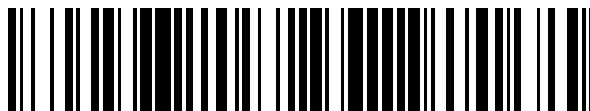


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 517**

21 Número de solicitud: 201431583

51 Int. Cl.:

**A61K 38/18** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

**A61P 17/14** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**29.10.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**29.04.2016**

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL GREGORIO  
MARAÑÓN (50.0%)**

**C/ Doctor Esquerdo, 46**

**28007 Madrid ES y**

**ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, Enrique (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, Enrique y  
CONDE MONTERO, Elena**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **Composición para liberación controlada de compuestos**

57 Resumen:

Composición para liberación controlada de compuestos.

La presente invención se refiere a una composición que comprende hidroxietilcelulosa en una concentración de entre un 2 y un 7% en peso, un conservante en una concentración del 0,4 al 0,8% en peso y un humectante en una concentración de entre el 2 y el 10% en peso y su uso para la liberación gradual a través de la piel de sustancias añadidas a esta composición, lo que permite su uso para el tratamiento y/o prevención de diversas afecciones cutáneas. Así, la invención también se relaciona con un kit que comprende dicha composición y el uso del mismo para el tratamiento y/o prevención de diversas afecciones cutáneas.

ES 2 568 517 A1

**Composición para liberación controlada de compuestos**

**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende hidroxietilcelulosa en una concentración de entre un 2 y un 7% en peso, en combinación con un conservante en una concentración de entre un 0,4 a un 0,8% en peso y humectante en una concentración de entre un 2 a un 10% en peso para la liberación gradual  
10 para el tratamiento y/o prevención de diversas afecciones cutáneas. Por lo tanto la presente invención se puede englobar en el campo de la biomedicina.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

15 Se han descrito resultados beneficiosos con la aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) y de factores de crecimiento aislados en diferentes aplicaciones en dermatología y cosmética, por ejemplo en el tratamiento y prevención de heridas cutáneas, úlceras cutáneas crónicas, úlceras diabéticas, úlceras de decúbito, tratamiento de la alopecia, uso para rejuvenecimiento facial, tratamiento cosmético de  
20 cicatrices, uso tras exfoliaciones dérmicas, uso en traumatología, por ejemplo (Wroblewski AP *et al.* 2010 Oper Tech Orthop 20:98-105; Martínez-Zapata MJ *et al.* Cochrane Database Syst Rev 2012; 10.CD006899; Conde- Montero E, *et al.* 2014. Actas Dermosifiliogr S0001-7310(14)00179-3; Mei-Dan O *et al.* 2012 Oper Tech Orthop 22:56-63).

25 El PRP comprende, entre otros componentes, plaquetas y factores de crecimiento, por ejemplo el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF-beta), el factor de crecimiento vascular (VEGF) el factor de crecimiento epitelial (EGF) y el factor de crecimiento insulínico (IGF) (Eppley  
30 BLMD *et al.* 2004 MyCells 114(6):1502-1508; Bertrand-Duchesne MP *et al.* 2010 J Periodontal Res 45(1):87-93). El PRP tiene propiedades quimiotácticas, mitogénicas y actúa disminuyendo el tiempo de curación de heridas.

35 En los últimos años se han publicado y comercializado diferentes métodos de obtención ambulatoria del plasma rico en plaquetas (PRP). Para la obtención y optimización del PRP, algunos autores proponen diferentes polímeros bioactivos, la

mayoría de difícil empleo en la práctica clínica diaria (Suzuki S1 *et al.* 2013. J Biomater Appl 28(4):595-606). En el contexto de esta diversificación destaca la ausencia de estandarización de preparación y uso. Por otro lado, la biotecnología ha facilitado el desarrollo de factores de crecimiento recombinantes para su aplicación como principios activos aislados.

Ante el reto terapéutico que supone el manejo de este tipo de las afecciones o usos cosméticos anteriormente descritos, el PRP o los factores de crecimiento representan una alternativa de tratamiento con eficacia demostrada *in vivo* e *in vitro*, con un potencial impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y la reducción de los costes sanitarios. Sin embargo, se hace necesario un método para que tanto los factores de crecimiento y las sustancias bioactivas presentes en el PRP así como los factores de crecimiento aislado se liberen de forma progresiva en el lecho de la herida, úlcera o zona a tratar de modo que se mejore la cicatrización y el tratamiento de las afecciones descritas.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han descubierto que el empleo de hidroxietilcelulosa en una concentración de entre un 2 y un 7% en peso, en combinación con un conservante en una concentración del 0,4 al 0,8% en peso y un humectante en una concentración de entre el 2 y el 10% en peso origina, sorprendentemente, la liberación gradual través de la piel de las sustancias añadidas a esta composición sin producir reacciones de irritación ni interacciones químicas sobre la piel. Estas propiedades permiten el empleo de dicha composición como una vía de administración tópica en el tratamiento y/o prevención de diversas afecciones cutáneas. En base a este descubrimiento, se han desarrollado una serie de aspectos inventivos que serán descritos en detalle a continuación.

### Composición de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se relaciona con una composición, de aquí en adelante "composición de la invención", que comprende

- hidroxietilcelulosa en una concentración de entre un 2 y un 7% en peso,
- un conservante en una concentración del 0,4 al 0,8% en peso, y
- un humectante en una concentración de entre el 2 y el 10%.

La combinación de estos tres componentes en dichas concentraciones permite la liberación gradual través de la piel de las sustancias añadidas a esta composición sin producir reacciones de irritación ni interacciones químicas sobre la piel.

5

En una realización particular comprende también agua.

10 En la presente invención se entiende por "hidroxietilcelulosa" al polímero formado por celulosa y etileno, en donde sobre los grupos hidroxilo de la celulosa han sido adicionados grupos óxido de etileno, que se caracteriza por formar geles viscosos en agua. La composición de la invención comprende de entre un 2 y un 7% en peso de hidroxietilcelulosa. No obstante, en una realización particular, la hidroxietilcelulosa está a una concentración de entre un 3 y un 7% (3, 4, 5, 6 o 7 %) en peso (p/p).

15 En la presente invención se entiende por "conservante" al compuesto o sustancia utilizada para detener o minimizar el deterioro de la composición debido a la presencia de microorganismos, tales como bacterias, levaduras, hongos, etc. En la composición de la invención, el conservante se encuentra en una concentración del 0,4 al 0,8% en peso (es decir, un 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 o 0,8%) (p/p). Cualquier conservante puede  
20 emplearse en composición de la invención en las concentraciones antes indicadas. No obstante, en una realización particular, el conservante se selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno, cualquiera de sus sales, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida el conservante se  
25 selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. En una realización más preferida el conservante es una combinación de fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno. En una realización aún más preferida el conservante es Phenonip®XB.

30 El metilparabeno (metil 4-hidroxibenzoato, metil-p-hidroxibenzoato, metil para-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de metilo, o metil parabeno), etilparabeno (etil-p-hidroxibenzoato, etil para-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato de etilo, para-hidroxibenzoato de etilo, etilparabeno o etil parabeno), propilparabeno (propil-p-hidroxibenzoato, propil para-hidroxibenzoato o propil  
35 parabeno) butilparabeno (butil parabeno; butil parahidroxibenzoato o butil p-

hidroxibenzoato) y fenoxietanol (2-fenoxietanol) son conocidos por el experto en la materia.

5 En la presente invención se entiende por "humectante" al compuesto o sustancia que estabiliza el contenido de agua de la composición de la invención. El humectante se encuentra en una concentración de entre un 2 y un 10% en peso (p/p) (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10%). En una realización particular el humectante se selecciona de la lista que consiste en: glicerina, sorbitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida el humectante es  
10 propilenglicol.

Como entiende el experto en la materia, la composición de la invención puede comprender uno o más compuestos dirigidos al tratamiento y/o prevención de diversas afecciones cutáneas que serán liberados gradualmente gracias a la composición de la  
15 invención. Así, en una realización particular, la composición de la invención comprende, además, el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

En la presente invención se entiende por "EGF" o "factor de crecimiento epidérmico", al compuesto con capacidad mitogénica sobre una amplia variedad de células  
20 epiteliales, hepatocitos y fibroblastos, conocido por el experto en la materia. Esta actividad es importante en la regeneración de la piel y la cicatrización de heridas, situación en la que los macrófagos, los queratinocitos y otras células inflamatorias que migran a la zona dañada segregan EGF, que se distribuye ampliamente en secreciones tisulares y fluidos. El EGF de la presente invención también se entiende  
25 como una variante biológicamente activa del mismo, ortólogos, homólogos o un fragmento biológicamente activo del mismo.

El factor de crecimiento epidérmico puede proceder de cualquier origen. No obstante, en una realización particular, el EGF es de origen autólogo, heterólogo o de origen  
30 sintético.

En la presente invención se entiende que el EGF es de origen "autólogo" cuando el EGF ha sido obtenido a partir de la sangre del sujeto al que le va a administrar la composición de la invención. En contraposición, se entiende que el EGF es de origen  
35 "heterólogo" cuando el EGF ha sido obtenido a partir de la sangre de un sujeto distinto del sujeto al que le va a administrar la composición de la invención. La tercera

posibilidad es que el EGF sea de origen "sintético", es decir, que haya sido fabricado por técnicas recombinantes, conocidas por el experto en la materia.

5 Asimismo, el EGF puede proceder de cualquier animal, preferiblemente un mamífero, tal como un roedor, un primate no-humano o un humano. En una realización particular, el EGF procede de un humano (número del gen en la base de datos HGNC: 3229; número del GenBank X04571.1).

10 El EGF puede añadirse a la composición de la invención individualmente o acompañado de otras sustancias para formar una composición, tal como un plasma rico en plaquetas. Así, en una realización particular de la composición de la invención está comprendido en una composición de plasma rico en plaquetas o que, en otra realización más particular, dicho plasma rico en plaquetas es de origen autólogo o heterólogo. Los términos autólogo y heterólogo han sido definidos en párrafos  
15 anteriores.

En la presente invención se entiende por plasma rico en plaquetas, o PRP, a un preparado con alta concentración de trombocitos obtenido por centrifugación de la sangre a baja velocidad. Su función está directamente ligada a la liberación por parte  
20 de las plaquetas de distintos compuestos o MCLP como, por ejemplo, factores de crecimiento. La obtención del PRP se puede realizar por los métodos conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, descrito en Anitua E, *et al.* 2012 Oper Tech Orthop 22:25-32).

25 Por "MCLP", según se emplea en la presente invención, se refiere a una mezcla de compuestos liberados por plaquetas (MCLP) suspendidos en un medio plasmático.

Por "compuestos liberados por plaquetas", según se emplea en la presente invención, se entienden los compuestos presentes en los gránulos de almacenamiento y en el  
30 citosol de las plaquetas obtenidos tras la lisis de las plaquetas. Adicionalmente, dicho MCLP comprende además suero, y puede obtenerse del líquido resultante tras la coagulación de la sangre total. La MCLP tiene una variada composición en factores de crecimiento por lo que permite aportar a la piel o mucosa, mediante una única aplicación, cualquier factor necesario para la activación de diferentes tipos celulares  
35 implicados en la regeneración de la piel o mucosa. La MCLP carece de fragmentos estructurales, entre ellos membranas celulares incluso de pequeño tamaño, por lo que

no están presentes fragmentos potencialmente inmunogénicos al carecer de membranas que posean el complejo mayor de histocompatibilidad. Ensayos para analizar si la composición de la invención es no inmunogénica son ampliamente conocidos en el estado de la técnica, entre ellos destacan las pruebas cutáneas de hipersensibilidad.

En otra realización más particular, el plasma rico en plaquetas está activado. En la presente invención se entiende que el plasma rico en plaquetas está activado cuando las plaquetas del plasma liberan al medio los distintos compuestos que activan la coagulación y/o la cicatrización de las heridas. La activación del PRP se lleva a cabo, por ejemplo, con cloruro cálcico ( $Cl_2Ca$ ) o con la adición de trombina exógena.

