembros expuestos, manteniéndose el otro lado como referencia. Las personas dentro del contexto de este estudio implican adultos o niños de cualquier sexo y de edades variables de 5 años a 60 años. La exposición al sol se indicó por la rojez e hipersensibilidad al dolor con, en algunos casos, la formación de ampollas incipientes. Todas las personas tuvieron lesiones después de las exposiciones de duración variable, a veces una hora únicamente y ocasionalmente varias horas, por ejemplo, la exposición al sol de las Bahamas entre las 11 a.m. y las 5 p.m. durante el primer periodo de abril. En todos los casos, esto implicó una primera exposición después del periodo de invierno. Al atardecer, alrededor de las 9 p.m., quince individuos que padecían de dolor moderado o grave, pero permanente, se trataron mediante la aplicación local de una solución de polímeros biocompatibles en 100 microgramos por ml en solución salina fisiológica en excipiente de metilcelulosa con el fin de dotar de una consistencia ligeramente pastosa a la solución y facilitar su aplicación y su adhesión a la piel. Los volúmenes usados eran justo suficientes para cubrir la superficie de la zona a tratar y la aplicación consistía en un paso muy ligero de la palma de la mano para extender la solución pastosa de polímeros biocompatibles.

En todos los casos, las personas apreciaron un alivio muy pronunciado dentro de un periodo de 10 a 30 minutos, o incluso una desaparición de la sensación de dolor en el lado tratado con el polímero biocompatible (espalda, abdomen, cara o articulación); mientras que el lado contrario aún estaba dolorida y permaneció muy sensible al tacto. El dolor no volvió a aparecer de nuevo a la mañana siguiente en las regiones tratadas, mientras que aún era persistente en las zonas quemadas no tratadas. De acuerdo con el alcance de la quemadura y dependiendo de los casos después de aproximadamente veinte horas, el dolor había reaparecido y el tratamiento se repitió posteriormente. En estos ejemplos, el dolor había desaparecido después de 48 horas en todos los casos, considerando que se trataba de quemaduras aún superficiales.

Se registraron observaciones similares con la aplicación del polímero biocompatible únicamente en solución salina fisiológica, a las mismas concentraciones que se han descrito anteriormente.

En otros ejemplos similares, el polímero biocompatible también tuvo un efecto en el alivio del dolor, incluso si su aplicación se realizó sobre la piel previamente tratada con productos que contenían grasas, tales como Vaselina o Biafine (Medix). La únicamente limitación implicaba cuidar de extender bien la solución acusa de polímeros biocompatibles de manera que no chorrease fuera de la zona a tratar durante la aplicación a la piel. Estos mismos efectos se observaron incluso si el polímero biocompatible se aplicó en una fase posterior después de la quemadura.

Los efectos del polímero biocompatible son independientes de los de la aspirina o el paracetamol u otro agente antiinflamatorio o analgésico a menudo asociado al alivio del dolor como es el caso después de una quemadura solar. Por lo tanto, los diferentes efectos analgésicos del polímero biocompatible se distinguen de y se añaden a los de estos agentes, y cuando se trata un único lado quemado con un polímero biocompatible en un individuo que ha tomado (a través de la vía oral) aspirina o paracetamol (hasta 1 gramo cada 6 horas), el lado quemado tratado con el polímero biocompatible ha conseguido más alivio que el contrario. El mismo experimento se repitió en una decena de individuos diferentes y se obtuvo el mismo resultado cada vez.

+Después de Tratamiento Láser:

Se observaron efectos de alivio después de la aplicación de polímero biocompatible por vaporización sobre pieles tratadas con un láser en un protocolo de "resurfacing". En este caso, el polímero estaba en solución en suero fisiológico a una concentración de 100 microgramos por ml.

2) Ejemplo 2: Efecto Analgésico del Polímero Biocompatible sobre Quemaduras Cutáneas Profundas.

Varios casos de quemaduras profundas se beneficiaron de un tratamiento con un polímero biocompatible y cada vez se observó mayor alivio o incluso la desaparición de la sensación de dolor en las decenas de minutos después de la aplicación, y duró un periodo de varias horas.

Por lo tanto, un hombre de 55 años de edad se quemó a aproximadamente las 9 p.m. por un producto obtenido a partir de derivados pesados de petróleo y ampliamente usado para iniciar y activar fuegos de barbacoa. La quema se diagnosticó por dos médicos sucesivamente por la tarde y la mañana siguiente como profunda de segundo grado sobre una zona que representaba principalmente aproximadamente la mitad de la cara externa de la mano con el pulgar, el índice y el dedo corazón y algunas zonas de la palma extendiéndose a la muñeca.

El dolor era extremadamente agudo y el hombre lesionado, en opinión de un cirujano que era especialista en quemaduras y que fue testigo del accidente, debía ser llevado al hospital y tratado con analgésicos fuertes (Diantalvic o morfina), sugiriendo la posibilidad de un injerto de piel para recuperar la integridad tisular completa. Aproximadamente dos horas después del accidente, se aplicó en las partes quemadas una solución del polímero biocompatible en 100 microgramos/ml en solución salina fisiológica empapado en gasas estériles. Estas gasas se cubrieron posteriormente con tul grueso que se impregnó con vaselina.

Durante el cuarto de hora siguiente a la aplicación del polímero biocompatible, el dolor se había vuelto completamente tolerable y el dolor había disminuido suficiente para que el hombre quemado pudiera dormir sin dificultad y despertar con la sensación de una desaparición casi completa de la sensación de dolor. Al día siguiente, el cambio de apósito de acuerdo con el mismo principio que el día anterior aumentó adicionalmente la sensación de bienestar.

