

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 531**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64 (2015.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/38 (2006.01)
A61K 36/87 (2006.01)
A61K 36/896 (2006.01)
A61K 36/886 (2006.01)
A61K 36/77 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013 E 13727989 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2841079**

54 Título: **Nuevas composiciones para el tratamiento de las úlceras crónicas**

30 Prioridad:

23.04.2012 IT RM20120174

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

18.05.2016

73 Titular/es:

**ABOCA S.P.A. SOCIETA' AGRICOLA (100.0%)
Frazione Aboca 20
52037 Sansepolcro (AR), IT**

72 Inventor/es:

**MERCATI, VALENTINO y
MAIDECCHI, ANNA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 570 531 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones para el tratamiento de las úlceras crónicas

- 5 La presente invención se relaciona con composiciones que comprenden sustancias de origen natural para su uso en el tratamiento o la prevención de la aparición o el agravamiento de las úlceras del pie diabético.

Estado de la técnica previa

- 10 La diabetes está ampliamente reconocida como una de las causas principales de muerte y discapacidad en todo el mundo. La diabetes tiene efectos negativos a corto y largo plazo. El control de los niveles de azúcar en sangre es el mejor tratamiento preventivo para reducir y retrasar los efectos negativos a largo plazo de la diabetes, pero esto no siempre es posible y, dependiendo de diversos factores, tales como la duración de un alto nivel de azúcar en sangre, la fisiología y la raza del paciente y la seriedad de la enfermedad, aparecerán efectos adversos a largo plazo.

- 15 Tres importantes efectos adversos a largo plazo son la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. La retinopatía afecta a la retina y causa pérdida de visión en los estadios finales de la enfermedad. La nefropatía afecta a los riñones y causa su funcionamiento defectuoso, mientras que la neuropatía causa pérdida de sensibilidad en los miembros, sobre todo en los pies. Como efecto secundario, la neuropatía de los nervios del pie causa la creación de heridas crónicas (úlceras), a menudo infectadas por bacterias y otras infecciones oportunistas. El tratamiento de estas heridas suele ser infructuoso y, a menudo, da lugar a la amputación parcial o total del pie.

- 20 Entre las personas con diabetes, el 15 % padecerá una úlcera en el pie en el transcurso de su vida, y alrededor del 14-24 % de las personas con una úlcera del pie requerirá amputación. Por lo tanto, no es sorprendente que la diabetes sea la principal causa no traumática de amputaciones de los miembros inferiores. A pesar de algunos esfuerzos para evitar la amputación en la última década, la incidencia de amputación de los miembros inferiores en personas con diabetes está en aumento.

- 25 De acuerdo con la clasificación de Wagner, se extrae una distinción entre cinco "estadios" o "tipos" de úlceras del pie diabético:

ESTADIO O TIPO I

- 35 Superficial, no infectada (piel, hipodermis)

ESTADIO O TIPO II

Profunda, no infectada (tendones, músculos, huesos)

- 40 ESTADIO O TIPO III

Profunda, infectada

ESTADIO O TIPO IV

- 45 Lesiones isquémicas (necrosis parcelar o gangrena del dedo)

ESTADIO O TIPO V

- 50 Gangrena extensa del pie (cirugía radical)

- Entre los métodos conocidos para el tratamiento de heridas crónicas tales como las úlceras diabéticas están la hidroterapia, el tratamiento con ultrasonido, la aplicación de hidrogeles liberadores de óxido nítrico y el oxígeno hiperbárico. Sin embargo, los tratamientos conocidos conllevan algunos inconvenientes. Algunos de ellos son muy costosos y, por lo tanto, no disponibles fácilmente, otros tienen pautas de dosificación que son muy dolorosas para el paciente. Muy a menudo, los tratamientos conocidos no son suficientemente eficaces, ya que las heridas (úlceras) crónicas se caracterizan por un alto índice de recidiva.

- 60 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones para el tratamiento y la prevención de las úlceras crónicas, en particular, evitar la formación de úlceras del pie diabético, que son eficaces (es decir, con un riesgo mínimo de recidiva) y fáciles de administrar.

Sumario de la invención

- 65 Fue sorprendente descubrir que la aplicación tópica de composiciones que comprenden cera de abejas, un extracto de hipérico, un extracto de vid roja, un extracto de castaño de Indias, un extracto de centella, un extracto de rusco,

un extracto de aloe son una cura eficaz en el tratamiento para prevenir la aparición o el agravamiento de las úlceras (o llagas) del pie diabético. Se demostró que la selección de los componentes era absolutamente atóxica y bien tolerada, y permitió hacer una composición que presentó una combinación de efectos curativos y emolientes, con eficacia probada en la curación y prevención de heridas crónicas, como, p. ej., úlceras del pie diabético.

5 Por lo tanto, el objeto de la presente invención son composiciones que comprenden cera de abejas, un extracto de hipérico, un extracto de vid roja, un extracto de castaño de Indias, un extracto de centella, un extracto de rusco, un extracto de aloe para su uso en el tratamiento o prevención de la aparición o el agravamiento de las úlceras del pie diabético. Aún más ventajas, así como las características y los modos de empleo de la presente invención, se harán
10 evidentes en la siguiente descripción detallada de algunas realizaciones preferidas de la misma, dadas a modo de ejemplo y no para fines limitantes. Se hará referencia a las figuras de los dibujos anexos.

Descripción detallada de las figuras

15 Fig. 1. En la figura 1 se publica la foto del pie diabético de un paciente diabético, de 73 años de edad, cuyo grado de gravedad de los estados que predisponen a las úlceras de acuerdo con el esquema de evaluación publicado en el ejemplo 2 fue de 1, es decir, piel muy seca con fisuras abiertas al nivel del talón.

