

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 351**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 36/30 (2006.01)
A61K 36/328 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2014 E 14003947 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2896395**

54 Título: **Formulación para tratamiento tópico de heridas**

30 Prioridad:

20.01.2014 TR 201400655
14.05.2014 EP 14168228

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2017

73 Titular/es:

KILIC, AHMET (100.0%)
Lammer Busch 76
38116 Braunschweig, DE

72 Inventor/es:

KILIC, AHMET y
CICEK, HASAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 611 351 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

Formulación para tratamiento tópico de heridas

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere particularmente a formulaciones en gel y disolución que contienen polihexametileno biguanida (PHMB), agua purificada y copolímeros tri-bloque de polietilénóxido y polipropilénóxido, que se usan para el tratamiento de heridas.

Técnica anterior

Tratamiento de heridas

10 La integridad de las estructuras que forman la piel y la mucosa se deteriora debido a varias razones. Una herida es una lesión que se da como resultado de una interrupción del daño de la integridad tisular del cuerpo debido a un trauma externo. Los defectos del tejido blando o heridas abiertas pueden resultar de una variedad de sucesos que incluyen, aunque no están limitados a trauma, quemaduras, úlceras diabéticas, infecciones graves, tales como fascitis necrotizante, enfermedad de estasis venosa y úlceras de presión. Los microorganismos están presentes en todo tipo de heridas, aunque el número, virulencia, especies y mezcla pueden variar.

15 Hoy, se usan varias disoluciones y geles aplicados de forma tópica para la desinfección a través de la limpieza de heridas y superficies corporales. Las formulaciones usadas en la técnica anterior contienen polihexametileno biguanida (PHMB) y excipientes tales como agentes de superficie activa y/o agentes gelificantes. Sin embargo, dichos componentes antisépticos contribuyen al curado de las heridas solo limpiando y protegiendo la herida de los microorganismos patógenos.

20 De aquí en adelante la polihexametileno biguanida se denomina como PHMB.

25 La efectividad de los productos existentes está limpiando las capas en la superficie de la herida particularmente en las heridas crónicas y asegurando la antisepsia de la herida. La superficie de la herida contiene capas tales como exudado de la herida, capas de fibrina escindidas y espesadas, tejido necrótico y restos celulares, etc. Dichas capas proporcionan un medio adecuado para que los microorganismos patógenos infecten la herida. Incluso en la ausencia de microorganismos infecciosos, la eliminación de las capas en la superficie de la herida y la limpieza y desinfección de la herida es un factor extremadamente importante para acelerar el proceso de recuperación.

30 En las mezclas usadas para el tratamiento de la herida en la técnica anterior, PHMB es un compuesto adecuado como una sustancia microbicida con buena tolerancia tisular. Los productos de tratamiento de heridas que contienen PHMB y un agente de superficie activa en formulaciones líquidas o en gel están presentes [1, 2]. Sin embargo, estos productos producirían casos tales como fallo al asegurar la protección satisfactoria, al limpiar las heridas de sustancias nocivas, a aliviar el dolor, a acelerar la reproducción celular y la regeneración celular, incompatibilidad con tratamientos de soporte, e incapacidad para proporcionar suficiente humedad [3].

35 Se observa que los ingredientes activos o excipientes de orígenes totalmente sintéticos se usan en el tratamiento de heridas. Tomando en consideración el hecho de que las heridas agudas o crónicas serían una enfermedad sistémica, por tanto, la absorción de otra sustancia sintética plantearía un riesgo extra para el paciente. La povidona-yodo sería un buen ejemplo para dicho tema. La povidona-yodo se usa como un agente farmacéutico antimicrobiano y antiviral frente a microorganismos afectados por yodo. Se absorbe rápidamente por el tejido y contiene yodo en un índice que alteraría los ensayos de función tiroidea. Otro ejemplo para este tema es el gluconato de clorhexidina. El gluconato de clorhexidina se absorbe también rápidamente por los tejidos y afecta a todas las células sin ninguna discriminación. Además, se acumula en los hígados y afectaría a las funciones hepáticas. Dichas formulaciones con contenido sintético afectan a las funciones corporales y llevarían a problemas que tienen un impacto negativo en la salud humana.

Formulaciones con PHMB

45 Una de las patentes en la bibliografía que se refiere a este tema es la patente EP1404311 B1 [1]. La solicitud titulada "Wound treatment agent" se formula para el uso como un gel de lavado o ducha, como un gel de humectación o como una cubierta húmeda de heridas, como un gel disolvente para disolver incrustaciones o costras de las superficies corporales o heridas o para eliminar vendajes y para cambiar los vendajes húmedos. Dicha formulación contiene PHMB, mínimo un tensioactivo derivado de ácido graso no ramificado e hidroxietilcelulosa. Sin embargo, la solicitud no contiene ningún compuesto que acelere la reproducción celular, la regeneración celular; proporcione efectos anti-inflamatorios, o mejore la formación de colágeno en la herida. Dicho ingrediente no tiene ninguna contribución directa al proceso de curado de la herida pero puede tener contribución indirecta para proteger y limpiar la herida. Además, el documento EP1404311 B1 enseña los efectos sinérgicos de la polihexanida y tensioactivos anfóteros tipo betaina en el tratamiento de heridas [1]. Sin embargo, una reciente publicación mostró que el uso de dicha formulación puede tener un efecto negativo en el tratamiento adicional de heridas [3].