Al igual que el EGF, el plasma rico en plaquetas puede proceder de cualquier animal, preferiblemente un mamífero, tal como un roedor, un primate no-humano o un humano. En una realización particular, el plasma rico en plaquetas es de origen humano.

La composición de la invención también puede comprender un antioxidante.

El término "antioxidante" se refiere a aquella sustancia que es capaz de retardar o prevenir la oxidación. Como agentes antioxidante pueden utilizarse los conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo tocoferol, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ácido tartárico, butilhidroxianisol, ácido cítrico, vitamina A o vitamina E.

La composición además puede comprender al menos otro principio activo. Como se emplea aquí, los términos "principio activo", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o que afecte a la estructura o función del cuerpo del ser humano u otros animales.

La composición de la invención puede comprender otros compuestos dirigidos al tratamiento y/o prevención de diversas afecciones cutáneas. Dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a, compuestos para curar heridas, agente antiinflamatorios

y/o analgésicos, agentes protectores de la piel, agentes antiinfecciosos de la piel, agentes antiprurito, agentes cicatrizantes y compuestos emolientes.

Ejemplos ilustrativos de compuestos para curar heridas incluyen, sin limitar extractos vegetales seleccionados del grupo de *Equisetum anense*, *Aloe barbadensis*, *Amica montana*, *Amica chamissonis*, *Symphytum officinales*, *Solanum dulcamara*, *Echinacea pallida*, *Potentilla erecta*, *Trigonellafoenumgraecum*, *Juglans regia*, *Linum usitatissimum*, *Terminalia sericea*, *Oenothera biennis*, *Centella asiatica*, *Arctium lappa*, *Capsella bursa-pastoris*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Chamomille recutita*, *Agrimonia eupatoria*, *Centaurea cyanus*, *Larrea tridentata*, *Populus spec.*, *Echinacea pupurea*, *Calendula officinalis*, *Aesculus hippocastanum*, *Salvia officinalis*, *Plantago lanceolata*, *Quercus robot*, *Glycyrrhiza glabra*, *Quercus petraea*, *Hamamelis virgian*, *Cardiospermumhalicacabum*, *Betuna*, *Urtica dioica*, *Buxus chinensis*, *Lavandula angustifolia*, *Lavandula hybrida*, *Crocus sativus*, *Smilax aspera*, *Melaleuca alternifolia* o *Viola tricolor* o sus sales o derivados o mezclas de al menos dos de las mencionadas.

Ejemplos ilustrativos de agentes antiinflamatorios y/o analgésicos incluyen, aunque no se limitan, a madecasósido, equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de hoja de melocotonero, extractos de *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maximum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipeda cunninghamii*, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Prunus laurocerasus*, *Rosmarinus officialis*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Thymus vulgaris*, *Uncaria guianensis* o *Vaccinum myrtillus*, furoato de mometasona y prednisolona, anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa o lipoxigenasa, benzidamina, ácido acetilsalicílico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirricinato, [alpha]-bisabolol, azuleno y análogos, sericosida, ruscogenina, escina, escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, prednisona, paracetamol, amoxiprin, benorilato, salicilato de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, dexibuprofeno, carprofeno, fenbufén, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido



tiaprofénico, suprofeno, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona, sulfipirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, naproxcinod, fluprocuazona o licofelona; morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfinina, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína, tetracaína, procaína, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, pantenol, biotina, fosfato lauriminodipropionato de tocoferilo y disodio, ciclopirox olamina, ácido nordihidroguaiarético y éteres de alquilglicerina.

Ejemplos ilustrativos de agentes protectores de la piel incluyen, aunque no se limitan, aceites y ungüentos que forman una barrera oleaginosa que puede ayudar a retener la humedad y filtros solares que crean una pantalla contra la luz ultravioleta.

Ejemplos ilustrativos de agentes antiinfecciosos de la piel incluyen, aunque no se limitan a antibióticos para evitar el crecimiento de infecciones causadas por gérmenes de la flora habitual de la piel o debidos a los usualmente responsables (particularmente *S. aureus* y *S. pyogenes* grupo A) procedentes de otras fuentes, entre ellos penicilina G y aminopenicilina, aminopenicilinas/IBL, cefaslosporinas (cefalexina, cefradina, cefrazolina), macrólidos, clindamicina, fluoroquinolonas, metronidazol, aminoglucósidos (gentamicina, amilacina), glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y agentes para tratar infecciones fúngicas como clotrimazol, ketoconazol y miconazol.

Ejemplos ilustrativos de agentes antiprurito incluyen, aunque no se limitan, a la manzanilla, el eucalipto, el alcanfor, el mentol, el óxido de zinc, el talco, la glicerina y la calamina.

Por "compuesto emoliente" tal y como se emplea en la presente invención se refiere a un compuesto que ablanda los tejidos, especialmente la piel y las mucosas, atenuando el estado inflamatorio. Dicho compuesto emoliente forma una película oclusiva o semioclusiva sobre la piel que impide la evaporación del agua y, por tanto, aumenta la hidratación de la epidermis permitiendo una correcta cicatrización, por tanto dicho compuesto emoliente es cicatrizante.

Por "compuesto cicatrizante" según se emplea en la presente invención se refiere a un compuesto que induce el proceso de reparación o regeneración de un tejido alterado, dando como resultado final la formación de un tejido cicatrizal o un tejido igual al existente previamente.

5

Asimismo, la composición de la invención puede administrarse conjuntamente con medios protectores de la piel como las vitaminas o similares, sulfato de glucosamina, alantoína, biotina, sulfato de chondroitina, coenzima Q10, dexpanthenol, miel/extracto de miel, niacinamida, propolis, vitamina A o sus ésteres, vitamina E y sus ésteres o sus sales o derivados o mezclas de al menos dos de los mencionados.

10

La composición de la invención puede estar, por ejemplo, en forma semisólida (geles, cremas, etc.), líquida o espuma y puede contener cualquiera de los excipientes conocidos por un experto en la materia. De acuerdo con una realización preferida, la composición de la presente invención es una formulación semisólida, por ejemplo gel, cremigel o crema.

15

La composición de la invención puede ser conservada, por ejemplo, mediante ultracongelación o liofilización entre otras técnicas. La ultracongelación consiste en una congelación muy rápida (120 minutos como máximo) a una temperatura muy baja (inferior a  $-40^{\circ}\text{C}$ ). La liofilización, también conocida como criodeshidratación o secado por congelación, es un método de separación del agua de una sustancia, entendiendo por sustancia productos puros, mezclas, o preparaciones, incluyendo disoluciones acuosas que por congelación y posterior sublimación del hielo formado, generalmente a presión reducida, da lugar, en general, a un material sólido y seco (liofilizado) que puede ser reconstituido e hidratarse con facilidad. Un liofilizado, tal como aquí se menciona, puede estar constituido únicamente por una sola sustancia, en forma liofilizada que forma parte de la composición, o bien puede estar compuesto por los diversos compuestos que forman la composición de la invención, todos ellos en forma liofilizada. El proceso de liofilización se lleva a cabo, en general, en un liofilizador.

20

25

30

Como entiende el experto en la materia, debido al uso sanitario de la composición de la invención, ésta puede ser formulada como una composición farmacéutica y, alternativamente, debido al uso cosmético de la composición de la invención, como una composición cosmética. Así, en una realización particular, la composición de la invención es una composición farmacéutica o una composición cosmética que, en otra

35

realización particular, además comprende un vehículo farmacéutica- o cosméticamente aceptable.

5 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "vehículo cosméticamente aceptable" se refiere a un vehículo que debe estar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Estadounidense o la Farmacopea Europea, u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más concretamente en humanos.

10 El término "vehículo" se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se deben administrar la composición de la invención; obviamente, dicho vehículo debe ser compatible con dichas composiciones. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, disolventes, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por  
15 ejemplo, y sin sentido limitativo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares.

20 Las composiciones de la invención se pueden administrar junto con un vehículo de liberación sostenida. El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y  
25 preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo. Ejemplos ilustrativos de vehículos o sistemas de liberación sostenida incluyen, aunque no se limitan a, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas  
30 mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípidotensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas y soportes lipídicos nanoestructurados.

35 Las composiciones de la invención se pueden presentar en forma de una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones

anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, 5 cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas y gelatina.

10 En otra realización particular, la composición de la invención se presente en una forma adaptada a la administración tópica.

15 Como entiende el experto en la materia, la composición de la invención puede administrarse de forma tópica con ayuda de un soporte. Por lo tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un producto sanitario que comprende la composición de la invención y un soporte.

20 En la presente invención se entiende por "producto sanitario" a todo material que es usado en el ambiente clínico para tratar una enfermedad o afección. Ejemplos de productos sanitarios que incluyen, sin limitar a, vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y mascarillas faciales. En el contexto de la presente invención, dicho producto sanitario es usado para administrar por vía tópica la composición de la invención. Para 25 ello, la composición de la invención tiene que ir acompañado de un soporte que incorpore la composición de la invención. Ejemplos de soportes incluyen, sin limitar a, siliconas, espumas y apósitos hidrocoloides.

#### Usos de la composición de la invención

30 Las distintas aplicaciones de la composición de la invención permiten tanto su uso terapéutico como su uso cosmético.

35 Por lo tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de la composición de la invención para la elaboración de un medicamento. Técnicas sobre cómo elaborar medicamentos son ampliamente conocidas en el estado de la técnica y su

uso por el experto en la materia es práctica de rutina. La invención se refiere al uso de la composición de la invención como medicamento.

5 En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de la composición de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención en un sujeto de heridas y/o úlceras cutáneas, alopecia, para la reparación tisular en un sujeto, o como adyuvante para la viabilidad de injertos. Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de la composición de la invención en el tratamiento y/o prevención en un sujeto de heridas y/o úlceras cutáneas, alopecia, para la reparación  
10 tisular en un sujeto, o como adyuvante para la viabilidad de injertos.

El término "sujeto" según se entiende en la presente invención se refiere a un individuo mamífero, de cualquier especie, por ejemplo, un primate no-humano o un humano. En una realización particular el sujeto es un ser humano.

15

El término "herida" se refiere a la pérdida de la continuidad de la piel o de las mucosas provocando la comunicación del interior del cuerpo con el exterior. Usado en el presente contexto significa cualquier herida y en cualquier fase particular del proceso de curación, incluyendo la fase antes de haberse iniciado cualquier curación o incluso  
20 antes de producirse una herida específica, como una incisión quirúrgica (tratamiento profiláctico). Las heridas se clasifican típicamente en uno de cuatro grados dependiendo de la profundidad de la herida. Una herida puede ser el resultado de un defecto o una lesión de los tejidos blandos o de una condición subyacente. Se considera úlcera cutánea crónica a una pérdida de sustancia que afecta a la epidermis, la dermis y, en ocasiones, a planos más profundos, que no cura en el tiempo esperado, presentando una escasa tendencia a la cicatrización. Las úlceras cutáneas crónicas más prevalentes en nuestro medio son las vasculares de extremidades inferiores, las del pie diabético y las úlceras por presión. A pesar de un diagnóstico y un manejo adecuados, incluso en unidades especializadas de úlceras  
25 crónicas, hasta un 20% de las úlceras no evolucionan favorablemente (Velasco M. 2011 Actas Dermosifiliogr 102:780-90.), estas úlceras se denominarían úlceras crónicas recalcitrantes.

30

En el presente contexto, el término "piel" se relaciona con la superficie más externa del cuerpo de un animal, incluido un humano, y abarca la piel intacta o casi intacta, así  
35 como una superficie cutánea lesionada. El término "mucosa" se relaciona con una

mucosa no dañada o dañada de un animal, tal como un humano, y puede tratarse de la mucosa oral, bucal, anal, nasal, pulmonar, ocular, gastrointestinal, vaginal o rectal.