El efecto de alivio, e incluso la total eliminación del dolor persistió durante toda la duración del tratamiento, que consistió únicamente en aplicar una gasa empapada en la solución de polímero biocompatible a las lesiones durante aproximadamente diez días.

3) Ejemplo 3: Efecto Analgésico del Polímero Biocompatible en Ratas con Quemaduras Profundas de Segundo Grado.

El modelo de rata consiste en quemaduras realizadas en la espalda de ratas sin pelo (*hairless*). El modelo se estandarizó mediante estudios preliminares que establecieron la reproducibilidad del modelo de estudio. Originalmente, este modelo tenía el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con un polímero biocompatible en la cicatrización de las quemaduras, y más específicamente con respecto a la re-epidermización, la angiogénesis y el remodelado de la dermis. En el estudio que se presenta a continuación, únicamente se indicaron los efectos de los polímeros biocompatibles como agentes analgésicos, observados a través de los criterios puntuados de 1 a 5 que se han mencionado anteriormente.

a) Presentación del Modelo.

El modelo consiste en una quemadura obtenida mediante la aplicación durante 4 segundos de un cilindro de latón de 2 cm de diámetro calentado a 100 ºC en un baño de agua hirviendo. La necrosis de coagulación causada por la aplicación de este cilindro a la piel de la rata sin pelo no es totalmente homogénea desde un punto de la quemadura a otro. En el examen histológico después de tres días, pudieron distinguirse tres zonas que variaban de la periferia al centro de la quemadura, zonas en la que el espesor gradual de la necrosis de coagulación es responsable de quemaduras de profundidad creciente. Estas tres zonas corresponden a diferentes grados de quemadura.

Por lo tanto, la zona periférica de la quemadura en la que la necrosis de coagulación afecta únicamente a la capa córnea de la epidermis corresponde a una quemadura de primer grado. La zona intermedia de la quemadura en la que la necrosis de coagulación se extiende desde la epidermis a la capa granular o a la parte superficial del cuerpo

mucoso de Malpighi. Esta necrosis de coagulación también afecta al epitelio de los infundibulos pilosos sobre un espesor equivalente. Se trata de una quemadura superficial de segundo grado. Finalmente, la zona central de la quemadura en la que la epidermis se necrosa a lo largo de todo su grosor representa del 50 al 60% del área total quemada y corresponde a una quemadura profunda de segundo grado.

Por lo tanto, según las zonas, la necrosis respeta o no la membrana basal epidérmica y afecta o no a la parte adyacente de la dermis papilar. Se trata de una quemadura profunda de segundo grado o una quemadura intermedia superficial. Se observan lesiones necróticas idénticas a las de la dermis en el epitelio de los infundibulos pilosos y se extienden más o menos completamente al contenido de las glándulas sebáceas.

b) Protocolo Experimental.

Catorce ratas sin pelo macho, con un peso entre 280 y 300 gramos, se reparten aleatoriamente en dos grupos de 7 ratas. Tras la anestesia de las ratas de acuerdo con los protocolos reguladores para la experimentación animal, las quemaduras se realizaron de acuerdo con el protocolo que se ha descrito anteriormente.

Cinco minutos después de realizar las quemaduras, los animales en los grupos tratados (G+) y de referencia (G-) recibieron una aplicación tópica de 1 mililitro de solución salina fisiológica que contenía o no 100 microgramos por mililitro de polímero biocompatible, empapado en una compresa estéril. Unos pocos minutos después, cada animal recibió una inyección intramuscular (IM) de solución salina fisiológica que contenía o no polímero biocompatible (1,5 miligramos por kilo) en un volumen de 300 microlitros. Los animales en los grupos G+ recibieron posteriormente una inyección IM semanal de la misma dosis de polímero biocompatible y los de los grupos G+ recibieron una inyección de solución salina fisiológica. Los apósitos oclusivos consistían en una capa de tul grueso, con una película de Jelonet, Opsite (10 x 14 cm, Smith and Nephew) en la parte superior. El conjunto se cubrió con esparadrapo que cubría todo el abdomen del animal.

Los apósitos se cambiaron cada 2 días durante la primera semana y semanalmente durante el primer mes. Los animales guardados en jaulas individuales animales ya no tenían ningún apósito un mes después de la operación.

c) Medición del Sufrimiento de los Animales.

El día 1, 3, 5 y 7, durante el cambio de apósitos, se observó una diferencia en el comportamiento de los animales tratados con polímero biocompatible (+) con respecto a los animales no tratados (-). Los animales tratados estaban mucho más calmados y se manipularon por el experimentador sin luchar y no emitían gritos. Par evitar interferencias, los cambios de apósito se realizaron en una habitación separada del lugar en el que los animales se mantuvieron y las jaulas individuales se retiraron aleatoriamente (las ratas tratadas o no tratadas con un polímero biocompatible tenían sus apósitos cambiados sin ningún orden preestablecido). El experimentador, que no fue informado del tratamiento de los animales con un polímero biocompatible, con un protocolo de doble ciego, puntuó los siguientes parámetros de 1 a 5:

- Parámetro (a): Facilidad con la que la rata se deja coger (siendo 1 el más fácil);
- Parámetro (b): Facilidad con la que permite retirar el apósito;
- Parámetro (c): Reacción a palpación (tacto) del área quemada;

La palpación se realizó por la aplicación del tubo de latón usado previamente para la quemadura, pero a temperatura ambiente, aplicado sin presión al centro de la herida y mantenido en la posición recta con la mano durante 5 segundos.