El documento DE 100 12 026 B4 describe un gel que contiene PHMB, glicerina e hidroxietilcelulosa. Se ha reconocido que la PHMB tiene actividad microbica además de actividad conservadora distintiva. Una actividad citotóxica, como por ejemplo se conoce para la clorhexidina no se observó. Sin embargo esta formulación no incluye un agente de superficie activa, que es importante para una formulación que se reivindica para usarse como un gel de lavado o de ducha, como un gel humectante o como una cubierta húmeda para heridas, como un gel disolvente para disolver incrustaciones o costras de las superficies del cuerpo o heridas o para eliminar vendajes y para cambiar vendajes húmedos.

Formulación con tensioactivos

Como se menciona anteriormente, el documento EP1404311 B1 [1] describe una formulación que contiene PHMB, y mínimo un tensioactivo, que se afirma que es un derivado de un ácido graso no ramificado, y supera el problema del documento DE 100 12 026 B4.

Los tensioactivos se añaden normalmente a las formulaciones de limpieza y curado en vista de su actividad superficial. Los tensioactivos son compuestos que disminuyen la tensión superficial (o tensión interfacial) entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos pueden actuar como detergentes, agentes humectantes, emulgentes, agentes espumantes y dispersantes.

Se enfatiza que los tensioactivos preferidos en combinación con PHMB son tensioactivos anfóteros o no iónicos, por la propiedad estructural de PHMB, que se neutraliza mediante tensioactivos aniónicos. Así, cuando se usan tensioactivos aniónicos, la actividad microbica de la PHMB se afecta, lo que es indeseable.

El tensioactivo en el documento EP1404311 B1 se selecciona preferiblemente de un derivado de glicina y/o un sulfosuccinato y/o una amida basada en un ácido graso no ramificado. Además, se afirma que el tensioactivo preferido para esta formulación es una betaína y, en particular, una amidoalquil betaína de un ácido graso.

Los derivados de sulfosuccinato de ácidos grasos están presentes a un pH específico (punto isoeléctrico) en una forma no iónica y de esta forma se usan en la patente EP1404311 B1, aunque son moléculas estructuralmente aniónicas. La estructura no iónica, sin embargo, no es una forma estructural sino un estado físico que cambia según las condiciones medioambientales y puede describirse como un estado pseudo-no iónico. Por lo tanto no es comparable con tensioactivos no iónicos reales, que no portan ninguna carga negativa (-) o positiva (+) en ningún caso.

Las betaínas son compuestos químicos zwitteriónicos con un grupo funcional catiónico cargado de forma positiva tal como un amonio cuaternario o un catión fosfonio (generalmente: iones onio) que no soportan un átomo de hidrógeno y con un grupo funcional cargado de forma negativa tal como un grupo carboxilato que puede no ser adyacente al sitio catiónico.

Se describe que el sulfosuccinato de ácido graso y las amidas de ácido graso pueden usarse también en la formulación o bien juntos con derivados de glicina de ácidos grasos o como una alternativa a ellos. Las amidas de ácidos grasos son moléculas no iónicas. Se sintetizan a través de una reacción de amidación de un ácido graso y una amina.

Así, ninguno de los tensioactivos anteriores normalmente usados en combinación con PHMB es no iónico independientemente del pH circundante. Los tensioactivos así pueden interactuar con la PHMB y alterar su eficacia. Las formulaciones adicionales con PHMB y tensioactivos anfóteros tipo betaína pueden tener un efecto negativo en el tratamiento adicional de las heridas [3].

El documento US 2013/150451 A1 describe una composición antimicrobiana que comprende biguanida polimérica, un agente quelante y un diol vecinal.

Ryoji Yanai et al. describen en "Effects of ionic and surfactant agents on the antimicrobial activity of polyhexamethylene biguanide", Eye and Contact Lens, Vol. 37, núm. 2, 2011 un estudio de la actividad antimicrobiana de la PHMB frente a varias bacterias y hongos.