Fig. 2. En la figura 1 se publica la foto del mismo pie diabético de la figura 1 después del tratamiento con la composición de la presente invención, el grado de gravedad de la anomalía cutánea asignado después del
20 tratamiento de acuerdo con el esquema de evaluación publicado en el ejemplo 2 fue de 3 (por lo tanto, una mejoría de +2), es decir, piel muy seca sin fisuras.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de heridas crónicas, como, p. ej., úlceras del pie diabético.

Gracias a sus efectos protectores, emolientes y curativos, se ha demostrado que dicha composición es particularmente eficaz en la curación, la prevención y el retraso en la evolución de dichas úlceras crónicas hacia
30 estadios más graves.

La composición también ejerce sobre la zona afectada un efecto de barrera que permite preservar la integridad de la película hidrolipídica de la piel, causando de forma indirecta los siguientes efectos:

- 35 - acción hidratante/emoliente
- acción lenitiva, antiinflamatoria
- acción de mejoría de la microcirculación

El efecto de barrera de la composición de la invención permite también que los otros componentes de la
40 composición permanezcan adheridos durante más tiempo en contacto con la piel irritada, evitando un arrastre rápido de los mismos por fluidos biológicos (supuraciones, sudor), y por lo tanto, permite que la composición lleve a cabo su efecto durante más tiempo y de forma óptima.

En una realización de la invención, la composición descrita en el presente documento es eficaz en el tratamiento de
45 las úlceras del pie diabético de tipo I, promoviendo una regresión desde dicho estadio, o retrasando la evolución o, en relación con las úlceras de tipo I, evitando la evolución desde úlceras de tipo I a úlceras de tipo II.

Los componentes esenciales de la composición, es decir, los principios activos utilizados, son cera de abejas, un
50 extracto de hipérico, un extracto de vid roja, un extracto de castaño de Indias, un extracto de centella, un extracto de rusco, un extracto de aloe, a los que pueden añadirse otros componentes tal como se describe más adelante.

Extracto de vid roja; la especie *Vitis vinifera* comprende un número muy grande de diferentes especies de vides; algunas de éstas, debido a la peculiar tonalidad de su hoja, se definen como "vid roja". Para preparar un extracto de
55 vid roja de acuerdo con la presente invención, pueden utilizarse materiales vegetales procedentes de la hoja. El extracto puede prepararse a partir de al menos una de las varias variedades que pertenecen a la especie *Vitis vinifera* que se clasifican dentro de la definición de vid roja. Por lo tanto, se entiende que, en la presente descripción, tiene que considerarse que la expresión "vid roja" o "vid" indica cualquiera de las muchas variedades de plantas que pertenecen a la especie *Vitis vinifera* definida comúnmente como "vid roja".

60 El extracto de las hojas de vid roja contenido en la composición podría oscilar desde el 0,01 % al 2 % del peso total de la composición, como p.ej. en una cantidad que oscila entre el 0,05 % y el 0,2 % del peso total de la composición. El extracto usado en la composición podría ser, p. ej., un extracto liofilizado (deshidratado por congelación), un extracto fluido, un extracto glicérico, un extracto glicólico,

65 Extracto de castaño de Indias (o *Aesculus hippocastanum*). El extracto de castaño de Indias podría usarse, p. ej., en forma de extracto seco de semillas. El extracto de castaño de Indias contenido en la composición podría oscilar

desde el 0,01 % al 10 % del peso total de la composición, y preferentemente en una cantidad que oscila entre el 0,2 % y el 1 % del peso total de la composición.

La cera de abejas está compuesta principalmente por miricina (palmitato de miricilo y alcohol miricílico), ácido cerótico y ésteres del mismo, y parafinas de alto contenido en carbono, obtenidos de la miel mediante centrifugación, usada como emoliente, emulsionante y filmógena en formulaciones cosméticas. El contenido de cera de abejas en la composición podría oscilar desde el 0,01 % al 7 % del peso total de la composición, y preferentemente en una cantidad comprendida entre el 0,2 % y el 5 % del peso total de la composición. Podría usarse cera amarilla de panal de *Apis mellifera*.

El extracto de hipérico podría ser un extracto hipérico perforado, también conocido como hierba de San Juan, es una especie perteneciente al género *Hypericum*, contiene un gran número de clases diferentes de sustancias: derivados de naftodiantrona, hipericina, pseudohipericina e isohipericina, y derivados de florigucinol, como hiperforina. También contiene flavonoides, como hiperósido, rutina, quercetina, quercitrina e isoquercitrina, procianidinas, aceites esenciales y xantanos.

Para la preparación del extracto, se usaron sumidades floridas como materia prima.

Por supuesto, el extracto puede prepararse a partir de al menos una de las numerosas variedades pertenecientes a la especie *Hypericum perforatum* (hipérico perforado). Por lo tanto, se entiende que, en la presente descripción, la expresión "*Hypericum perforatum*" o "hipérico perforado", o "hipérico" debe interpretarse que indica cualquiera de las numerosas variedades de plantas pertenecientes a la especie *Hypericum perforatum*.

El extracto final podría prepararse, p. ej., en forma de extracto liofilizado deshidratado, suave, preferentemente como extracto oleoso de acuerdo con los métodos conocidos en el estado de la técnica. El hipérico, de acuerdo con la tradición, es un extracto oleoso obtenido mediante la maceración de sumidades floridas de hipérico fresco en aceite de girasol a la luz del sol. La exposición al sol permite que se transforme completamente la hipericina, y que aumente el contenido de flavonoides en la solución oleosa, ejerciendo dichos flavonoides una acción antioxidante y lenitiva. Los productos de degradación de la hipericina dan al aceite su color marrón rojizo, mientras que el compuesto químico hiperforina parece ser responsable de las propiedades protectoras del aceite.

Los extractos vegetales deshidratados podrían prepararse mediante la evaporación total del solvente a temperaturas inferiores a 50 °C, preferentemente inferiores a 0 °C de modo que no se alteren los principios activos.