- Parámetro (d): Reacción a la palpación en la zona periférica de la herida;

Tras el experimento de palpación, se midió la reacción del animal a los movimientos de la piel. Esto se realizando tirando de la piel sana tomada entre el pulgar y el dedo índice de cada mano del experimentador situado en cada lado o a aproximadamente 3 cm del centro inicial de la quemadura y por 4 movimientos lentos de un lado a otro de una distancia de 2 cm de acuerdo con un eje perpendicular a la columna vertebral, manteniéndose el animal por un segundo experimentador por la base del cuello y las patas traseras.

- Parámetro (e): Facilidad con la que la rata se deja tratar para la limpieza de la herida y el reemplazo del apósito;
- Parámetro (f): Si lo animales emiten sonidos audibles de sufrimiento en cada una de estas etapas.

La tabla 3 a continuación resume los resultados experimentales obtenidos.

Tabla 3

Días	D1		D2		D5		D7	
Tratamiento con RGTA	-	+	-	+	-	+	-	+
Parámetro a	5	2	5	1	2	1	2	1
Parámetro b	5	3	3	2	3	1	3	1
Parámetro c	5	3	5	2	5	1	3	1
Parámetro d	5	3	5	2	5	1	4	1
Parámetro e	5	2	4	2	4	1	4	1
Parámetro f	5	2	5	1	3	1	3	1

Puntuación de 1 a 5 por orden creciente de evaluación de criterios.

Cabe apreciarse que estos efectos analgésicos del polímero biocompatible se observan bien antes de los efectos sobre la cicatrización que únicamente aparecen en este modelo de 8 a 10 días después de la quemadura, el tiempo requerido para eliminar los tejidos necróticos.

4) Ejemplo 4: Efecto analgésico en seres humanos normales que padecen úlceras cutáneas graves de todos los orígenes y neuropatías periféricas, particularmente en diabéticos y alcohólicos.

Se trataron diez casos de úlceras cutáneas en seres humanos. Se trata de casos compasivos, presentando todos una arteritis de estadio IV para la que no había ningún tratamiento que tuviera efecto alguno y para los que la amputación del miembro era inevitable y estaba prevista como la única alternativa a un pronóstico mórbido.

Se usaron dos protocolos:

a) el primero consistía en aplicar sobre la herida tras la limpieza, una gasa estéril (10 x 10) previamente empapada con 5 ml de polímero biocompatible en 100 microgramos por ml en suero fisiológico inyectable en seres humanos y dejándola sobre la piel durante 10 minutos. La gasa se retiró y el vendaje se realizó de la manera convencional. Los 8 primeros casos a continuación se trataron según este protocolo.

El primer caso implicaba un hombre de 75 años de edad, con una úlcera en el maléolo interno sobre una gran superficie, resistente a todo tratamiento después de dos años, y con morfina (Skenan, 2 x 90 mg/día). Desde el primer día de tratamiento, el paciente experimentó alivio del dolor que desapareció completamente después de 14 días. Evidentemente, el paciente dejó de tomar su medicación analgésica. Cabe apreciarse que el efecto analgésico del polímero biocompatible apareció bien antes del efecto sobre la cicatrización, que se extendió durante un periodo de más de dos meses.

El segundo caso es un hombre de 69 años, diabético y cuyo lado dorsal del pie estaba tan profundamente ulcerado que los tendones estaban al desnudo. La úlcera fue refractaria a cualquier tratamiento durante más de 6 meses y este paciente se encontraba bajo analgésico de morfina. El tratamiento con el polímero biocompatible permitió tal alivio de dolor que después de 14 días el paciente dejó de tomar sus analgésicos.

El tercer caso era una mujer de 50 años, que ya se había sometido a una amputación y cuyo muñón estaba ulcerado. La ulceración evolucionó y se programó la amputación completa del muñón hasta la cadera. Esta mujer se encontraba bajo tratamiento con morfina y benzodiazepinas. La aplicación del polímero biocompatible permitió tal alivio de dolor que después de dos semanas, la paciente dejó de tomar tanto la morfina como las benzodiazepinas.

Se observaron los mismos efectos analgésicos del polímero biocompatible en los cinco casos tratados adicionalmente.

b) El segundo protocolo de administración del polímero biocompatible fue oral y consistía en dar una solución de 70 ml de polímero en agua para beber cada mañana en ayunas a concentraciones que, según los pacientes, variaban de 0,01 a 10 mg/kg (peso del paciente). Todos los pacientes tratados (3 casos) tuvieron un alivio de dolor y de forma muy marcada después de 15 días de tratamiento. El efecto analgésico apareció más rápidamente a dosis elevadas, pero se obtuvo a largo plazo con las dosis inferiores.

La mayoría de los casos tratados anteriormente eran diabéticos. Resulto evidente a partir de este estudio que el tratamiento por vía oral también permitió el alivio de neuropatías, particularmente de los miembros inferiores en pacientes diabéticos y/o alcohólicos e incluso en algunos pacientes que padecen SIDA, aunque estas personas no padezcan úlceras. Se observó el efecto de alivio del dolor en todos estos casos.

5) Ejemplo 5: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre un dolor causado por ampollas febriles.