Formulaciones con polímeros

La solicitud de patente DE 10 2010 013 075 A1 describe vendajes de heridas antimicrobianos que comprenden un sustrato polimérico y una composición con un agente activo antimicrobiano (en particular PHMB) y un agente reductor de citotoxicidad seleccionado entre otros de derivados de betaína. Los sustratos poliméricos preferidos son poliuretanos debido a sus altas capacidades de absorción de líquidos. La solicitud usa así las formulaciones bien conocidas que contienen PHMB y derivados de betaína para producir vendajes de heridas. Los polímeros descritos en la solicitud se usan para producir el sustrato polimérico en que se incorpora el ingrediente activo y el tensioactivo y por tanto la formulación comprende vendajes de heridas pero no agentes de tratamiento de heridas. Adicionalmente, las áreas de aplicación, es decir, como un gel de lavado o de ducha, como un gel humectante o como una cubierta húmeda de heridas, como un gel de disolución para disolver incrustaciones o costras de las superficies corporales o heridas o para eliminar vendajes y para cambiar los vendajes húmedos, que se reivindican

en la patente EP 1404311 B1, no se mencionan o reivindican en la solicitud de patente con el número DE 10 2010 013 075 A1. Por lo tanto, dicha patente se ocupa solo de una formulación de vendaje de heridas pero no de una formulación de agente de tratamiento de heridas.

Ingredientes herbales

- 5 Las propiedades medicinales de muchas plantas se han identificado con compuestos químicos específicos que se han aislado, purificado y, en muchos casos, reproducido sintéticamente. Muchos fármacos bien conocidos estaban derivados originalmente de plantas. El ácido salicílico, el precursor de la aspirina, se aisló originalmente de corteza de sauce blanco y la planta filipéndula. La quinina, que se usa para tratar la malaria, se derivó de corteza de quina. La vincristina, que se usa en el tratamiento de cáncer, viene de la pervinca. Quizás los más famosos son morfina y codeína, que se derivan de la planta de opio.

10 Los médicos modernos, particularmente en los Estados Unidos, tienden a depender de tratamientos que usan fármacos sintéticos o fabricados químicamente. Más que usar plantas enteras o extractos de plantas para el tratamiento, los farmacólogos tienden a identificar, aislar, extraer y sintetizar los compuestos activos de las plantas para usar en el tratamiento. Esta aproximación, sin embargo, tiene inconvenientes. Además de los compuestos fisiológicamente activos individuales presentes en una planta, hay también minerales, vitaminas, glucósidos, aceites, alcaloides, bioflavonoides y otras sustancias que pueden ser importantes en el apoyo de las propiedades medicinales de una planta particular. Estas sustancias adicionales pueden proporcionar un efecto sinérgico que está ausente cuando se usan solo compuestos fisiológicamente activos purificados o sintéticos. Adicionalmente, la toxicidad de los compuestos fisiológicamente activos purificados es generalmente mayor que cuando los compuestos fisiológicamente activos están presentes con las demás sustancias de la planta. La eficacia de varios remedios herbales, extractos, pociones y tratamientos se conoce bien, y los productos herbales terapéuticos se reconocen cada vez más como alternativas deseables. La Patente de EE.UU. núm. 4.886.665 enseña el uso de un preparado farmacéutico de avenas y extractos de ortiga. La Patente de EE.UU. núm. 4.671.959 describe el uso de mezclas de aceite naturales para la reducción del estrés. La Patente de EE.UU. núm. 5.064.675 se refiere a una composición de extracto herbal, que proporciona un efecto calmante. La Patente de EE.UU. núm. 5.407.675 describe un extracto herbal usado para el tratamiento del cuero cabelludo. La patente de EE.UU. núm. 5.178.865 describe una mezcla de extracto herbal, que inhibe la infección del virus de inmunodeficiencia humana o VIH in vitro.

25 La Patente de EE.UU. núm. 5.500.340 y la Patente de EE.UU. núm. 5.294.443 describen el uso de extractos herbales para la inmunosupresión y el tratamiento de trastornos autoinmunes.

30 Una patente en la bibliografía que se refiere a este tema es la solicitud de patente núm. WO 2009106963 A2 titulada Dental composition for preventing and treating stomatitis and mouth ulcers. Dicha composición comprende resina de mirra como extracto fluido y cloruro u otra sal de zinc soluble; en donde se añade un ácido glicirrético a la resina de mirra, a la sustancia desinfectante y a la sal de zinc soluble. Sin embargo, dicha formulación incluye extracto fluido de mirra, que no se preparó como tintura mediante vinagre de sidra de manzana.

35 La presente invención trata de los inconvenientes de la técnica anterior, es decir, entre otros, i) la toxicidad relativamente alta de tensioactivos usados normalmente, en particular derivados de betaína; ii) la inactivación observada regularmente de agentes microbicidas tales como PHMB mediante tensioactivos empleados normalmente; iii) la actividad superficial dependiente de pH de tensioactivos empleados normalmente, iv) efectos negativos de tensioactivos anfóteros en tratamientos adicionales.

40 En conclusión, la técnica de la técnica anterior mencionada anteriormente falla en proporcionar soluciones a los problemas existentes, y así se necesita una mejora en el campo técnico tratado.

Van Wyk et al. describen en Medicinal Plants of the World: an Illustrated scientific guide to important medicinal plants and their uses, 2005, que heridas pueden tratarse con ciertas plantas medicinales.

Objetivo de la invención

45 La presente invención se refiere a una formulación usada para el tratamiento de heridas que cumple los requisitos mencionados anteriormente, elimina todas las desventajas e introduce algunas ventajas adicionales.