El extracto de hipérico contenido en la composición podría oscilar desde el 3 % al 10 % del peso total de la composición, y preferentemente en una cantidad comprendida entre el 5 % y el 6 % del peso total de la composición.

En todos los casos en los que el uso de aceite vegetal se ha indicado anteriormente para preparar los extractos, dicho aceite también podría estar en forma de emulsión: aceite en agua, agua en aceite o también aceite en gel o gel en aceite.

Extracto de aloe. En las composiciones, podría usarse el extracto de cualquier planta del género *Aloe*; preferentemente, se usarán extractos de la planta aloe vera (o *Aloe barbadensis miller*). El gel de aloe está contenido en el parénquima de la hoja fresca de la planta de aloe vera. Mediante un proceso de deshidratación por atomización, se obtiene un producto con una concentración particularmente alta de polisacáridos (por término medio, 200 veces con respecto al gel extraído de la hoja). Los polisacáridos de aloe están constituidos de glucosa, manosa y monómeros de glucomanano.

El gel de aloe puede formar películas protectoras sobre los tejidos (tanto mucosos como cutáneos).

En un estudio *in vitro*, se demostró la capacidad de los componentes polisacáridos y flavonoides del gel de aloe de proteger al ácido linoleico de la peroxidación. La presencia de un extracto de aloe dentro de la pomada contribuye a ejercer el efecto de protección y de restauración de la integridad de la piel.

El extracto, como p. ej., el extracto seco del gel foliar, podría obtenerse a partir de hojas, tal como se conoce en el estado de la técnica. El extracto de aloe contenido en la composición podría oscilar desde el 0,01 % al 3 % del peso total de la composición, y preferentemente en una cantidad comprendida entre el 0,1 % y el 0,5 % del peso total de la composición.

El extracto de rusco contiene diversos compuestos, como sapogeninas (ruscogeninas), fitosteroles, ácidos grasos, azúcares simples y complejos, una pequeña cantidad de aceite esencial, taninos y flavonoides. El extracto de rusco utilizado podría ser, p. ej., en forma de un extracto liofilizado, un extracto fluido, un extracto glicérico, un extracto glicólico. Estudios específicos realizados por los inventores destacaron la presencia, en el extracto de rusco deshidratado por congelación, de polisacáridos que tenían un alto peso molecular (>25000 Daltons) en una buena concentración. Estos actúan de forma sinérgica con los de aloe, potenciando sus capacidades para formar una película protectora.

El extracto de rusco contenido en la composición podría oscilar desde el 0,01 % al 5 % del peso total de la composición, y preferentemente en una cantidad comprendida entre el 0,5 % y el 1,2 % del peso total de la composición.

5 Extracto de centella En las composiciones, podría usarse el extracto de cualquier planta del género *Centella*; preferentemente, se usarán extractos liofilizados obtenidos de hojas de *Centella asiatica*. El extracto de centella contenido en la composición podría oscilar desde el 0,01 % al 5 % del peso total de la composición, y preferentemente en una cantidad comprendida entre el 0,1 % y el 1 % del peso total de la composición.

10 Las composiciones de la presente invención podrían comprender además otros componentes vegetales con efectos beneficiosos, como, p. ej., aceites que tienen un efecto hidratante indirecto, como p. ej., aceite de jojoba o similares.

15 Aceite de jojoba. El aceite de jojoba es una "cera líquida" similar al aceite producida a partir de la semilla de la planta de jojoba (o *Simmondsia chinensis*), obtenida mediante un proceso de presión en frío de semillas frescas. Está compuesto esencialmente de una mezcla de ésteres de ácidos grasos de cadena larga (C40 y C44) con alcoholes grasos y sin moléculas de glicerol. Es muy estable, no se oxida y no se enrancia, ni siquiera después de tratamientos térmicos repetidos. El aceite de jojoba restaura la barrera lipídica cutánea, asegurando un efecto emoliente no oclusivo y un efecto hidratante indirecto muy buenos. Se absorbe fácilmente por la piel, porque está formado de moléculas pequeñas que tienen una estructura lineal con una polaridad relativamente alta y porque tiene una alta afinidad por el sebo, gracias a la presencia de ácidos grasos similares a los que están presentes en la película lipídica. El aceite constituye alrededor del 50 % en peso de las semillas de jojoba y puede extraerse de la semilla de acuerdo con técnicas de extracción de aceite a partir de la semilla, conocidas en el estado de la técnica.

20 El aceite de jojoba contenido en la composición podría oscilar desde el 2 % al 12 % del peso total de la composición, y preferentemente en una cantidad comprendida entre el 6 % y el 8 % del peso total de la composición.

25 Las composiciones también podrían comprender uno o más agentes perfumantes y/o colorantes, como, por ejemplo, aceites esenciales seleccionados de entre: aceite esencial de lavanda, aceite esencial de melaleuca, aceite esencial de menta, limón, palo de rosa, ciprés, La adición de estos agentes confiere a las composiciones la ventaja adicional de perfumar la zona afectada por la herida (úlceras) y/o colear la composición.

Por supuesto, están comprendidos también los números decimales entre cada entero de los intervalos indicados anteriormente en la presente descripción.

35 La composición puede estar en forma de gel, pomada, crema, bálsamo, espuma, polvos, emulsión aceite en agua, emulsión agua en aceite, emulsión aceite en gel o emulsión gel en aceite, o cualquier otra composición adecuada para la administración tópica. Una emulsión de "aceite en agua" se define como una emulsión en la cual la fase dispersante es de tipo acuoso y la fase dispersa es de tipo oleoso, mientras que lo contrario se denomina emulsión de agua en aceite.