5 Son ejemplos de heridas que se pueden prevenir y/o tratar según la presente invención, por ejemplo, las heridas abiertas y las heridas cerradas. Heridas abiertas que pueden ser tratadas con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitarse a, quemaduras por frío o calor, incisiones, úlceras, laceraciones, abrasiones, acné, mordeduras, pinchazos o heridas de bala o heridas cerradas tales como  
10 contusiones o hematomas, lesiones de los vasos sanguíneos y linfáticos tales como enfermedad de Buerger, linfedema y *ulcus cruris*, heridas postcirugía tales como heridas tras un trasplante de piel y heridas suturadas, úlcera decúbito, úlcera por presión, úlcera diabética, úlceras post-herpéticas y lesiones por irradiación. Heridas cerradas que pueden ser tratadas con las composiciones de la invención incluyen sin limitación contusiones o hematomas. En una realización particular las úlceras son  
15 úlceras diabéticas, vasculares o de decúbito.

Los tipos de heridas para tratamiento según la invención incluyen también i) heridas generales, tales como, por ejemplo, heridas quirúrgicas, traumáticas, infecciosas, isquémicas, térmicas, químicas y bullosas ; ii) heridas específicas de la cavidad oral,  
20 tales como, por ejemplo, heridas posteriores a extracciones, heridas endodónticas especialmente en relación con el tratamiento de quistes y abscesos, úlceras y lesiones de origen bacteriano, vírico o autoinmune, heridas mecánicas, químicas, térmicas, infecciosas y liquenoides ; las úlceras herpéticas, la estomatitis aftosa, la gingivitis ulcerosa necrosante aguda y el síndrome de la boca ardiente son ejemplos  
25 específicos; y iii) heridas sobre la piel, tales como, por ejemplo, quemaduras (químicas, térmicas etc.), lesiones (bacterianas, víricas), mordeduras e incisiones quirúrgicas. Otra forma de clasificar las heridas es como i) pequeña pérdida de tejido debida a incisiones quirúrgicas, abrasiones menores y mordeduras menores, o como  
30 ii) pérdida significativa de tejido. Este último grupo incluye las úlceras isquémicas, las llagas por presión, las fístulas, las laceraciones, las mordeduras graves, las quemaduras térmicas y las heridas en sitios donantes (en tejidos blandos y duros) e infartos.

Según se usa en la presente invención "curación" de una herida se refiere al proceso  
35 fisiológico en donde el área herida (dañada) vuelve a su estado normal. Si se trata de una herida abierta, la curación se refiere al proceso por el que la piel o mucosa vuelve

a formar una barrera continua mediante el aumento de tejido conectivo y de células epiteliales. El experto en la materia apreciará que, tras la curación, la zona de la herida puede comprender tejido de cicatriz que no es idéntico al tejido de lo rodea. Según se usa en la presente invención, el término curación de una herida implica la cicatrización.

Por "cicatrización" según se emplea en la presente invención se refiere al proceso natural para regenerar los tejidos de la dermis y epidermis que han sufrido una herida. Cuando se sufre una herida se producen una serie de complejos fenómenos bioquímicos que se suceden para reparar el daño. Estos fenómenos ocurren con cierto solapamiento temporal y pueden ser divididos para su estudio en las siguientes fases: inflamatoria, proliferativa y de remodelación. En la fase inflamatoria, se fagocitan y eliminan las bacterias y suciedad, y se liberan factores que producen la migración y división de las células que toman parte en la fase proliferativa. La fase proliferativa se caracteriza por la angiogénesis, la deposición de colágeno, la formación de tejido granular, la epitelización y la contracción de la herida. En la angiogénesis, crecen nuevos vasos sanguíneos a partir de células endoteliales. En la fibroplasia y formación de tejido granular, los fibroblastos crecen y forman una nueva matriz extracelular provisoria (ECM, por las siglas en inglés: *Extra Cellular Matrix*) mediante la excreción de colágeno y fibronectina. En la epitelización, las células epiteliales se desplazan sobre la herida cubriéndola. En la contracción, los miofibroblastos ayudan a reducir el tamaño la herida; ellos se toman de los bordes de la herida y se contraen utilizando un mecanismo similar al que poseen las células de los músculos lisos. Cuando las células han cumplido con su cometido, las células no utilizadas sufren una apoptosis. En la fase de maduración y remodelado, el colágeno es remodelado y realineado a lo largo de las líneas de tensión y las células que ya no se precisan son eliminadas mediante una apoptosis.

Se entiende por alopecia a la pérdida o caída patológica del cabello. La alopecia puede estar causada por diversos factores y puede tratarse de cualquier tipo de alopecia conocida por el experto en la materia, por ejemplo, calvicie de patrón masculino, alopecia areata, alopecia senilis, alopecia congenitalis, alopecia que acompaña al disbolismo (por ejemplo, endocrinopatía), tropopatía o a enfermedades sistémicas (por ejemplo, fiebre alta prolongada), alopecia causada por enfermedades cutáneas sobre el cuero cabelludo o la alopecia inducida por fármacos.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de la composición de la invención en la elaboración de una composición farmacéutica para la estimulación del crecimiento de fibroblastos, o expresado alternativamente, a la composición de la invención para su uso en la estimulación del crecimiento de fibroblastos.

5

Respecto al uso cosmético de la composición de la invención, ésta puede emplearse en el tratamiento de condiciones no patológicas en las que es necesario aumentar la reparación tisular en la piel o mucosa de un individuo. Así, en otro aspecto, la invención se relaciona con un uso cosmético que comprende la administración de la composición de la invención para mejorar el aspecto, tersura y elasticidad de la piel.

10

Por "tratamiento cosmético", según se usa en la presente invención, se entiende cualquier tratamiento que mejora la apariencia física o el olor de un sujeto.

15

Los defectos que pueden ser tratados de forma cosmética usando las composiciones de la invención incluyen, sin limitación, defectos en la piel tales como acné, celulitis, cicatrices, envejecimiento prematuro de la piel producido por la exposición al sol o a la radiación ultravioleta, defectos en la piel asociados al envejecimiento tales como arrugas, estiramiento, marcas de envejecimiento, y similares.

20

Preferiblemente, el uso del extracto de la invención en un método cosmético requiere de su formulación como parche, una cápsula, una crema, un detergente, un champú, un jabón o dermojabón, sales de baño, una loción corporal acuosa, alcohólica o grasa, un aerosol, un gel, una emulsión, una barra de labios, esmalte de unas, manicuras, espuma de afeitar, un desodorante, un *aftershave* y similares. Alternativamente, el extracto de la invención se formula en forma de liposomas o de cualquier otro tipo de formulación que permite una liberación sostenida del extracto. Las formulaciones cosméticas comprenden, además uno o más principios activos adicionales y uno o más excipientes cosméticamente aceptables.

25

30

La expresión "excipiente cosméticamente aceptable", según se usa aquí, se refiere a un excipiente que puede ser usado en distintas partes del cuerpo sin provocar toxicidad, irritación, alergia o cualquier otra reacción indeseada. Excipientes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, sin limitación, fragancias, perfumes, emolientes, antisépticos, pigmentos, colorantes, humectantes, formadores

35



de películas, vitaminas y otros tipos de materiales cuya presencia puede resultar interesante desde el punto de vista cosmético, dermatológico o farmacéutico.

5 En otro aspecto, la invención se relaciona con un método cosmético de regeneración de la piel que comprende la administración a un individuo de la composición cosmética de la invención.

10 En otro aspecto, la invención se relaciona con un método cosmético para mejorar el aspecto, tersura y elasticidad de la piel que comprende la administración a un sujeto de la composición de la invención.

En una realización particular, la composición es administrada por vía tópica. El término "vía tópica" ha sido definido anteriormente.

15 Kit de la invención y sus usos

20 La puesta en práctica de la presente invención requiere disponer de los materiales y reactivos adecuados para llevar cabo el tratamiento y/o la prevención de heridas tales como úlceras cutáneas, alopecia, la reparación tisular en un sujeto o para los tratamientos indicados anteriormente. Todos los materiales necesarios para ello pueden encontrarse formando parte de un kit.

Así, en otro aspecto, la invención se relaciona con un kit, de aquí en adelante "kit de la invención", que comprende

- 25
- la composición de la invención,
  - los componentes necesarios para elaborar la composición de la invención, como son (i) hidroxietilcelulosa en una concentración de entre un 2 y un 7% en peso, (ii) un conservante en una concentración del 0,4 al 0,8% en peso, y (iii) un humectante en una concentración de entre el 2 y el 10%, o
  - 30 - el producto sanitario de la invención.
  - la composición farmacéutica de la invención y un soporte.

35 Los términos "hidroxietilcelulosa", "conservante" y "humectante" han sido definidos previamente en aspectos inventivos anteriores, y las realizaciones particulares anteriormente descritas para la composición de la invención son igualmente aplicables al kit de la invención.

Así, en una realización particular, la hidroxietilcelulosa está a una concentración de entre un 3 y un 7% (un 3, 4, 5, 6 o 7%) en peso.

5 En una realización particular del kit de la invención, el conservante se selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno, cualquiera de sus sales, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida el conservante se selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno,  
10 etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida el conservante es una combinación de fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno. En una realización aún más preferida el conservante es Phenonip®XB. El conservante está a una concentración del 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 o 0,8% en peso.

15 En el kit de la presente invención, el humectante está a una concentración del 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o del 10% en peso. En una realización particular el humectante se selecciona de la lista que consiste en: glicerina, sorbitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida el  
20 humectante es propilenglicol.

En otra realización particular, el kit de la invención además comprende el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

25 En otra realización particular, el EGF es de origen autólogo, heterólogo o de origen sintético.

En otra realización particular, el factor de crecimiento epidérmico está comprendido en una composición de plasma rico en plaquetas.

30 En otra realización particular, el plasma rico en plaquetas es de origen autólogo o heterólogo.

En otra realización particular, el plasma rico en plaquetas está activado.

35 En otra realización particular, el plasma rico en plaquetas es de origen humano.

En otra realización particular, el soporte se selecciona de la lista que consiste en silicona, espuma y apósito hidrocoloide.

- 5 Todas estas realizaciones particulares han sido explicadas en detalle para aspectos inventivos anteriores y son aplicables al kit de la invención.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso del kit de la invención para el tratamiento y/o prevención en un sujeto de heridas y/o úlceras cutáneas, alopecia,  
10 para la reparación tisular en un sujeto, o como adyuvante para la viabilidad de injertos.

#### Método de tratamiento de la invención

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método de tratamiento y/o  
15 prevención de úlceras cutáneas, alopecia, para reparación tisular y/o como adyuvante para la viabilidad de injertos que comprende la administración a un sujeto de una composición que comprende factor de crecimiento epidérmico, hidroxietilcelulosa en una concentración entre un 2 y un 7% en peso, un conservante en una concentración del 0,4 al 0,8 % en peso y un humectante en una concentración al 2-10 % en peso.

20 En una realización particular, el método de tratamiento además comprende la administración intradérmica de un factor de crecimiento, por ejemplo EGF. En una realización preferida el conservante se selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno, cualquiera de sus sales, o  
25 cualquiera de sus combinaciones. En una realización preferida el conservante se selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida el conservante es la combinación de fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabenol. En una realización aún más preferida el  
30 conservante es Phenonip®XB. En una realización particular el humectante se selecciona de la lista que consiste en: glicerina, sorbitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol. En una realización más preferida el humectante es propilenglicol.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus  
35 variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la

invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

5

**FIG. 1** Se muestra una comparativa de la liberación de EGF con diferentes concentraciones de hidroxietilcelulosa en distintos tiempos.

10

**FIG. 2** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con PRP en el individuo denominado “caso 1 con PRP”.

15

**FIG. 3** Se muestran imágenes antes (A y C, detalle) y después (B y D, detalle) de la administración de la composición de la invención con PRP en el individuo denominado “caso 2 con PRP”.

20

**FIG. 4** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con PRP en el individuo denominado “caso 3 con PRP”.

25

**FIG. 5** Se muestran imágenes antes (A y C, detalle) y después (B) de la administración de la composición de la invención con PRP en el individuo denominado “caso 4 con PRP”.