50 El objetivo preferido de la invención es desarrollar una formulación usada tópicamente para el tratamiento de heridas, previniendo así cualquier resultado negativo que pudiera afectar a la salud humana cuando se compara con formulaciones de la técnica anterior por medio del hecho de que la formulación contiene los copolímeros tri-bloque de la presente que son anfifílicos, no tóxicos y tienen propiedades no iónicas y tienen así efectos beneficiosos en el tratamiento de heridas, como se describirá a continuación. Dichos copolímeros tri-bloque son poloxámeros como se define en las reivindicaciones.

Otro objetivo de la presente invención es ayudar en el proceso de curado en un medio de pH ácido o medio de pH básico usando dichos copolímeros tri-bloque. Las heridas crónicas tienen medio alcalino y el curado de la herida

comienza en medio ácido [4]. Por lo tanto dichos compuestos facilitan el proceso de curado proporcionando tensioactivos que trabajan independientes del pH ambiental circundante.

Otro objetivo de la presente invención es usar la formulación para el tratamiento de heridas oromucosas agudas o crónicas a través de aplicaciones tópicas como las que se producen en forma líquida o gel.

- 5 Otro objetivo de la presente invención es tratar pacientes que sufren otra enfermedad sistémica debido a los poloxámeros como se define en las reivindicaciones sin ningún efecto tóxico en el cuerpo. De esta manera, se evita cualquier riesgo en la salud.

Un objetivo similar de la presente invención es su uso para el tratamiento de las heridas a través de aplicaciones tópicas ya que la formulación se produce en forma de disolución y gel.

- 10 Otro objetivo de la presente invención es su uso como un gel de baño o ducha para limpiar superficies corporales de materiales dañinos debido al efecto microbicida. Además, su uso en el vendaje de heridas como una forma de gel y disolución que facilita eliminar y cambiar la venda también está presente.

- 15 Para cumplir los objetivos mencionados anteriormente; la presente invención comprende una formulación en disolución que contiene PHMB, agua purificada (por ejemplo, agua destilada o agua desionizada), y poloxámeros para usar en el tratamiento tópico de heridas en la piel y oromucosa.

Para cumplir los objetivos mencionados anteriormente, la presente descripción proporciona un método de producción de la formulación líquida para el tratamiento tópico de heridas de la piel y oromucosa que comprende las etapas de proceso de añadir y mezclar polihexametileno biguanida (PHMB) y agua purificada (Disolución A), y añadir y mezclar la disolución A con poloxámeros para obtener el producto final.

- 20 Para cumplir los objetivos mencionados anteriormente, la presente invención proporciona una formulación en gel que contiene PHMB, agua purificada, poloxámeros y un agente gelificante para usar en el tratamiento tópico de heridas de la piel y oromucosa.

- 25 Para cumplir los objetivos mencionados anteriormente, la presente descripción proporciona un método de producción de la formulación en gel para tratamiento tópico de heridas de la piel y oromucosa que comprende las etapas de proceso de adición de agente gelificante al agua purificada y mezcla de los mismos por calentamiento, seguido por adición de PHMB, enfriamiento de la mezcla obtenida a temperatura ambiente (Disolución B) y finalmente adición y mezcla de disolución B con poloxámeros para obtener el producto final.

- 30 Las propiedades estructurales y características de la invención y todas las ventajas introducidas se entenderán más claramente debido a la descripción detallada dada a continuación y por lo tanto la evaluación debería realizarse tomando esta descripción detallada en consideración.

Descripción detallada de la invención

En esta descripción detallada, las realizaciones preferidas de la formulación usada para el tratamiento de heridas de la invención se describen para un mejor entendimiento de la invención sin ninguna limitación.

- 35 La presente invención se refiere a una fórmula de curado de heridas que comprende una sustancia activa antimicrobiana y al menos un copolímero tri-bloque, que es anfifílico, no tóxico y tiene propiedades no iónicas, concretamente un poloxámero.

- 40 La presente invención pertenece al uso de copolímeros tri-bloque que tienen propiedades anfifílicas y son no iónicos, en particular copolímeros tri-bloque anfifílicos de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), más particularmente a poloxámeros e incluso más particularmente al poloxámero 188 en combinación con PHMB para el tratamiento de personas y animales que sufren de heridas agudas o crónicas, por ejemplo, en antisépticos de heridas, disolución de irrigación de heridas, pomadas, cremas, geles, disoluciones y vendajes de herida.

Los productos que contienen dichas sustancias activas no tienen un efecto dañino en el tejido humano. Esto es de incluso mayor importancia si dichos productos entran en contacto, no solo con la piel sana, sino especialmente para productos usados en el tratamiento de heridas.