40 La composición podría contener además uno o más de entre vehículos, diluyentes, excipientes, emulsionantes, emolientes, conservantes, factores de consistencia, ajustadores del pH, antioxidantes (como, p. ej., vitaminas, tocoferoles u otros antioxidantes conocidos en el campo), adecuados para la elaboración de formulaciones para uso tópico (farmacéuticas o dispositivos médicos) como, p. ej., o más glicerol, goma de xantano, sorbato potásico, silicato sódico, cetearilglucósido alcohol cetearílico, alcohol cetosteárico, aceite de ricino hidrogenado, monoestearatos de glicerol, carbonato de dicaprililo, ácido cítrico, ácido esteárico, dimeticona, trietanolamina, urea, oleato de glicerilo, carbómero.

45 Dichas composiciones podrían prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas por el técnico en el campo utilizando los compuestos descritos anteriormente, p. ej., mezclando los compuestos individuales directamente durante la preparación de la composición, o añadiendo a los vehículos y/o diluyentes y/o excipientes una mezcla de los compuestos preparados previamente.

50 La composición de acuerdo con la presente descripción podría elaborarse en forma de una composición farmacéutica o de un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las clases descritas en la Directiva de Dispositivos Médicos 93/42/EEC (que también comprende sustancias y no solo "dispositivos" en el sentido mecánico de la expresión), o en cualquier otra forma de acuerdo con las disposiciones reguladoras del país en el que se producirá dicha composición.

55 Cuando se elaboren en forma de una composición farmacéutica, los componentes utilizados, así como los excipientes, serán de un grado farmacéuticamente aceptable para el uso deseado (tópico, en este caso). Dicho grado podría utilizarse también para los componentes y excipientes para la preparación de las composiciones como dispositivo médico o de la composición comprendida en un dispositivo médico.

60 En una realización, el dispositivo médico podría ser un parche medicado, una gasa medicada o un apósito medicado para aplicar sobre el área afectada por la herida (úlceras). Mediante el término "medicado" en la presente descripción

se quiere decir que el parche, gasa o apósito comprende composiciones de acuerdo con la presente invención, p. ej., una gasa impregnada en un bálsamo, pomada o crema.

5 La presente descripción proporciona también un método para el tratamiento y prevención de heridas crónicas, en particular de úlceras del pie diabético, que comprende la administración tópica, a pacientes con esa necesidad, de cantidades eficaces de una composición tal como se describe en el presente documento,

10 De acuerdo con un ejemplo no limitante del método para el tratamiento descrito en el presente documento, la composición de acuerdo con la invención podría administrarse una o más veces al día, mediante aplicación local (tópica) sobre las partes que se van a tratar durante un período de tiempo de 3 a 6 semanas, o incluso más largo.

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES

15 De acuerdo con realizaciones no limitantes, la composición de la invención podría contener los componentes activos descritos anteriormente en porcentaje en peso como los que se publican más adelante; el resto de componentes serán reactivos adecuados para la elaboración de la forma final deseada, que podrían ser, p. ej., como: emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, emulsión de aceite en gel o emulsión de gel en aceite, emulsiones múltiples, pulverizaciones, y formulaciones anhidras (bálsamo, gel, pasta, crema, pomada). Alguno de estos agentes se publican de aquí en adelante como "ejemplos de posible realización", pero deben entenderse como sustituibles por otros agentes que tienen una actividad similar, usados comúnmente por el técnico en el campo, o por simples vehículos. Para ser más precisos, recordemos que los principios activos que han de estar presentes siempre en la composición de la invención son cera de abejas, un extracto de hipérico, un extracto de vid roja, un extracto de castaño de Indias, un extracto de centella, un extracto de rusco, un extracto de aloe, y dichos componentes son los esenciales también en los ejemplos de composición que se publican más adelante.

25 La abreviatura "el" significa "extracto liofilizado".

30 Los porcentajes publicados de aquí en adelante deben entenderse como porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición. Los restantes, c.s. hasta 100 %, estarán compuestos de excipientes adecuados, de los cuales, normalmente, la mayoría agua.

Ejemplo 1

Vid roja, el	0,05-4 %
Castaño de Indias, el	0,2-1 %
Centella, el	0,1-1 %
Rusco, el	0,2-1,2 %
Aloe, extracto seco	0,1-0,5 %
Cera de abejas,	0,2-1 %
Aceite de hipérico	5-6 %
Cetearilglucósido	2-6 %
Alcohol cetosteárico	0,5-10 %
Goma de xantano	0,01-1 %
Sorbato potásico	0,01-1 %
Alcohol bencílico	0,01-2 %
Carbonato de dicaprililo	0,5-10 %
Agua desionizada	20-70 %
Aceite de jojoba	6-8 %
Aceite esencial de menta	0,01-2 %

Ejemplo 2

35

Cera de abejas	0,1-1 %
Aceite de hipérico	6-8 %
Vid roja, el	0,05-2 %
Castaño de Indias, el	0,2-1 %
Centella, el	0,1-0,5 %
Rusco el	0,5-1,2 %
Aloe, extracto seco,	0,1-0,5 %
Aceite de jojoba	6-8 %
Menta, aceite esencial	0,2-0,6 %
Melaleuca, aceite esencial	0,2-0,6 %

40 La composición de acuerdo con la presente invención podría prepararse mezclando, mediante técnicas convencionales, los componentes activos de acuerdo con la descripción detallada y componentes adicionales como se indica anteriormente, y agentes apropiados adecuados para preparar composiciones para uso tópico, hasta (c.s.) el 100 % de la composición. Dichos agentes podrían ser, p. ej., vehículos, diluyentes, emulsionantes, emolientes,

conservantes, antioxidantes. No se necesitan protocolos de preparación específicos, ya que los protocolos convencionales son adecuados para elaborar la composición en cualquier forma indicada en la presente descripción.