El herpes labial y genital es una infección frecuente que se manifiesta por la formación de vesículas en los labios (también conocidas como ampollas febriles) y las mucosas. Evolucionan hinchándose, volviéndose rojas rápidamente y retroceden causando fisuras superficiales. Estas diferentes etapas corresponden a las etapas de desarrollo del virus y se traducen en un dolor creciente antes de la hinchazón y después de la formación de la fisura hasta la regresión.

La aplicación local del polímero biocompatible extendiéndolo simplemente con el dedo sobre la vesícula alivia el dolor y este alivio también se experimenta durante la fase del estallido y de fisura.

El efecto de los polímeros biocompatibles sobre la cicatrización de esta fisura podía preverse debido a los efectos ya descritos del polímero biocompatible sobre la cicatrización lesiones cutáneas, pero no podía preverse que el efecto del polímero biocompatible contra el dolor se experimentaría desde la formación de la vesícula, durante su crecimiento y en momento de su eclosión.

6) Ejemplo 6: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre el dolor inducido por grietas en los dedos.

La formación de grietas es frecuente y afecta a todas las poblaciones de ambos sexos y todas las edades. Estas grietas provocan un dolor sordo que aumenta en cuanto los dedos se exponen a la sequedad, la humedad y/o el frío.

Se ha observado básicamente en poblaciones de mujeres de una edad comprendida entre 40 y 80 que padecen grietas durante varios meses del año en las que una única aplicación local de una solución de polímero biocompatible da como resultado un alivio del dolor. Todas estas personas usaron tratamientos comerciales a base de grasa protectora o una crema de tipo Neutrógena.

El alivio es perceptible desde la primera media hora en adelante y en general persiste, ya que está acompañado por un cierre rápido de las microlesiones cutáneas que provocan las grietas en las 24 a 48 horas siguientes sin que sea necesaria una aplicación adicional del polímero biocompatible.

Por lo tanto, fue posible tratar varias decenas de personas con el mismo éxito cada vez. El polímero biocompatible trató el dolor en todos los casos además del malestar causado por las grietas en un primer momento y las microfisuras cutáneas de forma secundaria.

A menudo se observó un efecto sinérgico del polímero biocompatible con cremas antibióticas (aureomicina o neomicina al 2%).

7) Ejemplo 7: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre el dolor y/o la picazón inducidos por una hiperqueratinización de la piel, por psoriasis, por eczema y por herpes zoster.

Se observó un efecto de calma de la irritación cutánea o la picazón causadas por dermatitis de diversos orígenes en diferentes casos tras el tratamiento con polímeros biocompatible.

Por lo tanto, un dentista cuyas manos se han vuelto hiperqueratinosas tras una dermatitis refractaria a todo tratamiento y que la padece hasta tal punto que ya no puede ejercer su profesión se alivió por la aplicación del polímero biocompatible en solución o en pomada (por ejemplo, en un gel cargado con carboximetilcelulosa), mientras que únicamente los corticosteroides en pomada le habían permitido aliviarse pero no con la misma eficacia y sobre todo, no había sido posible continuar el tratamiento. Un tratamiento diario de 15 días con el polímero biocompatible seguido de una aplicación semanal había sido suficiente para proporcionar una solución duradera a este problema.

Lo mismo ocurre con el alivio proporcionado por una coloración de las fisuras que se forman bajo los pies en zonas altamente queratinizadas. Estas fisuras pueden ser muy dolorosas. La aplicación del polímero biocompatible proporciona un alivio del dolor y este efecto se observó en varias personas. Uno de los efectos más destacados del

polímero biocompatible de la invención es el de calmar la picazón, ya sea local o general. Por lo tanto, varios casos de picazón de origen múltiple local o sistémica se calmaron por la aplicación local o absorción por vía oral del polímero de la invención.

8) Ejemplo 8: Efecto de alivio y analgésico del polímero biocompatible sobre la irritación de la mucosa o la piel, además del efecto analgésico tras una operación quirúrgica.

La aplicación local del polímero biocompatible en las mucosas y/o la piel irritada o en cicatrices cerradas alivia el dolor, la picazón y la sensación de quemadura causada por estas irritaciones o sin causa conocida. Esta observación se hizo en un gran número de casos, en los que la irritación es de origen mecánico (fricción de pañuelos sobre la nariz, de la lengua sobre los labios, etc.) y/o se debe a la falta de secreción de lubricante por las glándulas apropiadas (lacrimales, salivales, vaginales, etc.) o causada por otros factores como un exceso de secreción en el caso de rinitis. El alivio del dolor y la picazón en cicatrices cerradas que con frecuencia aún están turgentes fue muy marcado tras la aplicación local del polímero en formulaciones en gel o en crema. También fue sorprendente ver que estas cicatrices, según avanzó el tratamiento, disminuyeron de espesor y se volvieron más finas, con una marcada reducción concomitante de la rojez. Esto dos efectos inesperados se estudiaron comparativamente en el mismo individuo en grandes cicatrices o en cicatrices simétricas. Por lo tanto, en el abdomen, las cicatrices que transcurrían de un lado del ombligo al otro (tras una colectomía) o en el esternón (tras una cirugía cardiaca), la cicatriz alargada se dividió en tres partes iguales por marcas diseñadas sobre un revestimiento de cartón que cubría toda la piel en torno a una ranura que dejaba visible y accesible la cicatriz y sus bordes sobre una anchura de aproximadamente 2 cm. El tratamiento con el polímero biocompatible se administró aplicando con el dedo gel que contenía el polímero biocompatible o el gel en solitario sobre la parte superior o inferior de la cicatriz durante 15 días. El dolor se redujo notablemente hasta el punto de haber desaparecido en ciertos casos en la parte tratada con el polímero, mientras que permaneció marcado en la zona no tratada. Del mismo modo, la cicatriz se había reducido extensamente en la zona tratada con el polímero de la invención y su rojez también había disminuido en comparación con la zona tratada con el vehículo. Se hizo una observación similar e incluso más marcada en el caso de cicatrices situadas en áreas simétricas, tales como las procedentes de una mamoplastia bilateral o las dos cicatrices tras ambas orejas hechas durante un lifting.