- 45 La invención tiene dos campos diferentes de aplicación como formulaciones en gel y líquidas. Los ingredientes principales usados normalmente en dichas formas de gel y líquido son como sigue:

Ingredientes principales

Polihexametileno biguanida (PHMB) (núm. Cas: 32289-58-0):

- 50 La polihexametileno biguanida es un poderoso antiséptico catiónico derivado de la biguanida con estructura polimérica de amplio espectro que muestra alta compatibilidad de tejido. Tiene fuerte efecto antimicrobiano debido a su propiedad de unión selectiva a lípidos ácidos en las membranas celulares bacterianas. La PHMB tiene un amplio

espectro de actividad frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos, levaduras, virus y biopelículas. Se usa ampliamente para el tratamiento de infecciones locales. La compatibilidad tisular de la PHMB se basó en su actividad frente a los lípidos ácidos contenidos en las membranas celulares bacterianas y menor efecto en los lípidos neutros de las membranas celulares humanas. Esto ayuda a prevenir el daño al tejido sano circundante. Por lo tanto puede aplicarse durante un largo periodo de tiempo debido a su baja toxicidad. Además, la PHMB es menos probable que provoque reacciones alérgicas, sensibilización o resistencia.

5

El documento EP 1404311 B1 enseña los efectos sinérgicos de los tensioactivos anfóteros de tipo polihexanida y betaína en el tratamiento de heridas [1]. Sin embargo, una publicación reciente mostró que el uso de dicha formulación puede tener efecto negativo en el tratamiento adicional de heridas [3].

10 En otra formulación una mezcla de polihexanida, varios tensioactivos y algunos excipientes tales como alantoina que pueden presentarse en el extracto de consuelda usado como formulación de vendaje de heridas. De hecho dicho estudio trata de una formulación de vendaje de heridas y no toma el efecto sinérgico de otras biomoléculas que están presentes en el extracto de consuelda tal como ácido rosmarínico, mucílago, taninos e inulina con alantoina en consideración [5].

15 Agente emulgente (tensioactivo):

Como tensioactivo, los copolímeros tri-bloque, es decir, poloxámeros como se definen en las reivindicaciones, se usan en la formulación como agente emulgente/humectante/de superficie activa. Dichos copolímeros tri-bloque son anfifílicos y tienen propiedades no iónicas.

20 Los copolímeros tri-bloque como se definen en las reivindicaciones son copolímeros tri-bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). Los copolímeros tri-bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) son tensioactivos anfifílicos, no iónicos y relativamente no tóxicos. Debido a estas propiedades, se prefieren particularmente en la presente invención. Debido a la propiedad anfifílica, tienen superior eficiencia de limpieza en la herida a tratar. Por su naturaleza de superficie activa reducen la tensión superficial en la piel, por tanto minimizan la adhesión de los microorganismos en las heridas y previenen así el desarrollo de la infección. Debido a la propiedad no iónica, no interactúan con la PHMB y alteran su eficacia, en comparación con otros tensioactivos que son aniónicos o cambian su carga dependiendo del pH circundante. Debido a la no toxicidad, se usan de forma beneficiosa en formulaciones para el tratamiento de heridas en combinación con PHMB.

25 Los copolímeros tri-bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) usados en las reivindicaciones son poloxámeros descritos a continuación.

30 Los poloxámeros son tensioactivos anfifílicos, no iónicos y relativamente no tóxicos. Los poloxámeros son copolímeros tri-bloque sintéticos de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), y tienen la siguiente estructura química (I) y fórmula general (II) (Fig. 1).

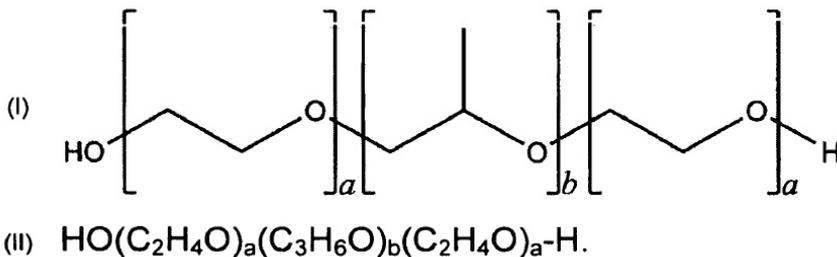


Figura 1: Estructura molecular y fórmula general del poloxámero

35 Se incluyen varios grados de poloxámero en el PhEur 6.0 y USP32-NF27. El PhEur 6.0 afirma que puede añadirse un antioxidante adecuado. Los tipos de poloxámero difieren en el número de unidades de óxido de etileno (a) y óxido de propileno (b). Generalmente, "a" está entre 2 a 130 y "b" está entre 15 a 67, aunque se apreciará que otros valores para "a" y "b" son también posibles. Los valores de (a) y (b) en varios tipos de poloxámeros se enumeran en la tabla 1.

40 Tabla 1. Valores (a) y (b) en varios tipos de poloxámeros:

Poloxámero	a	b
124	12	20
188	80	27

237	64	37
338	141	44
407	101	56

5 Los poloxámeros generalmente se dan como gránulos perlados de flujo libre, cerosos, blancos, o como sólidos moldeados. Son prácticamente inodoros e insípidos. Los poloxámeros son materiales estables. Las disoluciones acuosas son estables en presencia de ácidos, álcalis e iones metálicos. Son copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno no iónicos usados principalmente en formulaciones farmacéuticas como un agente dispersante, agente emulgente, agente solubilizante, lubricante en comprimidos, agente humectante, agente gelificante y espesante. El segmento de polioxietileno es hidrófilo mientras que el segmento de polioxipropileno es hidrófobo.