30

**FIG. 6** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con PRP en el individuo denominado “caso 5 con PRP”.

35

**FIG. 7** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con PRP en el individuo denominado “caso 6 con PRP”.

**FIG. 8** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con Epifactor® en el individuo denominado “caso 1 con EGF”.

**FIG. 9** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con Epifactor® en el individuo denominado “caso 2 con EGF”.

**FIG. 10** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con Epifactor® en el individuo denominado “caso 3 con EGF”.

5 **FIG. 11** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con Epifactor® en el individuo denominado “caso 4 con EGF”.

10 **FIG. 12** Se muestran imágenes antes (A) y después (B) de la administración de la composición de la invención con Epifactor® en el individuo denominado “caso 5 con EGF”.

## **EJEMPLOS**

15 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

### **Material y métodos:**

Composición de la invención:

20

El gel utilizado en la presente invención tiene la siguiente fórmula:

Hidroxietilcelulosa, 5 %

Propilenglicol, 5 %

Phenonip®XB, 0,6 %

25

Agua purificada csp, 100 g

30

La composición se preparó calentando el agua en un baño de agua a 60° C, dispersando la hidroxietilcelulosa agitando durante al menos 2-3 minutos y manteniendo la solución en el baño durante 10 minutos y realizando varias agitaciones más para dispersar la hidroxietilcelulosa. Pasado dicho tiempo, se sacó la mezcla del baño de agua y se agitó hasta enfriamiento. Se formó un gel consistente. Se disolvió el Phenonip®XB en el propilenglicol y se añadió la solución resultante sobre el gel agitando hasta homogeneidad.

35

Al gel de hidroxietilcelulosa se añadió bien el PRP o el EGF (EPifactor®, que comprende EGF a una concentración de 1microg/ml, y se añadió a 30g del gel de

hidroxietilcelulosa indicado anteriormente). El PRP se activó previamente con cloruro cálcico. Tras la activación del PRP, se añadió al gel de hidroxietilcelulosa en proporción 1:1 y se aplicó sobre la piel. Mediante jeringas graduadas, se midió la cantidad de gel necesaria para cada caso. La mezcla se realizó en un bote estéril, con ayuda de otra jeringa estéril. Una vez homogeneizado el producto resultante, se aspiró con esta segunda jeringa y se aplicó sobre la superficie a tratar.

**EJEMPLO 1: Estudio de farmacodinámica de la composición junto con PRP:**

10 Selección de pacientes:

El PRP utilizado para comparar las concentraciones del gel de hidroxietilcelulosa se obtuvo de donantes de sangre sanos (cuatro voluntarios), que permitieron la extracción de sangre para este estudio.

15 Criterios de inclusión:

Para poder ser incluido en el estudio, los voluntarios otorgaron su consentimiento escrito para el estudio, tras haber leído y comprendido la información facilitada en la hoja de información al paciente.

20 Criterios de exclusión: menores de 18 años, mujeres embarazadas, pacientes con anemia, pacientes con coagulopatías y/o pacientes inmunodeprimidos.

Extracción de sangre y centrifugado:

25 Extrajimos sangre, mediante venopunción, de 4 voluntarios en tubos de 4,5 ml cada uno (tubos citratados). Los tubos se centrifugan a 160 g durante 6 minutos. Se descartaron los tubos con plasma de apariencia turbia tras la centrifugación. El plasma obtenido se separó en fracciones mediante pipeteado: el tercio superior se denomina plasma pobre en factores de crecimiento y ocupa alrededor de 0,5 cc. En el tercio inmediatamente inferior, se encuentra el plasma con una concentración media y ocupa aproximadamente 0,5 cc. El tercio inmediatamente por encima del concentrado de hematíes es la fracción rica en factores de crecimiento (por debajo de la capa de plasma de concentración media). El total de cada fracción se juntó en un tubo de ensayo diferente. La fracción pobre se desechó.

35 Determinación de la cinética del gel:

Se activó el plasma medio y el rico (las fracciones de plasma del tercio medio e inferior). Para ello se aspiró con aguja estéril y se mezcló en una jeringuilla con CaCl<sub>2</sub> 10% (0,1 ml CaCl<sub>2</sub> /1,0 ml de PRP). Se comparó el gel descrito anteriormente (con hidroxietilcelulosa al 5%) con un gel al 2,5% de hidroxietilcelulosa. Acto seguido, se agitó la mezcla y la mitad del producto obtenido se mezcló con el gel de hidroxietilcelulosa al 2,5%. La otra mitad se mezcló con el gel al 5%. A los 20 minutos, un tercio del gel formado de cada tipo se separó y se almacenó a -80° C hasta su medición. A los 60 minutos se separó y se congeló otro tercio. A las 24 horas se congeló el tercio restante, que se mantuvo incubado a 37°C.

10

Contaje y determinación a través de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas):

Se realizó el recuento del EGF presente en el gel que comprendía PRP a los 20 minutos tras formación del gel, a los 60 minutos y a las 24 horas. Nuestro polímero favorece la liberación sostenida del EGF en el tiempo y, la concentración del factor liberado es mayor y más retardada en la matriz con la hidroxietilcelulosa en mayor concentración, 5%.

15

### **Resultados:**

20

Proponemos un método de obtención de gel de PRP con material más económico y de manera más rápida y sencilla. Además, con las características del gel de hidroxietilcelulosa descritas anteriormente, se optimizan las propiedades del PRP y, por tanto, el potencial regenerativo del mismo. En el caso concreto del tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas, el uso de este polímero evita la necesidad de emplear apósitos bioactivos, con la consiguiente disminución del gasto sanitario. Otro beneficio destacable de la adición del polímero al PRP es la obtención inmediata de una consistencia tipo gel. Los métodos comercializados consiguen esta consistencia con empleo de tiempo y medidas físicas, como la agitación o el calentamiento. Este consumo de tiempo para la preparación del producto, que evitamos con el uso de nuestro gel, dificulta el uso del producto en la práctica clínica habitual.

25

30

Los resultados muestran que el gel que comprendía hidroxietilcelulosa al 5% favorecía la liberación sostenida de factores de crecimiento. En comparación con otras concentraciones, el beneficio del gel de hidroxietilcelulosa al 5% se fundamenta

35

esencialmente en los siguientes datos, que hemos obtenido de un estudio comparativo usando gel al 2.5% y al 5%:

- el producto de la presente invención permite la obtención de una consistencia gel inmediatamente tras la mezcla con el plasma rico en plaquetas en proporción 1:1. El uso de geles con porcentajes menores de hidroxietilcelulosa, precisan más tiempo y más cantidad de gel para conseguir la consistencia deseada con la misma cantidad de plasma. El interés de la formación rápida del gel final radica en que, dado que la degranulación de las plaquetas se produce en los primeros minutos tras la activación de las mismas, lo interesante es que ésta tenga lugar en el lecho de la herida. Por otro lado, para conseguir la aplicación de mayor principio activo, es interesante que por la misma cantidad de plasma, se precise la menor cantidad de polímero bioactivo.
- El gel al 5% favorece la liberación sostenida de factores de crecimiento.

**EJEMPLO 2: Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con la composición de la invención y PRP:**

Selección de pacientes:

Pacientes en seguimiento en consultas externas de dermatología por úlceras cutáneas crónicas de más de un año de evolución sin respuesta a tratamiento convencional que, voluntariamente, tras ser informados, decidieron iniciar el tratamiento propuesto.

Criterios de inclusión:

para poder ser incluido en el estudio, los pacientes otorgaron su consentimiento para el estudio tras haber leído y comprendido la información facilitada en la hoja de información al paciente.

Criterios de exclusión:

menores de 18 años, mujeres embarazadas, pacientes con anemia, pacientes con coagulopatías, enfermedades sistémicas, pacientes inmunodeprimidos, signos de sobreinfección en la úlcera o hallazgos histológicos de malignidad en biopsia de la úlcera.



Extracción de sangre, centrifugado y obtención del gel:

Extracción de sangre del paciente en tubos estériles de 4,5 ml con citrato sódico al 3,8% (con 4 tubos se trataría la superficie correspondiente a la palma de una mano).

5 Los tubos se centrifugaron a 160 g durante 6 minutos. Se descartaron los tubos con plasma de apariencia turbia tras la centrifugación. Dado que se trata de una técnica abierta, todo el proceso de manipulación del plasma se realiza en una sala blanca cumpliendo las exigencias de calidad de la normativa vigente. (informe/v1/23052013, informe de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre el uso de plasma rico en plaquetas, publicado el 23 de mayo de 2013). El plasma obtenido  
10 se separó en fracciones mediante pipeteado: el tercio superior se denomina plasma pobre en factores de crecimiento (PPP) y ocupa alrededor de 0,5 cc. En el tercio inmediatamente inferior, se encuentra el plasma con una concentración media y ocupa aproximadamente 0,5 cc. El tercio inmediatamente por encima del concentrado de hematíes es la fracción rica en factores de crecimiento. El total de cada fracción se  
15 juntó en un tubo de ensayo diferente. En función de la necesidad, según el tamaño de la úlcera, empleamos sólo la fracción rica o también la media. La pobre la desecharon. Para activar el plasma, se aspiró con aguja estéril y se mezcló con CaCl<sub>2</sub> 10% (0,1 ml CaCl<sub>2</sub> /1,0 ml de PRP). Acto seguido, se agitó la mezcla.

20 Obtención del gel y modo de aplicación:

El PRP o el EGF se mezcló con el gel (composición) de la invención que comprendía gel de hidroxietilcelulosa 5%, propilenglicol al 5 % y Phenonip®XB al 0,6 % en una proporción 1:1.

25 El gel junto con el PRP o el EGF se aplicó de manera tópica. En ciertos casos se utilizó un soporte de silicona.

En el paciente denominado 6, previa a la aplicación de la composición con PRP se le inyectó PRP de manera intralesional. La inyección del PRP se realizó inmediatamente tras la activación con CaCl<sub>2</sub> (en los 10 minutos siguientes).

30

Seguimiento: Se levantó la cura a los 3-4 días. Frecuencia de aplicación de PRP: cada 7-15 días. Sin límite de número de sesiones, hasta conseguir la curación de la úlcera o, en su defecto, el tejido de granulación adecuado para cubrir posteriormente con

injerto. Entre sesiones, las curas se realizaron con suero fisiológico y gasas vaselinadas.

5 En la tabla 1 se resumen los seis pacientes (casos 1 a 6 con PRP). El paciente 3 recibió siete sesiones semanales y 7 sesiones quincenales (7/7 en el apartado “Nº de sesiones”).

Tabla 1 Resumen descriptivo de nuestra experiencia con la composición de la invención y PRP:

	Sexo	Edad	Localización Etiología	Evolución (años)	Frecuencia de sesiones	Nº de sesiones	Respuesta	Episodios de sobreinfección	Cumplimiento
1	Mujer	48	Supramaleolar, Acroangioidermatitis	0,5	semanal	8	Cierre completo	0	100%
2	Mujer	80	Supramaleolar, venosa	3	semanal	8	Cierre completo	0	100%
3	Mujer	86	Pierna, venosa	2	Semanal/ quincenal	7/7	En proceso de reepitelización	0	100%
4	Mujer	86	Pierna, postquirúrgica	2	semanal	13	Cierre completo	0	100%
5	Varón	45	Muñón subcondileo, presión	1	semanal	15	Lesión residual	0	100%
6	Mujer	69	Plantar, traumática	1	semanal	6	Disminución de tamaño y profundidad	0	100%

Casos clínicos (casos 1-6 con PRP):

5 Caso1: Paciente de mediana edad con úlcera supramaleolar de meses de evolución, intensamente dolorosa, con estudio histológico compatible con acroangiodermatitis. Tras 8 sesiones semanales, logramos una reepitelización completa con desaparición del dolor (figura 2A antes de tratamiento y figura 2B, después de tratamiento).