5 En los ejemplos proporcionados anteriormente, como componentes adicionales (vehículos, diluyentes, emulsionantes, emolientes, conservantes, antioxidantes) a los principios activos indicados en el texto se utilizan: cetearilglucósido alcohol cetosteárico, goma de xantano, sorbato potásico, alcohol bencílico, carbonato de dicaprililo aceite de jojoba, aceite esencial de menta, agua desionizada, c.s. hasta el 100%, para el ejemplo 1, y aceite de jojoba, aceite esencial de menta, agua desionizada, c.s. hasta el 100%, para el ejemplo 2,

10 Es evidente que la composición de acuerdo con la invención podría comprender más vehículos, diluyentes, emulsionantes, emolientes, conservantes, antioxidantes adecuados para la formulación, que estarán constituidos en su mayoría por agua, como p. ej., agua desionizada y/o agua desmineralizada, opcionalmente esterilizada, y uno o más de entre alcohol cetearílico, cetearilglucósido monoestearato de glicerilo, alcohol behenílico, estearoil glutamato
15 sódico, alcohol cetosteárico, carbonato de caprililo, triglicérido caprílico/cáprico, tocoferoles, deshidroacetato sódico, ácido cítrico, glicerol, goma de xantano, sorbato potásico, silicato sódico, alcohol bencílico.

Preferentemente, el agua constituirá del 50 al 60 % en peso de la composición. De aquí en adelante, se proporcionan ejemplos, preparación y resultados experimentales obtenidos con la composición, descritos en el
20 presente documento.

Los ejemplos de preparación no son limitantes de la presente descripción pero sirven para ejemplificar algunas de las posibles realizaciones de la misma.

25 EJEMPLOS Y RESULTADOS EXPERIMENTALES

Ejemplo 1-Preparación del bálsamo del ejemplo de composición 1

30 En un recipiente de tamaño adecuado, la fase lipófila que consiste en los aceites, los emulsionantes, los factores de consistencia y los agentes activos liposolubles se llevó a una temperatura de 70-75 °C, con agitación.

En un recipiente de tamaño adecuado, la fase hidrófila que consiste en el agua, los aditivos reológicos y los agentes activos hidrosolubles, se llevó a una temperatura de 70-75 °C, con agitación.

35 Al alcanzar la temperatura, las dos fases se unieron al vacío y en agitación. El total se enfrió y los componentes termolábiles, como p. ej., conservantes y aceites esenciales, se añadieron, siempre con la agitación adecuada.

Ejemplo 2 Estudios relacionados con la administración del bálsamo del ejemplo de composición 1 en pacientes afectados de pie diabético

40 ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

Se reclutaron 38 pacientes informadas con úlceras del pie diabético. Para cada paciente, se produjo documentación fotográfica de las zonas cutáneas del pie afectadas por úlceras antes del tratamiento, y se asignó un valor basado en la gravedad de la úlcera, de acuerdo con el esquema de evaluación publicado de aquí en adelante:

- 45
- 1) muy seca, con fisuras abiertas al nivel del talón
 - 2) muy seca, con fisuras cerradas del talón
 - 3) muy seca, sin fisuras
 - 4) moderadamente seca
 - 50 5) sana, pero con zonas de sequedad leve en las zonas de presión
 - 6) sana e hidratada

Parece que la característica que prevalece en los estados del pie diabético es la deshidratación de la piel, una característica presente en todos los estados de 1 a 5.

55 Los pacientes se dividieron después en dos grupos homogéneos, cada uno formado por 19 pacientes. El primer grupo se trató durante un mes con la composición de la invención. El segundo grupo se trató durante el mismo período con una composición disponible comercialmente que tenía una acción "de barrera" y protectora, que contenía extracto oleoso de hipérico y aceite de jojoba y gel foliar de aloe vera. Al final del tratamiento, las zonas afectadas del pie se fotografiaron de nuevo, y se reasignaron los valores de acuerdo con el mismo esquema de
60 evaluación. De aquí en adelante, se publican los resultados obtenidos al final del tratamiento.

Los valores de la evaluación de cada paciente perteneciente al grupo se añadieron antes del tratamiento, y este total se verificó con la suma de los valores de evaluación de cada paciente perteneciente a un grupo después del
65 tratamiento, a fin de obtener datos globales del patrón del estado de la piel del pie en el grupo examinado.

Resultados obtenidos con la composición de la invención

PACIENTES EXAMINADOS: 19

VALOR NUMÉRICO TOTAL AL INICIO: 45 (promedio del estado: 2,36)

VALOR NUMÉRICO FINAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO: 91

5 INCREMENTO: +46

Por lo tanto, un "valor promedio del estado del pie" de alrededor de 2,36 se transformó en un valor promedio del estado de 4,78.

Resultados obtenidos con la composición que tenía un efecto de barrera/protector

10 PACIENTES EXAMINADOS: 19

VALOR NUMÉRICO TOTAL AL INICIO: 48

VALOR NUMÉRICO FINAL: 61

INCREMENTO: +13

15 Por lo tanto, un "valor promedio del estado del pie" de alrededor de 2,5 se transformó en un valor promedio del estado de 3,2.

Parece evidente que el grupo tratado con la composición de la invención tiene una mejoría alrededor de 3 veces mayor que el grupo tratado con el compuesto comercial, a pesar de compartir dicho compuesto algunos principios activos con la composición descrita en el presente documento. Evidentemente, la presencia de la combinación de principios activos seleccionados por los inventores representa una clara mejoría con respecto al estado de la técnica.

20 3. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL EFECTO DE BARRERA

25 Tal como se explica en la parte introductoria de la solicitud, se demostró que la composición de la invención era absolutamente atóxica y bien tolerada, y permitió hacer una composición que presentó una combinación de efectos curativos y emolientes, que se demostró que era eficaz en la curación y prevención de heridas crónicas, tales como, p. ej., úlceras del pie diabético. Su efecto de barrera permite preservar la integridad de la película hidrolipídica ejerciendo una acción protectora, que también permite que los otros componentes de la composición permanezcan adheridos durante más tiempo en contacto con la piel irritada, evitando un arrastre rápido de los mismos por fluidos biológicos (supuraciones, sudor), permitiendo así que la composición lleve a cabo su efecto durante más tiempo y de forma óptima.