El nombre químico del poloxámeros es copolímero en bloque α -hidro- ω -hidroxipoli(oxi)etileno)poli(oxi)propileno)poli(oxi)etileno).

10 Todos los poloxámeros son químicamente similares en composición, difiriendo solo en las cantidades relativas de óxidos de propileno y etileno añadidos durante la fabricación. Sus propiedades físicas y de superficie activa varían en un amplio intervalo y un número de diferentes tipos están disponibles comercialmente. Los poloxámeros se usan como agentes emulgentes en emulsiones de grasa intravenosa, y como agentes solubilizantes y estabilizantes para mantener la claridad de los elixires y jarabes. Los poloxámeros (núm. Cas: 9003-11-6) pueden usarse también como
15 agentes humectantes; en pomadas, bases de supositorio y geles; y como aglutinantes en comprimidos y recubrimientos.

Las propiedades químicas de los tipos de poloxámero incluidos en el PhEur 6.0 y USP32-NF27 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Propiedades químicas de los poloxámeros más conocidos son como sigue:

Poloxámero	Forma física	Peso molecular	Punto de vertido/fusión	pH, disolución acuosa al 2,5%	Punto de turbidez, solución al 1%	Punto de turbidez, solución al 1%
124	Líquido	2090-2360	16°C	5,0-7,5	65°C	71-75°C
188	Sólido	7680-9510	52°C	5,0-7,5	>100°C	>100°C
237	Sólido	6840-8830	49°C	5,0-7,5	>100°C	>100°C
338	Sólido	12700-17400	57°C	5,0-7,5	>100°C	>100°C
407	Sólido	9840-14600	56°C	5,0-7,5	>100°C	>100°C

20 Los poloxámeros son moléculas anfifílicas. El centro de poli(óxido de propileno) consiste en el núcleo hidrófobo, mientras las cadenas de poli(óxido de etileno) consisten en la parte hidrófila de la molécula. Por su naturaleza de superficie activa reducen la tensión superficial en la piel, por tanto minimizan la adhesión de microorganismos en las heridas y previenen así el desarrollo de infección.

25 Los poloxámeros pueden usarse también de forma terapéutica como agentes humectantes en formulaciones de gotas oculares, en el tratamiento de piedras en el riñón y como limpiadores de heridas en la piel.

Los poloxámeros particularmente preferidos usados en la presente invención pueden seleccionarse de poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 y poloxámero 407, cuyas propiedades se resumen en la Tabla 2 anterior. Entre estos poloxámeros, el poloxámero 188 se prefiere particularmente.

30 El poloxámero 188 se ha usado como un agente emulgente para fluorocarbonos usados como sustitutos de sangre artificial, y en la preparación de sistemas de dispersión sólida. Más recientemente, los poloxámeros han encontrado uso en sistemas de reparto de fármacos.

Terapéuticamente, el poloxámero 188 se administra oralmente como un agente humectante y lubricantes de excrementos en el tratamiento de estreñimiento; se usa generalmente en combinación con un laxante.

35 La adición del poloxámero 188 tensioactivo no tóxico a una esponja de tamaño de poro fino minimiza el daño tisular, mientras mantiene la eficiencia de eliminación bacteriana de la limpieza mecánica. Su propiedad inocua previene la irritación de la conjuntiva del paciente. Este limpiador de heridas no altera la resistencia de las heridas a la infección

y la curación, ni los componentes celulares de la sangre. Aunque, no muestra actividad antibacteriana, minimiza la adhesión de microorganismos en las heridas y previene así el desarrollo de la infección.

5 Otros poloxámeros que pueden usarse en la presente invención son Poloxámero 338 y 407. Los poloxámeros 338 y 407 se usan en disoluciones para el cuidado de lentes de contacto. Los estudios en el poloxámero 407, que muestra propiedades termorreversibles, para optimizar la temperatura de formulación del fármaco han demostrado propiedades que promueven la inmunomodulación y citotoxicidad.

10 Los poloxámeros están catalogados bajo dos categorías por BASF Corp., concretamente Pluronic y Kolliphor. La marca Pluronic es para el uso en la industria de la cosmética como emulgentes de aceite en agua, limpiador para productos faciales suaves, y agente de dispersión, mientras que la marca Kolliphor es para el uso como instrumento médico o excipiente de fármaco.