El Solicitante investigó naturalmente si este efecto analgésico se observó tras una cirugía. Fue posible proponer una administración oral del polímero al despertar de la anestesia y dos veces al día posteriormente, por la mañana y por la noche, de 2 veces 25 ml de la solución del polímero en agua a una concentración de 10 microgramos a 10 miligramos de uno de los polímeros biocompatibles. El efecto analgésico se observó tras diferentes tipos de cirugía, tales como cirugía ortopédica (inserción de una prótesis de cadera, reparación de defectos óseos en tibias, cirugía de implantes dentales, cirugía abdominal: apendicitis y colectomía).

9) Ejemplo 9: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre lesiones cutáneas inducidas por radioterapia.

El tratamiento de cánceres por radioterapia provoca quemaduras y microlesiones cutáneas dolorosas en la zona irradiada. Varios pacientes se trataron a veces antes de la irradiación, pero siempre después con el polímero biocompatible aplicado en gotas, por vaporización o en gel sobre la zona irradiada. En todos los casos, el dolor se alivió durante la hora siguiente a la irradiación. La aplicación del polímero biocompatible en pomada antes de la irradiación también fue eficaz para conseguir reducir el dolor de forma preventiva.

10) Ejemplo 10: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre el sufrimiento del tímpano.

En un caso adulto (un hombre de 56 años) que padecía otitis bilateral y dolorosa en ambos lados, el polímero biocompatible se instiló en gotas en un único tímpano. El efecto analgésico del polímero biocompatible únicamente se percibió en el oído tratado. Puesto que el dolor en el oído tratado había vuelto al día siguiente, la segunda instilación se realizó esta vez en ambos oídos, ambos de los cuales se aliviaron.

11) Ejemplo 11: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre dolores de la córnea.

El modelo usado es el que inducción de úlceras en córneas de conejo por la aplicación de un disco de 0,5 mm de diámetro empapado en una solución de NaOH. El día de la ulceración, los conejos anestesiados se trataron por instilación de dos gotas de polímero biocompatible en una solución a 100 microgramos por ml en suero fisiológico o por instilación de dos gotas de suero fisiológico en solitario (control).

Al día siguiente, el efecto analgésico de la anestesia había desaparecido, y los conejos mostraron una sensibilidad

extremadamente diferente dependiendo de si habían recibido o no tratamiento con el polímero biocompatible. Los conejos tratados se dejaron abrir los ojos sin gritar y no mostraron fotofobia visible. La instilación del polímero biocompatible se recibe inmediatamente como un alivio, mientras que la instilación de suero fisiológico no parece proporcionar ningún alivio en la población de referencia.

Estos efectos observados en conejos fueron confirmados posteriormente en seres humanos. Por lo tanto, se percibió un efecto de confort y alivio en individuos que llevaban lentes de contacto y que experimentaron malestar e irritación indicada por hormigueo. La instilación de una gota de una solución de polímero biocompatible proporcionó un alivio inmediato y permitió seguir llevando las lentillas, mientras que sin el polímero biocompatible, las lentillas tuvieron que retirarse. El efecto fue incluso más perceptivo en individuos tratados con láser como parte de una cirugía correctora. El malestar, que a veces resulta doloroso durante algunos días y causado por esta cirugía desaparece instilando simplemente de una a dos gotas de polímero biocompatible en una solución a 100 microgramos/ml una o dos veces al día.

12) Ejemplo 12: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre quemaduras de las vías respiratorias.

Este mismo alivio se observó tras intoxicaciones y quemaduras pulmonares, cuyo origen fue la inhalación de humo procedente de fuego o gases tóxicos. En este caso, el polímero biocompatible se inhaló después de prepararse como un aerosol.

Por lo tanto, durante un fuego causado por la combustión de madera, el humo intenso emitido provocó una sofocación respiratoria y quemaduras pulmonares dolorosas. La inhalación del polímero biocompatible vaporizado en forma de aerosol provocó un alivio rápido del dolor. El polímero biocompatible estaba en solución acuosa en suero fisiológico a 100 microgramos/ml y el aerosol se realizó usando un tubo de vidrio capilar sumergido en la solución y un sistema de presión gaseosa que propulsaba el polímero biocompatible a través de este capilar. Este mismo efecto de alivio del dolor se observó tras la inhalación accidental de vapor de formol.

13) Ejemplo 13: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre el dolor de las vías respiratorias relacionado con asma y rinitis.

Varios individuos que presentaban fenómenos de alergias respiratorias de diferentes orígenes (fiebre del heno, alergia al pelo de gato o rata) fueron tratados con aerosoles obtenidos mediante la pulverización del polímero biocompatible, objeto de la presente invención, directamente en las fosas nasales usando una botella equipada con un atomizador. Este tratamiento administrado en plena crisis provoca un alivio rápido del dolor.