35 Después, se evaluó el efecto de barrera de la composición tal como se reivindica en la reivindicación 1 y como se ejemplifica en los ejemplos de composición 1 y 2, y que, por lo tanto, comprende como principios activos cera de abejas, un extracto de hipérico, un extracto de vid roja, un extracto de castaño de Indias, un extracto de centella, un extracto de rusco, un extracto de aloe, y, en paralelo, el efecto de la composición desprovista de cada uno de sus componentes.

40 Los datos publicados más adelante demuestran cómo la combinación de los componentes seleccionados por los inventores lleva a cabo un efecto de barrera muy alto con respecto a la composición carente de cualquiera de los componentes.

45 Los análisis de evaluación se llevaron a cabo de la forma siguiente, mediante un método desarrollado para estimular *in vitro* la acción protectora de sustancias y formulaciones que, aplicadas sobre la piel y mucosas *in vivo*, forman una película "aislante" contra los agentes ambientales.

50 El diseño explota el principio debido al cual las células sometidas a contacto con un agente inflamatorio producen y segregan mediadores proinflamatorios (citocinas) en el entorno extracelular en una cantidad que se correlaciona con el grado de inflamación causado. Cuanto mayor es la cantidad de agente inflamatorio que alcanza las células, mayor es la cantidad de citocinas liberada.

El diseño proporciona el establecimiento de dos cámaras, separadas físicamente por una membrana semipermeable que permite el tránsito de solutos suficientemente pequeños.

55 En la cámara inferior, constituida por un hueco que contiene placas de cultivo celular, se cultivan células HuDe (número BS PRC 41, adquiridas del Instituto Zooprofiláctico de Brescia), mientras que en la cámara superior, compuesta de un inserto para cultivos celulares complejos (transpocillos), aloja el agente inflamatorio.

60 Sobre la superficie de la membrana semipermeable del inserto que separa las dos cámaras, antes de la entrada del agente inflamatorio en la cámara superior, se dispone en capas una película delgada de la muestra de análisis a fin de evaluar cualquier efecto de barrera (EB) de la misma frente al tránsito libre del agente inflamatorio.

65 Dependiendo de las capacidades aislantes de la muestra, se obtendrá un descenso en la migración del agente inflamatorio desde la cámara superior y, por consiguiente, una menor estimulación de las células hacia la producción de citocinas. El grado de la reacción inflamatoria se evalúa a través de la dosificación semicuantitativa de las citocinas liberadas en el medio de cultivo de la cámara inferior, en particular, de interleucina 6 (IL-6).

Como control se usa un experimento análogo en el que no se dispone ninguna muestra en capas sobre la membrana, permitiendo así la determinación del efecto del agente inflamatorio sin ninguna barrera aparte de la membrana semipermeable.

5 Además, se utiliza un control interno en el que las células en cultivo se pretratan con la sustancia apta para inducir la liberación del marcador, y la muestra se coloca sobre la membrana semipermeable en ausencia de dicha sustancia, después se llevan a cabo una o más determinaciones de la cantidad de marcador en el medio de cultivo de dicho control interno. En el control interno, por lo tanto, primero se estimulan las células con la sustancia inductora y después se verifica si la muestra, que posiblemente está cruzando la membrana y pasando dentro de las células atraída por el medio superior, tiene algún efecto de reducción de la liberación de marcador no relacionada con el efecto de barrera. Por ejemplo, Cuando se usa un agente inflamatorio como sustancia inductora el control interno permite comprender si el descenso en la concentración de citocinas en el medio de cultivo se debe al efecto de barrera, o si la muestra que posiblemente está pasando dentro de las células atraída por el medio superior tiene algún efecto sobre la reducción de la respuesta inflamatoria independientemente del efecto de barrera.

15 El efecto de barrera (EB) se expresa como porcentaje de reducción de la liberación de IL-6, y se obtiene por comparación con el control positivo en el que las dos cámaras están separadas por el mismo tipo de membrana semipermeable sin la barrera creada por la muestra.

20 4.1 PREPARACIÓN DEL CULTIVO CELULAR:

Para cada muestra analizada, se sembraron células de la línea HuDe en los pocillos de una placa de cultivo celular, uno para el análisis de la barrera (AB) y otro para el control interno a la densidad de 40.000 células/ml en medio MEM completado con suero bovino (SBF) al 10 %; 1 ml de suspensión celular por pocillo.

25 Las células se trataron con MUESTRA (M), con el CONTROL POSITIVO (C+) (agente inflamatorio sin muestra), y con el CONTROL NEGATIVO (C-) (medio solamente). Cada análisis se llevó a cabo por triplicado.

30 Las placas se incubaron a 37 °C toda la noche (22-24 horas).

4.2 PREPARACIÓN DE INSERTOS DE CULTIVO CELULAR COMPLEJO

35 Los insertos de cultivo celular complejo (Cell Culture Inserts (Becton Dickinson)) se colocaron en otras placas, y sobre cada una de ellas se dispensó una cantidad fija de colágeno de 0.1 mg/ml. Las placas se incubaron a 37 °C toda la noche (22-24 horas).

DÍA 2

40 4.3 COMPROBACIÓN DE LA CONFLUENCIA, ESTADO Y NIVEL CELULAR

A fin de proseguir con el análisis, se necesitó una confluencia ≥ 95 %.

4.4 SECADO DE LA CAPA DE COLÁGENO

45 El colágeno se retira de las dos placas (AB y CI) con el inserto, y los insertos se dejan bajo una campana de flujo durante el tiempo necesario para que se sequen completamente (10-15 minutos).