10 Caso 2: Paciente con úlcera venosa supramaleolar en contexto de insuficiencia venosa, muy dolorosa, de 3 años de evolución. Tras 8 sesiones de tratamiento semanal, presenta cierre completo (figura 3A antes de tratamiento y figura 3B, después de tratamiento).

15 Caso 3: Paciente con úlcera venosa de 2 años de evolución que había precisado múltiples ciclos de antibióticos en el último año por episodios de sobreinfección, e incluso tratamiento hospitalario para tratamiento intravenoso. Como podemos observar, presenta reepitelización prácticamente total tras 13 semanas de tratamiento, semanales al inicio y, posteriormente, quincenales (figura 4A antes de tratamiento y figura 4B, después de tratamiento).

20 Caso 4: Paciente de 86 años con importante lipodermatoesclerosis que presenta una úlcera profunda muy dolorosa tras fracaso de injerto 2 años antes. A los 3 meses de tratamiento, conseguimos la curación (figura 5A antes de tratamiento y figura 5B, después de tratamiento).

25 Caso 5: Paciente joven, con úlcera por presión en muñón supracondíleo en contexto de traumatismo continuo por roce con prótesis temporal. El cierre de la lesión tras tratamiento tras 3 meses y medio de tratamiento, va a permitir la implantación de una prótesis definitiva (figura 6A antes de tratamiento y figura 6B, después de tratamiento).

30 Caso 6: paciente con úlcera profunda plantar tras manipulación de hiperqueratosis traumática por podólogo. Conseguimos una reepitelización completa, con resolución de las molestias, tras 7 semanas de tratamiento, con aplicación de PRP combinada, tópica en gel e inyectado (figura 7A antes de tratamiento y figura 7B, después de  
35 tratamiento).

Resultados:

En la tabla 1 se resume la experiencia de la composición de la invención con el PRP. Destaca la buena respuesta en los pacientes de nuestra serie con ausencia de episodios de sobreinfección y elevado cumplimiento de los pacientes, que indica un alto grado de satisfacción. Nuestros resultados son equiparables e incluso en algún caso mejores, a los descritos en la literatura con métodos comercializados (Ficarelli E *et al.* 2008 *Dermatologic Therapy* 21:S13–S17; Frykberg RG *et al.* 2010 *Ostomy Wound Manage* 56(6):36-44).

**EJEMPLO 3: Tratamiento de úlceras cutáneas recalcitrantes con EPIfactor® en la composición de la invención**

El gel que comprendía hidroxietilcelulosa se preparó de la manera anteriormente descrita y se añadió Epifactor® (EGF, a una concentración de 1microg/ml, y se añadió a 30g del gel de hidroxietilcelulosa indicado anteriormente). Se seleccionaron pacientes con úlceras crónicas que no responden a tratamiento convencional. Ninguno de los pacientes tratados presentaba úlceras exudativas o signos de infección. La aplicación del gel al 5% de hidroxietilcelulosa con Epifactor®, propilenglicol al 5% y Phenonip®XB al 0,6% se realizó de forma ambulatoria .Se aplicó en capa gruesa y se cubrió con una lámina de silicona. Se colocaron gasas y vendaje o media de compresión. Las curas se realizan cada 48 horas y se realizó seguimiento fotográfico semanal.

Casos clínicos (casos 1 a 5 con EGF):

Paciente 1. Varón de 55 años, con antecedentes de obesidad, hipertensión arterial y Diabetes Mellitus. Presentaba una úlcera venosa supramaleolar derecha de 3 ml de volumen, de un año de evolución. Mejoría en los últimos meses con aplicación de plasma rico en plaquetas, que no se pudo mantener por finalización de ensayo clínico en el que participaba, con consecuente estancamiento de la cicatrización. Aplicamos EPIfactor® en la composición de la invención durante 4 semanas. Dos semanas después de finalizar el tratamiento, presentaba una reepitelización completa (figura 8A antes de tratamiento y figura 8B, después de tratamiento).

Paciente 2. Varón de 83 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e insuficiencia venosa crónica. Presentaba una úlcera pretibial derecha de meses de

5 evolución, secundaria a traumatismo, con mala evolución a pesar de apósitos bioactivos y compresión, intensamente dolorosa (Escala Visual Analógica, EVA, de dolor 9/10). Realizó tratamiento con EPIfactor® en la composición de la invención durante 4 semanas. Destaca la disminución del dolor desde la primera aplicación (EVA 0/10). A las 2 semanas de finalizar el tratamiento, presenta una reepitelización completa (figura 9A antes de tratamiento y figura 9B, después de tratamiento).

10 Paciente 3. Varón de 79 años con antecedente de quemadura con gasolina hace 50 años en pierna derecha, tratado con injertos. Desde hacía 7 años, presentaba úlceras pretibiales resistentes a tratamiento convencional, con importante dolor en las que presentan exposición de periostio. Se aplicó EPIfactor® en la composición de la invención durante 10 semanas con una evidente disminución de las áreas ulceradas. Desde las primeras aplicaciones, el paciente refiere disminución del dolor limitante (EVA dolor 8/10 al inicio, 0/10 tras las primeras aplicaciones) (figura 10A antes de  
15 tratamiento y figura 10B, después de tratamiento).

Paciente 4. Varón de 75 años con antecedente de quemadura con brasero en la infancia en piernas. Presentaba úlcera en región pretibial izquierda secundaria a traumatismo, de un año de evolución. Tras 4 semanas de tratamiento con EPIfactor®  
20 en la composición de la invención conseguimos una práctica reepitelización completa de la lesión (figura 11A antes de tratamiento y figura 11B, después de tratamiento).

Paciente 5. Mujer de 92 años con insuficiencia venosa crónica grado VI, que presenta una úlcera venosa supramaleolar en pierna derecha de años de evolución, que no ha respondido a tratamiento con diferentes apósitos convencionales y compresión.  
25 Presentamos la evolución tras 3 semanas de tratamiento con EPIfactor® en la composición de la invención. A las 3 semanas de finalizar el tratamiento, se evidencia una menor extensión y profundidad de la lesión (figura 12A antes de tratamiento y figura 12B, después de tratamiento).

30

Tabla 2: Resumen descriptivo de nuestra experiencia con la composición de la invención y Epifactor®

	Sexo	Edad	Localización Etiología	Evolución	Duración tratamiento (semanas)	Respuesta	EVA dolor pre y durante tratamiento	Episodios de sobreinfección	Cumplimiento
1	Varón	55	Supramaleolar, venosa	1 año	4 semanas	Reepitelización completa	-	0	100%
2	Varón	83	Pretibial, venosa	meses	4 semanas	Reepitelización completa	-	0	100%
3	Varón	79	Pretibial, venosa	7 años	10 semanas	Disminución de extensión y profundidad	9/10 0/10	0	100%
4	Varón	75	Pretibial, traumática	1 año	4 semanas	Reepitelización completa	8/10 1/10	0	100%
5	Mujer	92	Supramaleolar, venosa	años	3 semanas	Disminución de extensión y profundidad	-	0	100%

**Resultados:**

Los resultados con EPIfactor® en la composición de la invención observados en esta serie de pacientes con úlceras cutáneas crónicas resistentes a tratamiento  
5 convencional fueron muy buenos. Tres pacientes consiguieron reepitelización completa. Destacó la buena evolución en los cinco casos, con una disminución significativa de extensión y profundidad, y ausencia de signos de sobreinfección ni dermatitis de contacto. Habría que destacar la analgesia mantenida desde las primeras aplicaciones en los casos de úlceras dolorosas con exposición ósea pretibial  
10 (pacientes 2 y 3).

Por lo tanto, a la vista de los resultados comprendidos en los ejemplos de la presente invención, se ha demostrado que el gel de la presente invención libera los factores de crecimiento presentes en el PRP y los factores de crecimiento recombinantes de  
15 forma gradual, prolongada y efectiva. Además, la composición de la invención mantiene la “cura en ambiente húmedo”, que se describe como esencial para la curación de estas lesiones. La composición de la invención forma una microcapa a modo de malla no oclusiva que permite la perspiración normal de la piel evitando los típicos fenómenos de congestión producida por otros tipos de geles hidrofílicos u  
20 oleosos (vaselinas), favorece la liberación sostenida de las moléculas bioactivas del PRP, no produce reacciones de irritación ni interacciones químicas sobre la piel al ser no iónico y no depender del pH para su obtención y además, produce cierto efecto refrescante descongestivo bien aceptado por los pacientes

Los resultados aquí descritos para úlceras son extrapolables a alopecia (por ejemplo, alopecia areata), rejuvenecimiento facial, uso tras exfoliaciones químicas o físicas, o tras láser *resurfacing*, o como adyuvante para la viabilidad de injertos o en las aplicaciones de EGF o de PRP conocidas por el experto en la materia. Con la composición de la invención se consigue la liberación sostenida de factores de  
25 crecimiento del PRP, ejemplificado con el EGF.  
30



**REIVINDICACIONES**

1. Composición que comprende hidroxietilcelulosa en una concentración entre un 2 y un 7% en peso, un conservante en una concentración entre un 0,4 y un 0,8 % en peso y un humectante en una concentración entre un 2 y un 10 % en peso.
2. Composición según la reivindicación 1, donde la hidroxietilcelulosa está a una concentración de un 3 a un 7%.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2, donde el conservante se selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y cualquiera de sus combinaciones.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el humectante se selecciona de la lista que consiste en glicerina, sorbitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, o cualquiera de sus combinaciones.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que además comprende factor de crecimiento epidérmico (EGF).
6. Composición según la reivindicación 5 donde el EGF es de origen autólogo, heterólogo o de origen sintético.
7. Composición según la reivindicación 6 donde el factor de crecimiento epidérmico está comprendido en una composición de plasma rico en plaquetas.
8. Composición según la reivindicación 7 donde el plasma rico en plaquetas es de origen autólogo o heterólogo.
9. Composición según la reivindicación 7 u 8 donde el plasma rico en plaquetas está activado.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 donde el plasma rico en plaquetas es de origen humano.

11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 donde el factor de crecimiento epidérmico es de origen humano.
- 5 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde la composición es una composición farmacéutica o una composición cosmética.
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que además comprende al menos un excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde la composición se presenta en una forma adaptada a la administración tópica.
- 15 15. Un producto sanitario que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un soporte.
- 16 16. Producto sanitario según la reivindicación 15, donde el soporte se selecciona de la lista que consiste en silicona, espuma y apósito hidrocoloide.
- 20 17. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la elaboración de un medicamento.
- 25 18. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o del producto sanitario según las reivindicaciones 15 o 16 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención en un sujeto de úlceras cutáneas, alopecia, para la reparación tisular, o como adyuvante para la viabilidad de injertos.
- 30 19. Uso según la reivindicación 18, donde las úlceras son úlceras diabéticas, vasculares o de decúbito.
20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde el sujeto es un ser humano.
- 35 21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, donde la composición se administra por vía tópica.

22. Un kit que comprende
- una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o
  - hidroxietilcelulosa en una concentración entre un 2 y un 7% en peso, un conservante en una concentración del 0,4 al 0,8 % en peso y un humectante en una concentración al 2-10 % en peso, o
  - un producto sanitario según la reivindicación 15 o 16, o
  - una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un soporte.
23. Kit según la reivindicación 22, donde el conservante se selecciona de la lista que consiste en fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y cualquiera de sus combinaciones.
24. Kit según la reivindicación 22 o 23, donde la hidroxietilcelulosa está a una concentración de un 3 a un 7%.
25. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24 donde el humectante se selecciona de la lista que consiste en glicerina, sorbitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, o cualquiera de sus combinaciones.
26. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25 que además comprende el factor de crecimiento epidérmico (EGF).
27. Kit según la reivindicación 26 donde el EGF es de origen autólogo, heterólogo o de origen sintético.
28. Kit según la reivindicación 26 o 27 donde el factor de crecimiento epidérmico está comprendido en una composición de plasma rico en plaquetas.
29. Kit según la reivindicación 28 donde el plasma rico en plaquetas es de origen autólogo o heterólogo.
30. Kit según la reivindicación 28 o 29 donde el plasma rico en plaquetas está activado.

31. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30 donde el plasma rico en plaquetas es de origen humano.

5 32. Kit según cualquiera de la reivindicaciones 28 a 31, donde el soporte se selecciona de la lista que consiste en silicona, espuma y apósito hidrocoloide.

33. Uso de un kit según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 para el tratamiento y/o prevención en un sujeto de heridas y/o úlceras cutáneas, alopecia, para la reparación tisular, o como adyuvante para la viabilidad de injertos.

10

FIG. 1

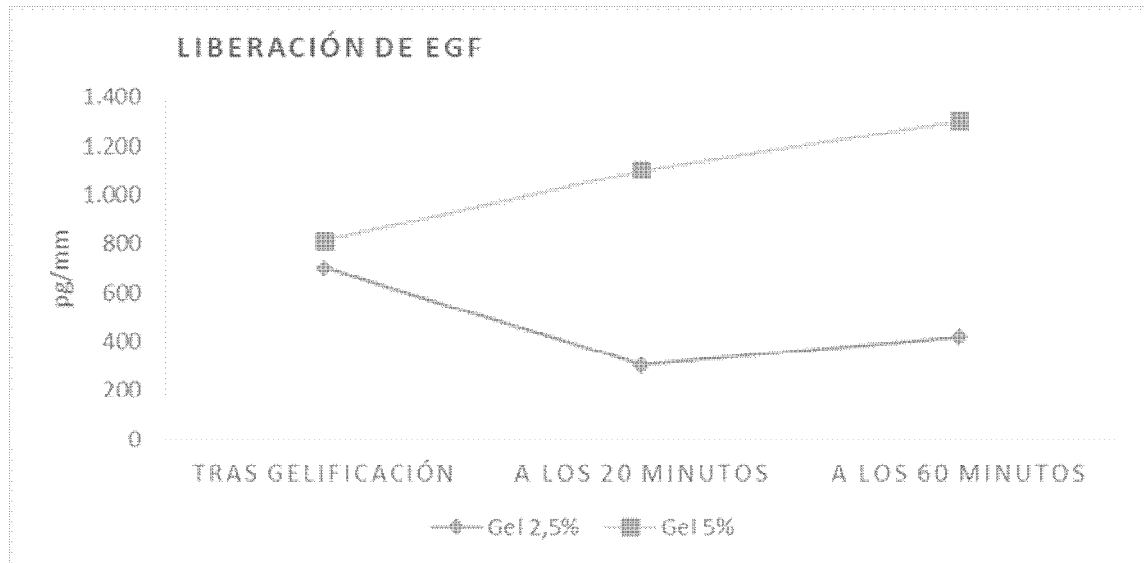


FIG. 2:

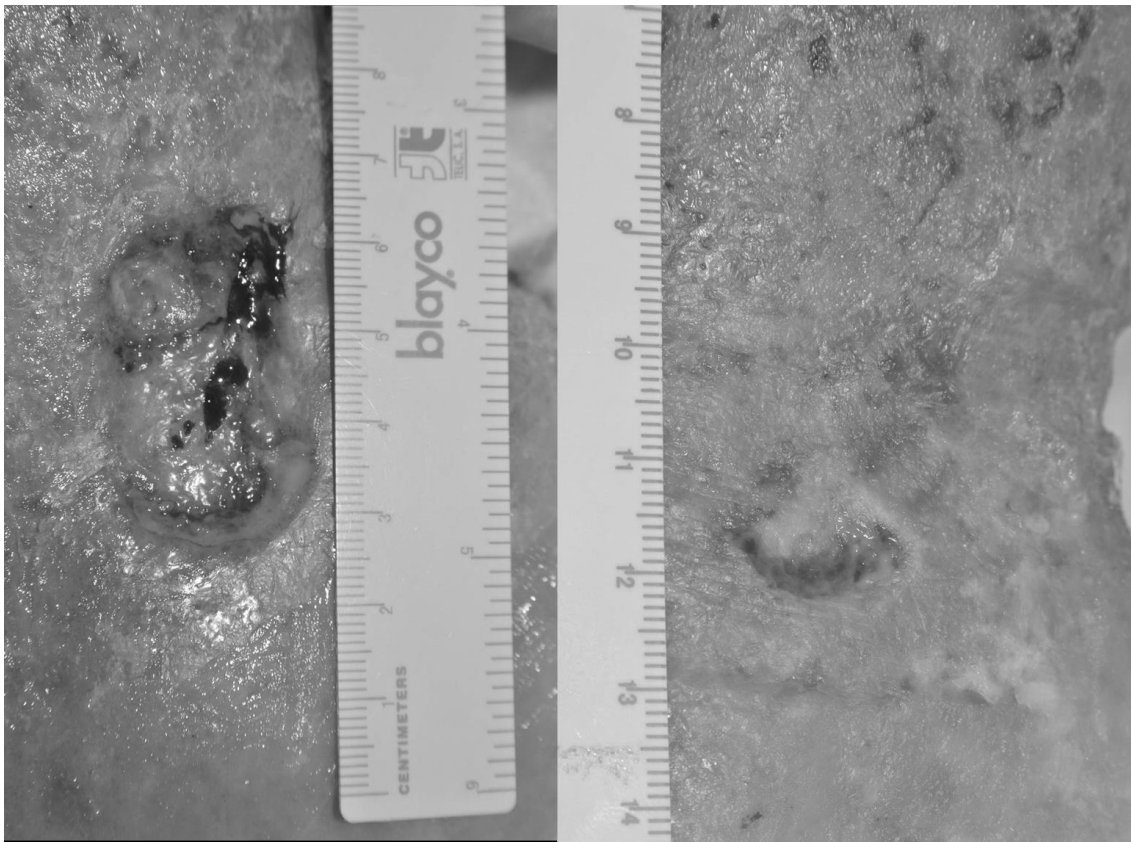


FIG. 3:

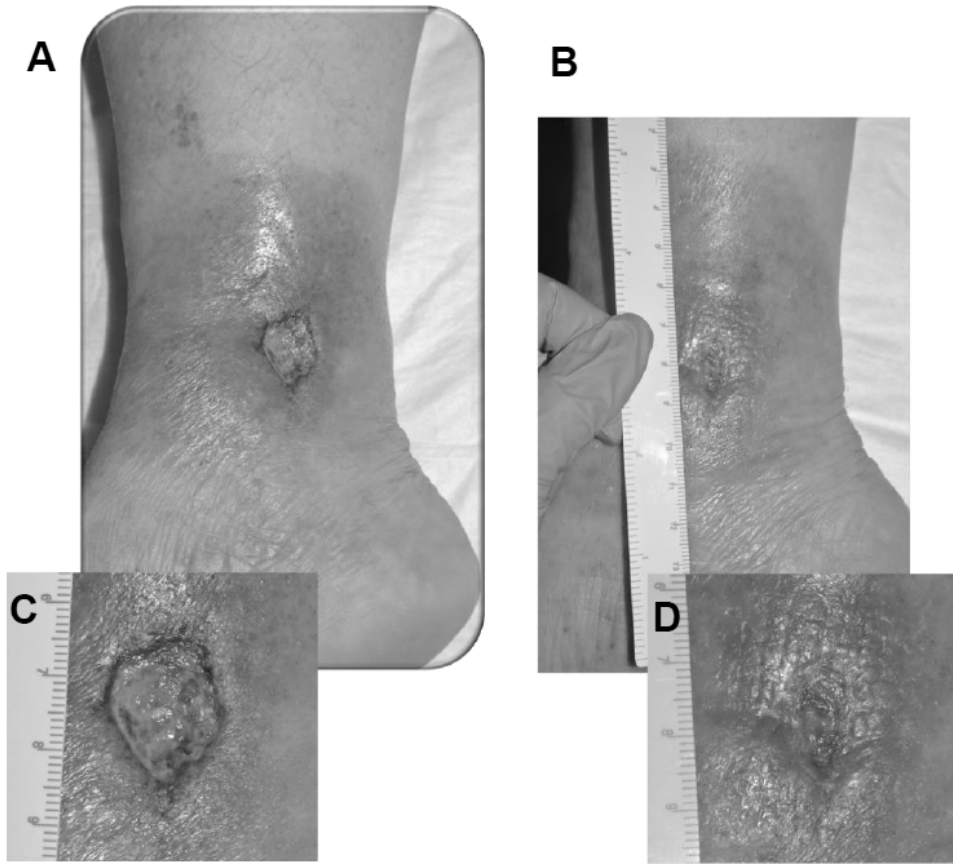


FIG. 4:

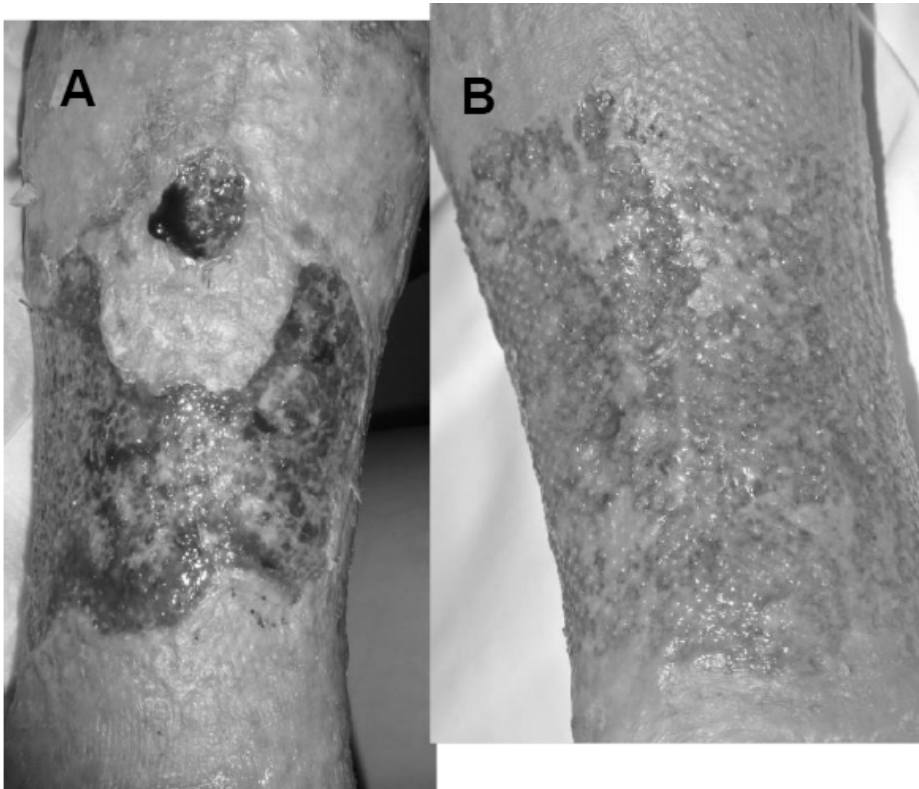


FIG. 5:

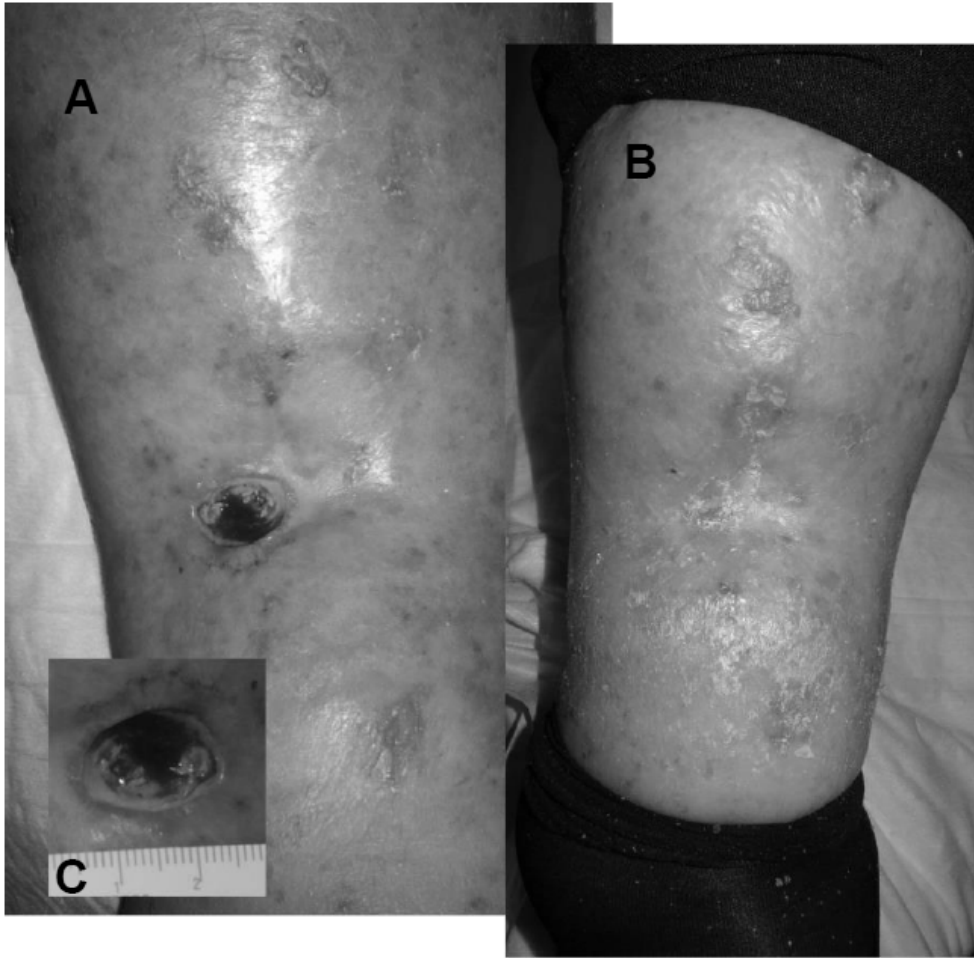


FIG. 6:

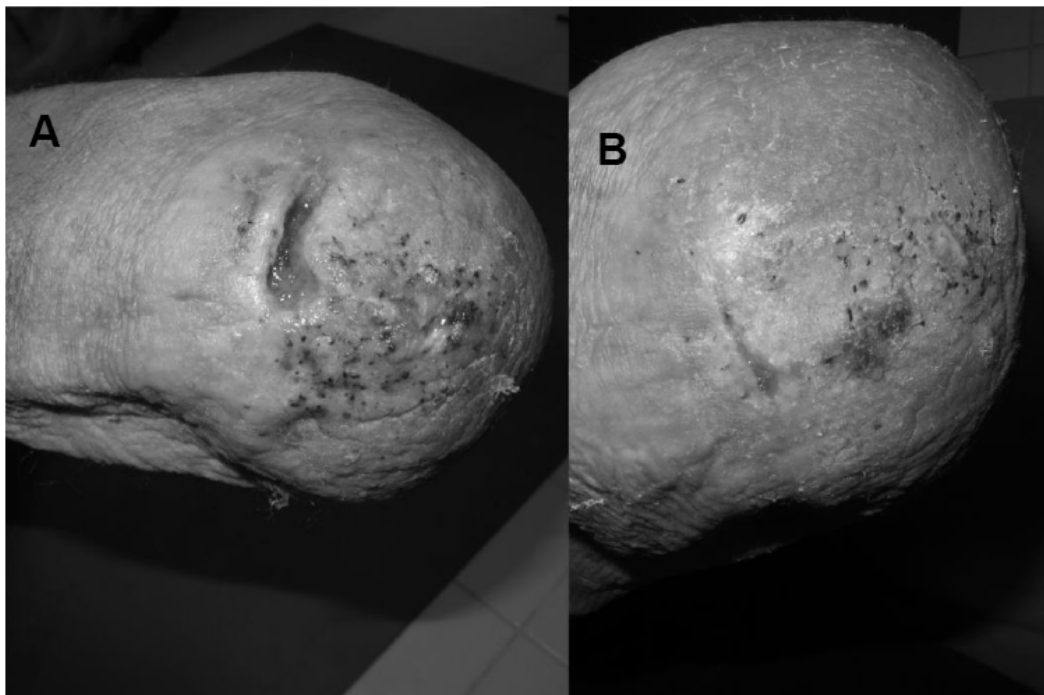


FIG. 7:

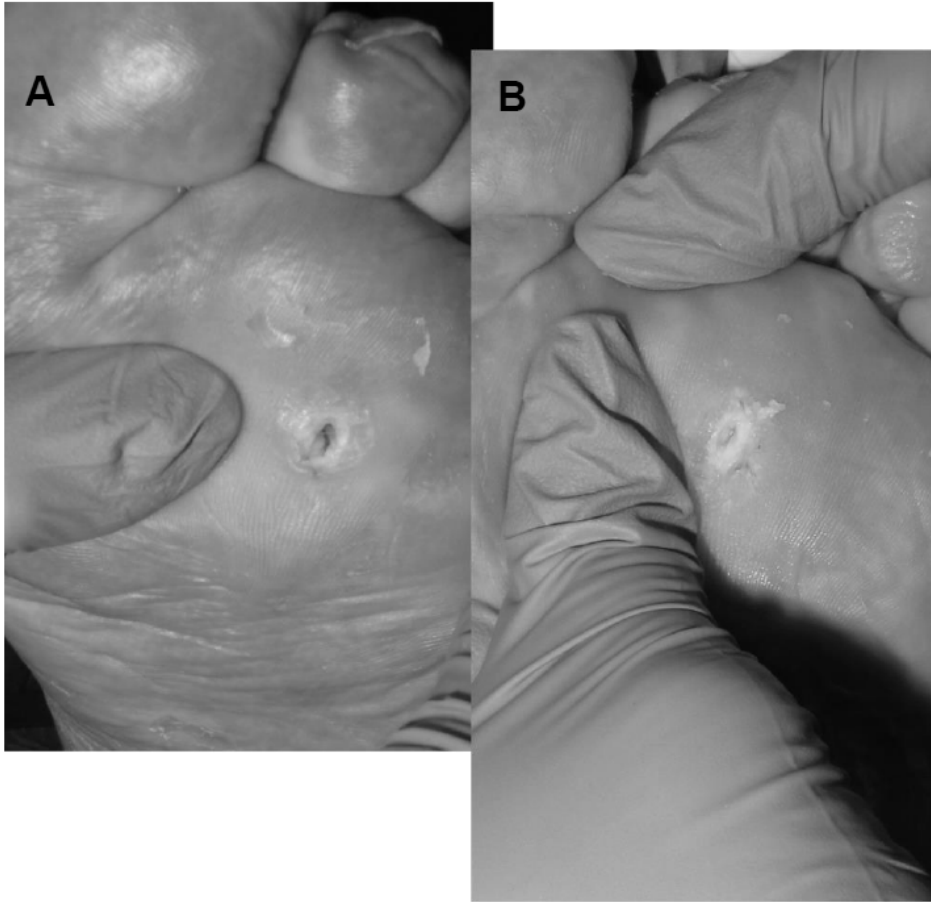


FIG. 8:

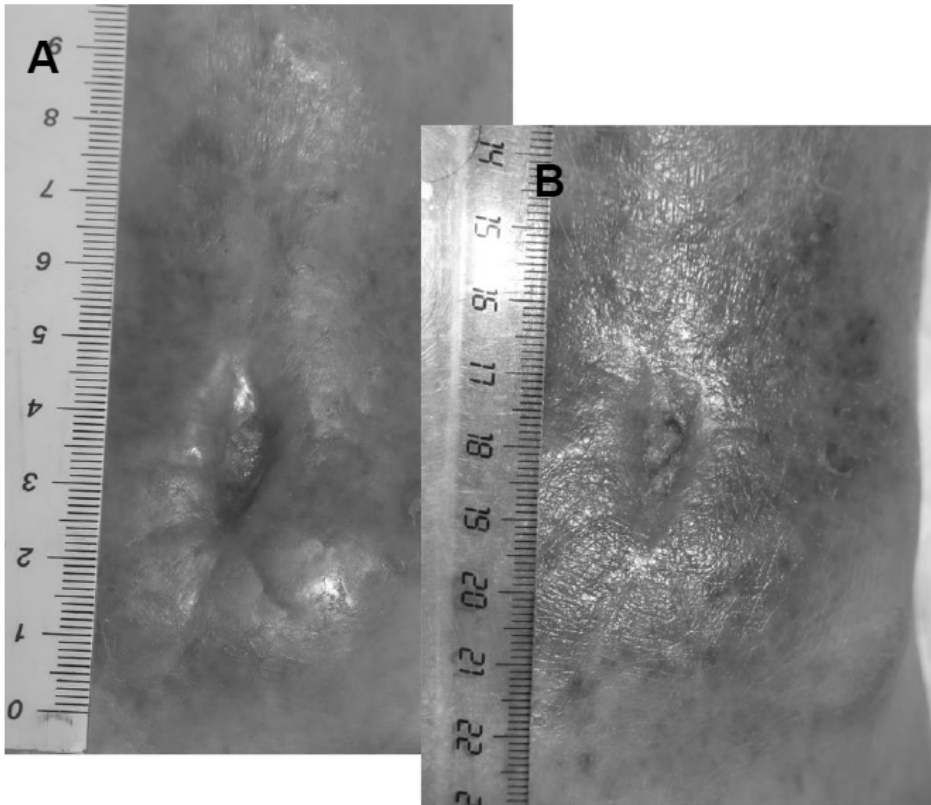




FIG. 9

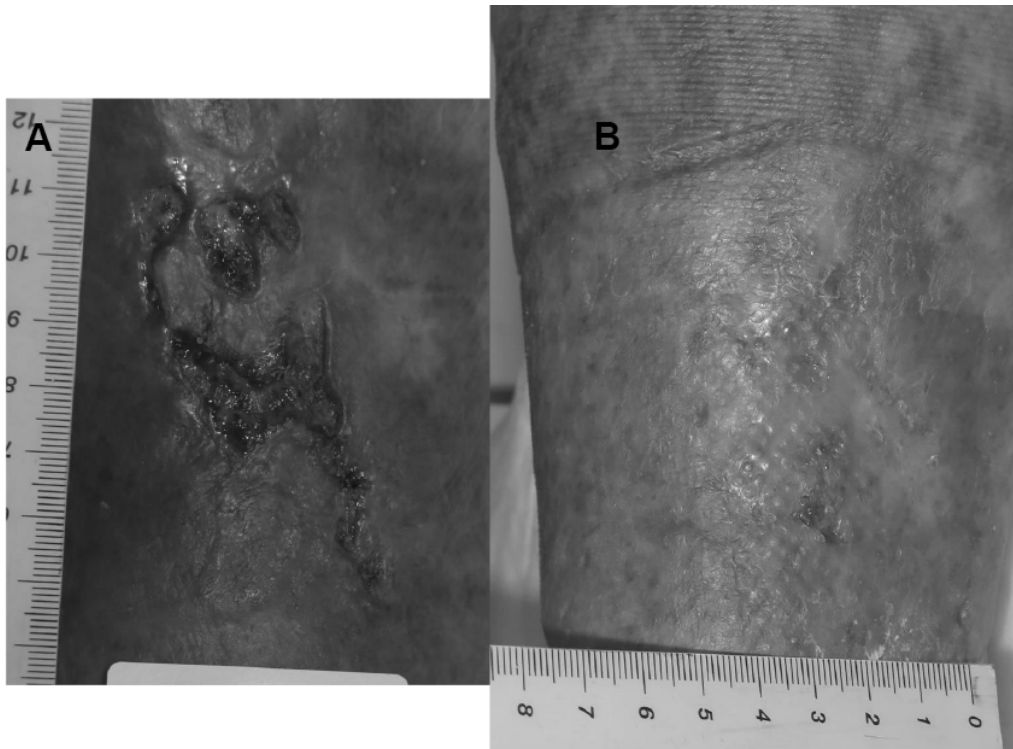


FIG. 10

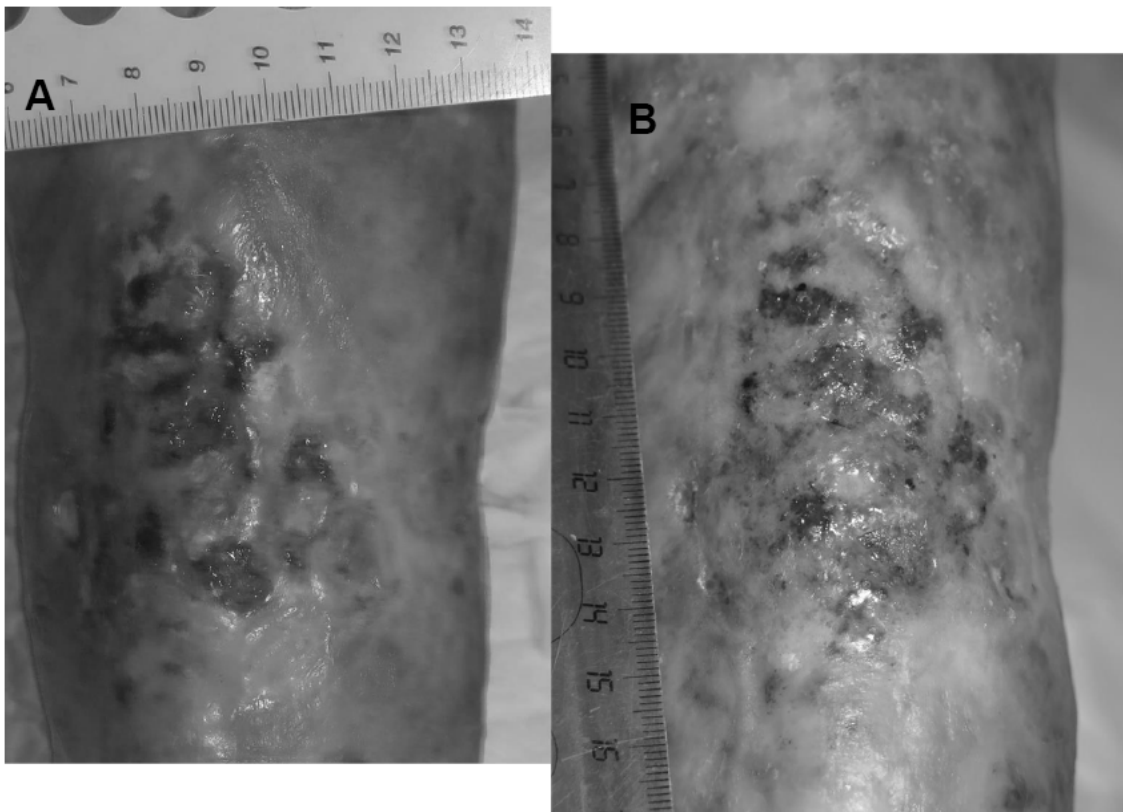


FIG. 11

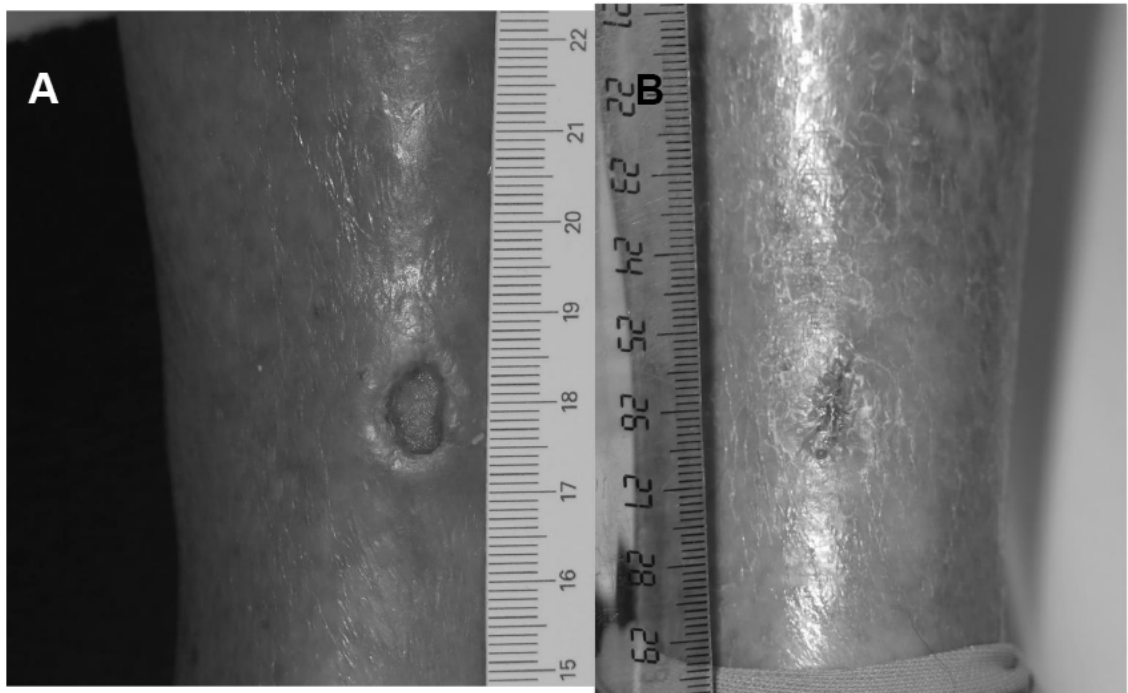
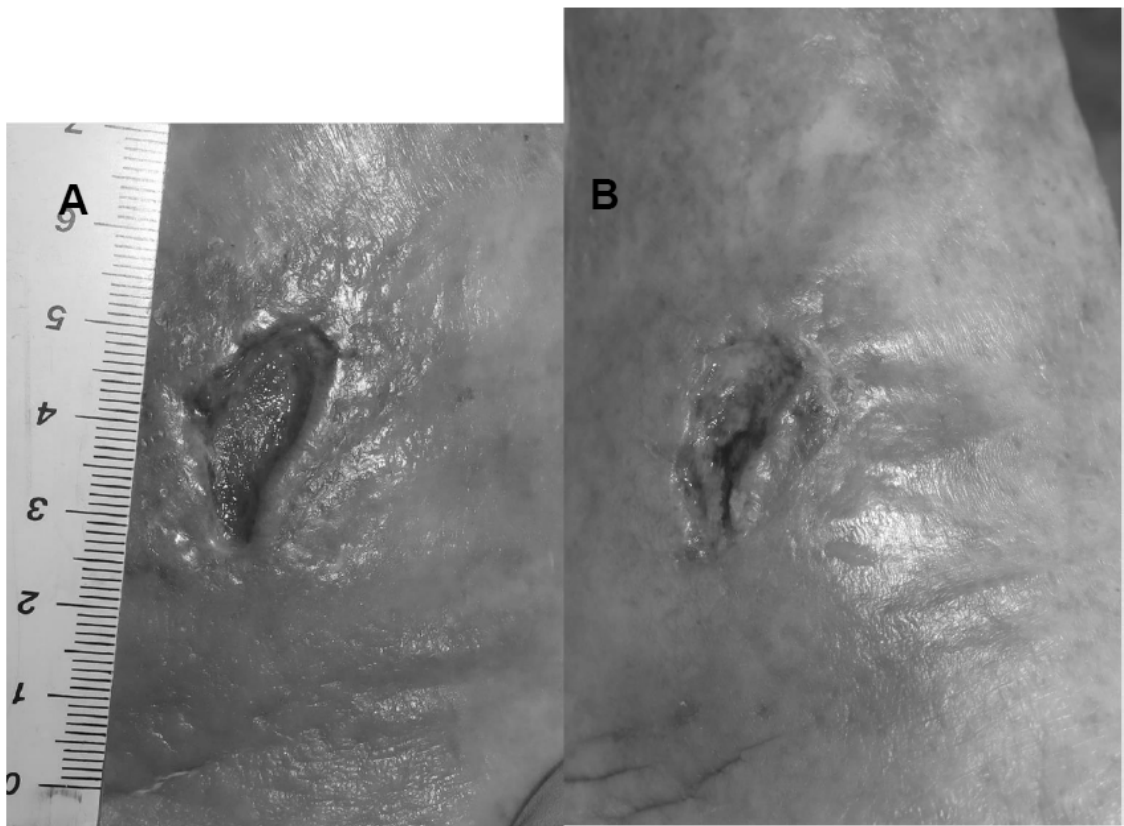


FIG. 12





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②<sup>1</sup> N.º solicitud: 201431583

②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 29.10.2014

③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ <sup>6</sup> Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 5770228 A (EDWARDS MARTIN W et al.) 23.06.1998, todo el documento.	1-33
A	US 4717717 A (FINKENAUER AMY L) 05.01.1988, todo el documento.	1-33
A	US 2008299228 A1 (HARRIS ALAN GERALD et al.) 04.12.2008, todo el documento.	1-33

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
06.04.2016

Examinador  
M. Á. García Coca

Página  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K38/18** (2006.01)

**A61P17/02** (2006.01)

**A61P17/14** (2006.01)

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

A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI y bases de datos de texto completo

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.04.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-33	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-33	<b>NO</b>

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

**Base de la Opinión.-**

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

**1. Documentos considerados.-**

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 5770228 A (EDWARDS MARTIN W et al.)	23.06.1998
D02	US 4717717 A (FINKENAUER AMY L)	05.01.1988
D03	US 2008299228 A1 (HARRIS ALAN GERALD et al.)	04.12.2008

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

El objeto de la invención, tal y como se recoge en las reivindicaciones 1-33, es una composición que contiene hidroxietilcelulosa, un conservante, un humectante y factor de crecimiento epidérmico (EGF) o plasma rico en plaquetas (reiv. 1-14). Es también objeto de la invención, un producto sanitario que comprende dicha composición (reiv. 15 y 16) y el uso tanto de la composición como del producto sanitario (reiv. 17 -21). Por último, es también objeto de la invención un kit que comprende la composición o el producto sanitario y su uso (reiv. 22-33).

**Novedad (art. 6.1 de la Ley 11/1986 de Patentes) y Actividad Inventiva (art. 8.1 de la Ley 11/1986 de Patentes).**

El documento D01 divulga composiciones terapéuticas del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en gel de hidroxietilcelulosa (HEC). Las composiciones contienen hidroxietilcelulosa en una concentración entre un 1 y un 5%, un conservante (metilparabeno) en una concentración de entre 0.05 y un 1% y etanol, glicerina o propanol en una concentración entre un 1 y un 10%. En este documento se indica que las composiciones descritas son útiles como medicamentos de administración tópica, para tratar distintos tipos de heridas y problemas dermatológicos, como úlceras cutáneas crónicas, heridas superficiales, laceraciones, abrasiones, heridas quirúrgicas y algunos tipos de quemaduras.

Aunque en el documento D01 no se indica con un ejemplo la composición exacta de la composición reivindicada en la presente solicitud, a partir de la información divulgada en la descripción de dicho documento es posible llegar a formular la misma composición de la invención. Un experto en la materia, teniendo en cuenta lo divulgado en el documento D01, sólo tendría que seleccionar la glicerina dentro del rango de concentraciones descrito en el dicho documento D01. Esta selección sólo puede considerarse que posee actividad inventiva si el compuesto seleccionado presenta efectos o propiedades inesperadas en relación al resto de los compuestos divulgados en el documento D01. Como no se han indicado dichos efectos o propiedades inesperadas, no se considera que el objeto de la invención sea inventivo. De esta forma, el objeto de la invención tal y como se recoge en las reivindicaciones 1-33 deriva del documento D01 de una forma inequívoca.

Por lo tanto, el objeto de la invención, tal y como se recoge en las reivindicaciones 1-33, aunque se considera nuevo en el sentido del art. 6.1 LP, no implica actividad inventiva en el sentido del art. 8.1 LP.