Esta observación se reprodujo varias veces en los mismos individuos y aportó alivio en cada ocasión. Se observó que la frecuencia de las crisis disminuyó en función del número de tratamientos. Del mismo modo, el tratamiento con un polímero biocompatible de acuerdo con la invención reduce la sensación de sofoco y los ataques de tos causados por la exposición al tabaco u otros agentes irritantes.

En todos los casos, las concentraciones usadas fueron entre 1 y 100 microgramos por ml, según el polímero usado y puesto en solución, estando inicialmente, antes de la formación de un aerosol, en una solución salina acuosa estéril.

A medida que el dolor seguido de malestar desapareció, también lo hicieron los otros síntomas, y de manera sorprendente, tratando el dolor la enfermedad también se trató, al menos durante un periodo de varios meses. Cabe apreciarse que, en algunos casos, el tratamiento por inhalación de biopolímeros de la invención se realizó además de y sin modificar los tratamientos y dosificaciones en progreso. Por lo tanto, la administración de productos de corticosteroides y beta 2 antagonistas no parece interferir con la acción de los biopolímeros.

14) Ejemplo 14: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre el malestar y dolores relacionados con obstrucción bronquial.

El malestar y el dolor tras una obstrucción de las vías respiratorias resultado de infecciones o irritaciones u obstrucciones de los bronquios como en la fibrosis quística en formas graves o crónicas se aliviaron por la inhalación de polímeros preparados en forma de aerosoles pero también por la absorción diaria por vía oral de soluciones que variaban de 0,01 a 10 mg/kg según los casos y tipos de polímeros usados.

A medida que el tratamiento del dolor y el malestar respiratorio avanzaron, se observó una mejora en los síntomas de la enfermedad. En algunos casos, el enfisema parecía tratarse en la medida en que el dolor no regresó y la

función respiratoria mejoró notablemente.

15) Ejemplo 15: Efectos calmantes de la tos del polímero biocompatible.

Fumar cigarrillos es una fuente frecuente de irritación de la garganta, la nariz y los bronquios y puede dar como resultado una tos regular o ataques de tos. Estos pueden volverse francamente dolorosos. La absorción por vía oral con gárgaras o por atomización o por respiración en aerosol del polímero biocompatible tiene un efecto de alivio y detención del malestar causado por estos fumadores rápidos.

16) Ejemplo 16: Efectos analgésicos del polímero biocompatible sobre ulceraciones del estómago.

Se observaron los efectos analgésicos sobre ulceraciones del estómago en dos casos.

El primero fue un hombre africano de 45 años que padecía úlcera de estómago diagnosticada por endoscopia pero no tratada (por tratamiento antibiótico contra Helico Bacter) y suficientemente grave para que el dolor impusiera una dieta sin alcohol y sin ningún excitante gástrico (especias, café, etc.). A pesar de esta dieta, este hombre padeció una sensación de quemazón permanente, particularmente exacerbada en las comidas. La ingesta por vía oral de 20 ml de polímero biocompatible en solución en suero fisiológico a 100 microgramos por ml cada tres días eliminó todo dolor desde el primer día del tratamiento, que duró tres semanas sin recaída después de 6 meses.

El otro caso es un hombre de 57 años cuyas sensaciones de quemazón en el estomago se calman regularmente los minutos siguientes a la absorción de un sorbo de 20 ml de polímero biocompatible.

17) Ejemplo 17: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre dolores abdominal difusos.

Un hombre de 55 años que pesaba 70 kg que presentaba dolores abdominales difusos con frecuencia e intensidad crecientes, que desaparecieron posteriormente antes de reaparecer algunos días después se calmó eficazmente en varias ocasiones por una administración oral de 70 ml del polímero biocompatible objeto de la presente invención. Durante la media hora tras la administración, el dolor había desaparecido. Este hombre padecía de cólico nefrítico y el efecto analgésico obtenido por esta administración oral únicamente fue eficaz en las fases iniciales del cólico. Durante los dolores más intensos, únicamente la morfina fue capaz de ser eficaz. Es esta observación la que permitió la realización de una acción sistémica contra el dolor del biopolímero a través de administración oral. Una mujer de 55 años, que padecía un cáncer inoperable de páncreas, sobrevivió sin tener que aumentar un nivel basal de morfina de 50 mg por día hasta un estadio muy tardío, sin que el dolor se volviera insoportable con una administración oral y diaria de 100 microgramos/kg del polímero en solución en agua. No parece existir la mínima interferencia con la morfina distinta de un efecto añadido frente al dolor.

18) Ejemplo 18: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre dolores de cabeza.

El efecto del biopolímero sobre las cefaleas se observó en una decena de casos después de una administración oral del producto de acuerdo con las mismas condiciones que en el ejemplo 15. Aquí de nuevo, fue posible reducir notablemente el dolor de cabeza y a veces eliminarlo totalmente. En los dos casos tratados, los individuos, habituadas a fuertes migrañas y que, en general, no obtenían ningún alivio con los productos analgésicos convencionales (aspirina, paracetamol) no pasaron más dolor.

19) Ejemplo 19: Efectos analgésicos del polímero biocompatible sobre aftas, mucositis, dolor de garganta y sobre dolores dentales.

La aplicación del polímero biocompatible, directamente sobre las aftas bucales con la ayuda de un hisopo empapado en polímero biocompatible o mediante un simple enjuague bucal da como resultado un alivio radical del dolor.

Lo mismo se aplica a dolores en las encías causados por desprendimiento de los dientes. En este caso, se observó una mejor eficacia tras el cepillado de los dientes y las zonas sensibles impregnadas con un cepillo empapado en una solución del biocompatible.