4.5 ANÁLISIS DE LA BARRERA (AB)

50 Los pasos descritos de aquí en adelante se realizan en la placa de cultivo para el AB.

Preparación de la capa de muestra en el AB

55 Sobre la membrana semipermeable de la muestra, se inocularon 100 ml de una composición a base de alginato al 0,5 % y se dejó estratificar durante 20 min, mientras que no se añadió nada en los insertos de C + y C-. Cuando pasaron los 20 min, se eliminó el exceso de muestra y se realizó un lavado de la membrana con PBS de acuerdo con los modos especificados por el protocolo.

60 Adición de LPS (agente inflamatorio) a los insertos de AB

Una vez que se secaron las capas de muestra, se inocularon 300 ml de LPS (lipopolisacárido de membrana) en los primeros tres insertos de CAM y en los tres de C+ a una concentración de 1 mg/ml, mientras que en los tres restantes de C- se añadieron 300 de MEM con SBF al 5 %. Los insertos se insertaron en los respectivos pocillos, incubándose las células y placas durante 1 h a 37 °C y en atmósfera enriquecida con CO₂ al 5 % durante toda la noche (22-24 horas).

65

Una vez pasada 1 h de incubación, los insertos se retiraron y se eliminaron y las placas se volvieron a poner a incubar durante toda la noche (22-24 horas).

4.6 ANÁLISIS DEL CONTROL INTERNO (CI):

5

El análisis del control interno se realizó de forma simultánea con el AB.

Exposición de las células de CI a LPS:

10 Una vez secos, se inocularon 300 ml de solución de LPS en los primeros seis insertos del CI, tres para la muestra para analizar, CAM, y tres para el C+, mientras que en los tres restantes de C- se añadieron 300 de medio.

Los insertos con LPS y MEM se insertaron después en los pocillos con las células del CI, y el total se guardó en incubación durante 1 h.

15

Eliminación de LPS y secado de las membranas del CI

Una vez pasada 1 h de incubación, Los insertos se retiraron de los pocillos con células y se transfirieron a la placa vacía, mientras que la placa con células se guardó en el incubador.

20

La solución de LPS aún presente se eliminó de los insertos, estos se sometieron a un lavado rápido con el agua ultrapura estéril y se dejaron secar.

Preparación de una capa de muestra en el CI:

25

Sobre la membrana semipermeable de los tres insertos parra la muestra, se inocularon 100 ml de una composición a base de alginato al 0,5 % y se dejó estratificar durante 20 minutos, mientras que no se añadió nada en los insertos de C + y C-. Una vez pasados 20 minutos, se retiró el exceso de muestra y se llevó a cabo un lavado de la membrana con PBS de acuerdo con los modos especificados por el protocolo.

30

Adición de LPS a los insertos de CI

Una vez listos los insertos con las muestras, se añadieron 300 ml de medio a todos los insertos (CAM, C+ C-). Los insertos se insertaron en los respectivos pocillos con células, y las placas se pusieron a incubar durante 1 h a 37 °C.

35

Una vez pasada 1 h de incubación, los insertos se retiraron y se eliminaron y las placas se volvieron a poner a incubar durante toda la noche (22-24 horas).

DÍA 3

40

RECOGIDA DEL SOBRENADANTE Y ANÁLISIS INMUNOENZIMÁTICOS

Una vez pasadas 22-24 h, se recogieron los sobrenadantes de las placas de AB y CI para llevar a cabo el análisis de ELISA y la dosificación semicuantitativa de IL-6.

45

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE BARRERA (EB)

El EB de una sustancia o compuesto se expresa como *% de reducción de la liberación de citocina IL-6* por las células expuestas a LPS en las que se analizó la muestra, en relación con el control positivo (C+) en el que las células se expusieron solamente a LPS.

50

$$EB = \% \text{ de reducción de liberación de citocina IL-6} = 100 - \left[\frac{\text{pg}/\mu\text{l citocinas liberadas de la muestra}}{\text{pg}/\mu\text{l citocinas liberadas del C}} \times 100 \right]$$

55 La tabla 1 publicada más adelante muestra las diversas formulaciones de las composiciones analizadas, en las que A es la formulación de acuerdo con la reivindicación 1, ejemplo de composición 1 (se obtuvieron datos comparables con el ejemplo de formulación 2), mientras que las composiciones A1 a A9 corresponden a la formulación A desprovista, cada vez de un principio activo que se sustituye por agua.

- 60 A1=A-cera de abejas
 A2=A-hipérico
 A3=A-vid roja
 A4=A-castaño de Indias
 A5=A-Centella asiatica
 65 A6=A-rusco
 A7=A-aloe

Tabla 1

% DE PRINCIPIOS ACTIVOS	FÓRMULA A	FÓRMULA A1	FÓRMULA A2	FÓRMULA A3	FÓRMULA A4	FÓRMULA A5	FÓRMULA A6	FÓRMULA A7
CERA ORGÁNICA DE ABEJAS	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ACEITE DE HIPÉRICO	7	7	0	7	7	7	7	7
VID ROJA, EL	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	0,1
CASTAÑO DE INDIAS, EL	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5
CENTELLA, EL	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0,2	0,2
RUSCO, EL	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0	0,8
ALOE, EXTRACTO SECO	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0
ACEITE DE JOJOBA	7	7	7	7	7	7	7	7
MENTA, ACEITE ESENCIAL	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
MELALEUCA, ACEITE ESENCIAL	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
% DE EXCIPIENTES	26,1	26,1	26,1	26,1	26,1	26,1	26,1	26,1
Ácido cítrico, alcohol bencílico, carbonato de dicaprililo, alcohol cetarílico, cetearilglucósido, estearato de glicerilo, estearoilglutamato, triglicéridos caprílico/cápricos, aceite de semillas de <i>Heliantus annuus</i> , tocoferol, deshidroacetato sódico, glicerol, goma de xantano, sorbato potásico, silicato sódico								
AGUA DESIONIZADA	C.S. HASTA 100	C.S. HASTA 100	C.S. HASTA 100	C.S. HASTA 100	C.S. HASTA 100	C.S. HASTA 100	C.S. HASTA 100	C.S. HASTA 100

Los datos obtenidos, publicados en la tabla 2 más adelante, muestran cómo todas las muestras analizadas (es decir, la composición tal como se reivindica en la reivindicación 1 desprovista de un componente) demuestran tener un efecto de barrera de forma más o menos marcada.