15 Los poloxámeros se usan en una variedad de formulaciones farmacéuticas orales, parenterales y tópicas, y se consideran generalmente materiales no tóxicos y no irritantes. Los poloxámeros no se metabolizan en el cuerpo. Los estudios de toxicidad animal, con perros y conejos, han mostrado que los poloxámeros son no irritantes y no sensibilizadores cuando se aplica al 5% en p/v y 10% en p/v de concentración a los ojos, encías y piel. En un estudio de 14 días de administración intravenosa a concentraciones hasta 0,5 g/kg/día a conejos, no se notaron efectos adversos manifiestos. Un estudio similar con perros tampoco mostró niveles de dosis de efectos adversos hasta 0,5 g/kg/día. En un estudio a más largo plazo, las ratas que comieron 3% en p/p o 5% en p/p de poloxámero en la comida durante hasta 2 años no mostraron ningún síntoma significativo de toxicidad. Sin embargo, las ratas que recibieron 7,5% en p/p de poloxámero en su dieta mostraron alguna disminución en la tasa de crecimiento. No se observó hemólisis de células de sangre humana durante 18 horas a 258 QC, con disoluciones de 0,001-10% en p/v de poloxámero.

Incluidos en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA (IV inyecciones; inhalaciones, preparados oftálmicos; polvos orales, disoluciones, suspensiones y jarabes; preparados tópicos).

25 Incluidos en medicinas no parenterales licenciadas en el RU. Incluidos en la lista canadiense de ingredientes no medicinales aceptables.

Excipientes adicionales

Agua purificada

30 En la presente invención, el agua purificada se usa preferiblemente en las formulaciones. El agua purificada puede obtenerse en particular destilando agua o agua desionizada. Así el agua purificada en la presente solicitud se refiere a agua que se filtra o se procesa mecánicamente para limpiarse. El agua destilada o agua desionizada (DI) son las formas más comunes de agua purificada, aunque el agua puede purificarse también mediante otros procedimientos que incluyen ósmosis inversa, filtración por carbono, microfiltración, ultrafiltración, oxidación ultravioleta o electrodiálisis.

En la presente invención, se usa preferiblemente agua destilada.

35 Co-tensioactivos (no cubiertos por las reivindicaciones):

La formulación no cubierta por las reivindicaciones puede contener adicionalmente co-tensioactivos adicionales para mejorar la solubilidad de cualquier ingrediente herbal que pueda añadirse (cf. descripción posterior) o para reducir más la citotoxicidad de la formulación.

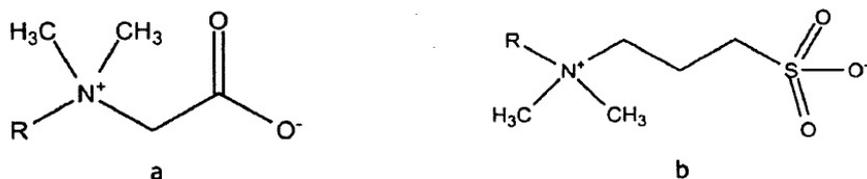
40 La patente EP1404311 B1 enseña el efecto sinérgico de PHMB y algunos tensioactivos anfóteros, que van a ser derivados de glicina, sulfosuccinato y amida de un ácido graso no ramificado. Dicha patente reivindica una formulación que incluye PHMB y un tensioactivo derivado de ácido graso no ramificado. Adicionalmente, la patente reivindica que el derivado de ácido graso no ramificado tiene que ser derivado de glicina, sulfosuccinato o amida. Los tensioactivos descritos en el documento EP 1404311 B1 pueden usarse también como co-tensioactivos en combinación con los copolímeros tri-bloque. Sin embargo, los tensioactivos descritos en el documento EP 1404311 B1 pueden no siempre ser preferibles para las formulaciones de tratamiento de heridas.

45 Se ha encontrado actualmente que los tensioactivos anfóteros distintos de los derivados de ácidos grasos no ramificados descritos en el documento EP 1404311 B1, presentan al menos el mismo efecto sinérgico.

Dichos tensioactivos se describen a continuación y se usan particularmente en formulaciones no cubiertas por las reivindicaciones.

50 Cuando un tensioactivo muestra grupos tanto aniónicos como catiónicos, se denomina anfótero o zwitteriónico. Aunque portan cargas positivas y negativas en átomos diferentes en una disolución acuosa a su punto isoelectrico, son eléctricamente neutros. Dependiendo de la composición y condiciones del valor de pH, los tensioactivos pueden tener propiedades aniónicas o catiónicas. Sin embargo, algunos tensioactivos anfóteros son resistentes al pH y su

carga neta no se afecta por el cambio de pH. Los tensioactivos anfóteros pueden clasificarse principalmente en 3 grupos, derivados de betaína, óxido de amina e imidazolio. Las betaínas por otro lado pueden dividirse en tres subgrupos, concretamente glicina betaína, sultaína y fostaina. La glicina betaína es la forma natural de la betaína y porta un grupo carboxílico (Fig. 2a), mientras la sultaína porta un grupo sulfopropilo (Fig. 2b).