El efecto analgésico se observó en una serie de experimentos en un modelo de periodontitis inducida en hámsteres. El modelo experimental es tal como el publicado en Escartin y col., "A new approach to treat tissue destruction in periodontitis with chemically modified dextran polymers", FASEB J., 2003, vol. 17, 636-643. En esta serie de experimentos, los animales tratados con una inyección por vía intramuscular del polímero biocompatible a 0,4 mg/kg

o a 1,5 mg/kg sufrieron aparentemente menos que aquellos que no se sometieron a ningún tratamiento. La reducción del dolor se evaluó en base a los criterios conductuales y el aspecto del pelo y se indicó por una menor hipersensibilidad de los animales al estrés representado por el enfoque del experimentador y la agitación en presencia de ruido y, sobre todo, por una ingesta más rápida de las raciones de comida, lo que sugería un menor malestar de los animales tratados con un polímero biocompatible.

Asimismo, una mujer de 52 años, que padecía dolores de garganta y pérdida de voz obtuvo alivio mediante enjuagues bucales y gargarismos con un polímero biocompatible.

El efecto pronunciado sobre el alivio de los dolores de la mucositis inducida tras quimioterapia y radioterapia se observará después de un enjuague bucal con el polímero de la invención. Varios individuos que padecían mucositis de grado 2 y 3 obtuvieron alivio después de enjuagues bucales del dolor que era muy difícil de soportar resultado de la formación de úlceras en la boca y la garganta. Un paciente que padecía la enfermedad de Behcet también obtuvo un gran alivio mediante un enjuague bucal por la mañana y por la noche durante los días que duró la crisis dolorosa. El polímero estaba simplemente en una solución acuosa a 100 microgramos por ml.

20) Ejemplo 20: Efectos analgésicos del polímero biocompatible sobre los tendones

Se trataron varios casos de dolores tendinosos con un polímero biocompatible administrado por simple masaje sobre el sitio del dolor. De esta manera, se hicieron las siguientes observaciones.

Un adulto de 57 años, zurdo y jugador de tenis tenía una tendinitis dolorosa en el codo izquierdo y había dejado de jugar a este deporte después de tener que someterse a varios tratamientos, incluyendo varias inyecciones locales de corticosteroides en intervalos de 6 meses y el cese total del tenis durante 2 años. El dolor había desaparecido, pero reaparecía al más ligero esfuerzo que implicase los tendones del codo. Tras un día que había impuesto una carga mayor en su codo, este hombre tuvo un dolor intenso en el codo. La aplicación local del polímero biocompatible mediante masaje con una solución a 100 microgramos por ml en suero fisiológico permitió una completa desaparición de este dolor en una decena de minutos.

Del mismo modo, se observó que la inyección local o la aplicación en pomada de los polímeros biocompatibles sobre las zonas dolorosas de los tendones, tales como el codo o incluso la rodilla, alivia rápidamente y de forma duradera el dolor. Por lo tanto, en varios tipos de tendinitis del codo, tal como "codo de tenista" o tendones isquémicos de la rodilla como en la enfermedad de Osgood-Schlatter, o en dolores en los tendones del pie, tal como el tendón de Aquiles en deportistas, la administración del polímero biocompatible induce efectos de alivio rápido e importante del dolor.

Se aplicó el mismo tratamiento en caballos de carreras que padecían tendinitis de las zonas articulares de las patas. Por lo tanto, una serie de inyecciones en la zona paratendinosa de unas decenas de microlitros de polímero biocompatible permitieron el alivio del dolor, y este alivió se indicó por la ausencia de claudicación después de aproximadamente quince días. El tratamiento se continuó con una frecuencia semanal y la reanudación del entrenamiento después de dos meses mostró una ausencia de claudicación, de dolor a la palpación y una mejora en el rendimiento de los animales.

21) Ejemplo 21: Efectos analgésicos del polímero biocompatible sobre la artrosis o artritis.

Varios casos de dolor procedente de problemas artríticos o inflamatorios en la articulación de la rodilla se aliviaron por la aplicación de polímero biocompatible en una solución en suero fisiológico a 100 microgramos por ml o a la misma concentración en una pomada preparada con carboximetilcelulosa sódica (Aqualon) en 4,5% de complemento al 100% o un gel de hidroxipropilmetil celulosa neutra (Kucel de aqualon tipo 99MF EP en 3% de complemento al 100%). Los individuos tratados estaban con tratamiento de analgésicos (3 comprimidos de Voltaren de la forma LP a 100 por día). Un simple masaje con el polímero biocompatible dio como resultado un alivio después de un cuarto de hora por una duración de dos a tres horas. Este tratamiento repetido evitó en estos individuos la administración de Voltaren. Después de tres días de tratamiento, se experimentó menos dolor y con menos frecuencia a pesar del uso normal de la rodilla. Finalmente, después de aproximadamente quince días, la aplicación del polímero biocompatible una vez al día fue suficiente para evitar cualquier dolor.

Se obtuvieron efectos similares a largo plazo cuando el polímero biocompatible se administró como una solución para beber. Las dosis de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg se toman en un volumen de agua de 50 a 100 ml cada día (preferiblemente por la mañana y en ayunas). Se observó alivio en personas que padecían dolor de rodilla desde

hace varios años, que les impedía de este modo la práctica de deporte y hacía difícil y doloroso andar. Después de dos meses de tratamiento, estos individuos ya no experimentaron este malestar y/o dolor y pudieron practicar de nuevo su deporte. No observaron ningún efecto adverso de este tratamiento durante este periodo.