- 5 Los resultados destacan, en particular, que el efecto de barrera más eficaz, con mucho (inhibición de la liberación de citocina IL-6 igual a 82 %), se observa con la composición de la invención, en comparación con todas las demás formulaciones en las que está ausente uno de los componentes de la formulación completa.

Tabla 2

EFEECTO NETO DE BARRERA	% INHIBICIÓN DE LIBERACIÓN DE CITOCINA IL-6
1) Composición A (composición reivindicada)	82
2) Composición A1 (composición A sin cera de abejas orgánica)	46
3) Composición A2 (composición sin aceite de hipérico)	36
4) Composición A3 (composición sin EL de vid roja)	64
5) Composición A4 (composición A sin EL de castaño de Indias)	33
6) Composición A5 (composición A sin EL de centella)	65
7) Composición A6 (composición A sin EL de rusco)	57
8) Composición A7 (composición A sin extracto seco de aloe)	20

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende cera de abejas, un extracto de hipérico, un extracto de vid roja, un extracto de castaño de Indias, un extracto de centella, un extracto de rusco, un extracto de aloe para su uso en el tratamiento o prevención de la aparición o el agravamiento de las úlceras del pie diabético.
- 10 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas úlceras del pie diabético son úlceras del pie diabético del primer grado.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además aceite de jojoba.
- 15 4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, que comprende además uno o más agentes perfumantes y/o colorantes.
- 20 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dichos uno o más agentes perfumantes se seleccionan de aceites esenciales seleccionados entre: aceite esencial de lavanda, aceite esencial de melaleuca, aceite esencial de menta.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, en la que dicho extracto de *Centella asiatica* es un extracto oleoso de hojas.
- 25 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, en la que dicho extracto de hipérico es un extracto oleoso de flores y/u hojas y/o tallos.
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 3 a la 7, en la que dicho aceite de jojoba es aceite de semillas.
- 30 9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, en la que dicha cera de abejas es cera amarilla de panal de *Apis mellifera*.
10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9, en forma de gel, pomada, crema, bálsamo, espuma, polvos, pulverización, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, emulsión de aceite en gel, emulsión de gel en aceite, suspensión.
- 35 11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, en la que dicho extracto de hipérico está comprendido a una concentración en peso de la composición del 3 al 10 %.
- 40 12. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, en la que dicho extracto de *Centella asiatica* está comprendido a una concentración en peso de la composición del 0,01 al 2 %.
13. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 3 a la 12, en la que dicho extracto de jojoba está comprendido a una concentración en peso de la composición del 2 al 12 %.
- 45 14. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, en la que dicho extracto de cera de abejas está comprendido a una concentración en peso de la composición del 0,1 al 3 %.
- 50 15. Un dispositivo médico que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14.
16. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 15 en forma de parche medicado, gasa medicada, apósito medicado.

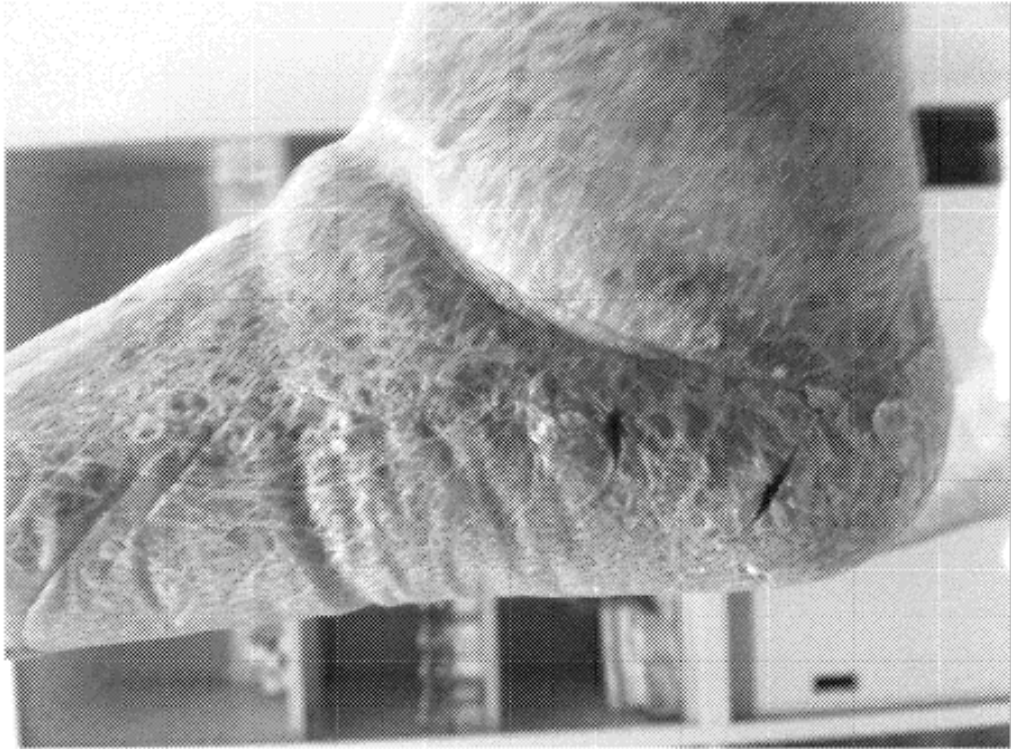


FIG.1



FIG.2