22) Ejemplo 22: Efectos analgésicos del polímero biocompatible tras una cirugía ortopédica.

El efecto analgésico del polímero biocompatible se observó en una mujer de 50 años que se acababa de someter a una cirugía para reforzar los huesos del pie. Se trataba de una corrección del Hallux Valgus y de otros dos dedos mediante la inserción de una varilla metálica en los huesos para mantener el eje del pie en la posición correcta. Esta operación ya realizada en esta persona tres años antes había causado un dolor muy grande durante más de una semana y un dolor aún significativo durante tres semanas. Tras la segunda operación, esta persona recibió una inyección intramuscular del polímero biocompatible en la base de 1,5 mg/kg los días 2, 4 y 8 después de la operación. El dolor desapareció durante las horas siguientes a la primera inyección y regresó el 2º día y desapareció de nuevo en la hora siguiente a la segunda inyección del polímero el 4º día, únicamente regresando el 7º día. Desapareció de nuevo la hora siguiente a la inyección repetida el 8º día, esta vez definitivamente.

23) Ejemplo 23: Efecto analgésico de los polímeros biocompatibles sobre las neuropatías degenerativas.

Dos pacientes que padecían esclerosis múltiple desde hace más de 20 años padecían de forma regular dolores articulares y dolores abdominales con espasmos dolorosos periódicos. Ambos se encontraban en una fase de la enfermedad próxima con pérdida del uso de una pierna. La administración oral diaria de aproximadamente 30 ml de una solución acuosa del polímero de la invención calmó parcialmente su dolor y particularmente el dolor en la mano para uno y el dolor articular y abdominal para el otro. El hecho más sorprendente a observar, después de dos meses de administración oral del polímero de la invención en una solución acuosa de 3 a 30 mg por día, fue volver a recuperar ligeramente la motricidad de la pierna paralizada. El levantamiento del talón seguido de la pierna y posteriormente la capacidad de moverla de atrás hacia delante sin tocar el suelo y posteriormente levantarla lo suficiente para poder tocar las rodillas fueron los signos objetivo de esta recuperación. Del mismo modo, el sufrimiento o neuropatías en las piernas y manos en diabéticos tipo 2 se alivió notablemente después de algunas semanas de administración oral de la solución acuosa de polímeros biocompatibles de la invención.

24) Ejemplo 24: Efecto analgésico del polímero biocompatible sobre la cistitis.

El dolor persistente de la cistitis resistente a un tratamiento antibiótico se alivió en dos mujeres jóvenes mediante una administración oral diaria del polímero de la invención, además de un tratamiento antibiótico.

Ejemplos de referencia: ejemplos 1-6, 9-24.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, dermatológica o cosmética para su uso como un medicamento destinado a la prevención, alivio y/o tratamiento del malestar, síntomas molestos seleccionados entre hormigueo, irritación, picazón y tirantez cutánea y/o protección de los tejidos frente a estos, correspondiendo dicha composición de un polímero biocompatible a la siguiente fórmula general (I)

AaXxYy (I)

en la que:

A es glucosa,
X representa un grupo RCOOR',
Y representa un grupo O o N-sulfonato unido a A y correspondiente a una de las siguientes fórmulas -ROSO3R', -RNSO3R', en las que:
R representa una cadena hidrocarburo alifática, posiblemente ramificada y/o insaturada y que puede contener uno o más anillos aromáticos y R' representa un átomo de hidrógeno o un catión,
a representa el número de monómeros, y es de tal forma que la masa de dichos polímeros de fórmula (I) sea mayor de aproximadamente 2000 daltons.
x representa la tasa de sustitución de los monómeros A por los grupos X, siendo x entre aproximadamente el 20 y el 150%,
y representa la tasa de sustitución de los monómeros A por los grupos Y, siendo y entre aproximadamente el 30 y el 150%,

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el radical R se selecciona entre un grupo alquilo, alilo o arilo lineal o ramificado.

3. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho polímero biocompatible comprende los grupos químicos funcionales Z, diferentes de X e Y, y capaces de conferir propiedades biológicas o físicas y químicas adicionales en dichos polímeros.

4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la tasa de sustitución de todos los monómeros A por los grupos Z representada por "z" está entre el 0 y el 50%.

5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en la que los grupos Z son idénticos o diferentes y son aminoácidos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ceramidas o derivados de los mismos, o además secuencias nucleotídicas de direccionamiento.

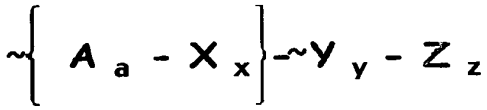
6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en la que los grupos Z son idénticos o diferentes y son agentes terapéuticos.

7. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica o dermatológica o el dispositivo médico están destinados a prevenir, aliviar y/o tratar la picazón inducida por lesiones o irritaciones en un individuo en un área en contacto con un medio exterior.

8. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dichas lesiones e irritaciones se seleccionan entre lesiones cutáneas, lesiones de la cornea, lesiones del tímpano, lesiones del tracto digestivo, lesiones del tracto respiratorio, tales como lesiones de los tejidos de las vía aéreas y pulmonares y lesiones del tracto urogenital.

Figura 1

Determinación de la estructura genérica de RGTA



A = monómero
a = número de monómeros

X = una función carboxílica
x = tasa de sustitución

Y = una función sulfonato
y = tasa de sustitución

Z = otro grupo
z = tasa de sustitución