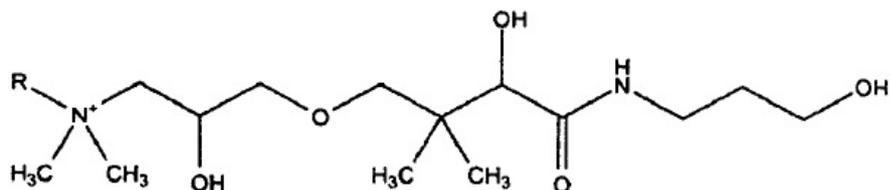


5
Figura 2: Estructura general de alquilbetaínas (a) y alquilsultaínas (b). R: ramas de cadena larga de un grupo alquilo (saturado) o alquenilo (insaturado) no ramificado.

10 Los co-tensioactivos (no cubiertos por las reivindicaciones) se seleccionan preferiblemente de glicina, sulfosuccinato y amida de un ácido graso no ramificado, alquilbetaínas, alquilsultaínas, óxidos de alquilamina, derivados de alquilimidazolio y derivados de pantenol. Entre estos, los co-tensioactivos se seleccionan más preferiblemente de alquilbetaínas, alquilsultaínas, óxidos de alquilamina, derivados de alquilimidazolio y derivados de pantenol. Los tensioactivos de óxido de amina e imidazolio pueden además ser un derivado de ácido graso no ramificado. Por otro lado, los tensioactivos tipo betaínas pueden seleccionarse de derivados de alcohol graso o amina grasa. La actividad antimicrobiana de dichos tensioactivos se conoce bien [6-8].

15 De dichos co-tensioactivos, se prefieren las alquilbetaínas, alquilsultaínas, óxidos de alquilamina, derivados de alquilimidazolio y derivados de pantenol como los co-tensioactivos para formulaciones no cubiertas por las reivindicaciones. El grupo alquilo en cada caso puede estar ramificado o no ramificado teniendo 8-18 átomos de carbono, preferiblemente 10-16 átomos de carbono y lo más preferiblemente 10-14 átomos de carbono. Además el grupo alquilo puede ser de cadena de carbono o bien saturada o insaturada. Las alquilbetaínas preferidas incluyen laurildimetilbetaína (núm. Cas: 683-10-3), cocobetaína (núm. Cas: 68424-94-2), miristilbetaína (núm. Cas: 2601-33-4), decilbetaína (núm. Cas: 2644-45-3), laurilsultaína (núm. Cas: 14933-08-5), oleildimetilbetaína (núm. Cas: 871-37-4), dodecilbetaína (núm. Cas: 55142-08-0), caprililbetaína (núm. Cas: 27593-14-2) y behenilbetaína (núm. Cas: 26920-62-7). Los óxidos de amina preferidos incluyen óxido de lauramina (núm. Cas: 1643-20-5), óxido de lauramidopropilamina (núm. Cas: 61792-31-2), óxido de cocamina (núm. Cas: 61788-90-7), óxido de cocamidopropilamina (núm. Cas: 68155-09-9), óxido de miristamina (núm. Cas: 3332-27-2), óxido de soyamidopropilamina (núm. Cas: 223707-70-8). Los tensioactivos de imidazolina preferidos incluyen cocoanfodiacetato disódico (núm. Cas: 68650-39-5), lauroanfodiacetato disódico (núm. Cas: 14350-97-1), lauroanfodiacetato sódico (núm. Cas: 26837-33-2), cocoanfodipropionato disódico (núm. Cas: 68604-71-7), cocoanfodiacetato sódico (núm. Cas: 68334-21-4).

25 Además, los tensioactivos catiónicos derivados de pantenol pueden usarse también en la formulación. Un ejemplo de este tipo de tensioactivos catiónicos es cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio (núm. Cas: 132467-76-6) y se representa en la figura 3.



30
Figura 3: Estructura de cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio. R es $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}$.

35 El pantenol (núm. Cas: 81-13-0) es el derivado de alcohol de ácido pantoténico (vitamina B5), y es por tanto una provitamina de B5. El pantenol mejora la hidratación, reduce el picor y la inflamación de la piel, y acelera la recuperación de las heridas epidérmicas. Además siendo un derivado de pantenol, el cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio porta un grupo de amonio cuaternario, que puede presentar actividad antimicrobiana adicional a la formulación.

40 Se nota que los tensioactivos de derivado de pantenol se prefieren particularmente como los co-tensioactivos para formulaciones no cubiertas por las reivindicaciones.

Sin embargo, la selección del co-tensioactivo no está limitada mientras sea adecuada para el contacto con la piel y las heridas y, exclusivamente, no provoque ningún aumento en la citotoxicidad y no induzca ningún daño a la herida.

Agentes gelificantes

5 Los agentes gelificantes, normalmente polímeros se usan en las formulaciones de gel para disminuir la movilidad y aumentar la viscosidad de un producto. Construyen una red tridimensional en una formulación de manera que las fuerzas intermoleculares unen las moléculas de disolvente a la red polimérica, y así la movilidad reducida de estas moléculas da por resultado un sistema estructurado con viscosidad aumentada [9].

El agente gelificante usado en la forma de gel de dicha formulación puede ser o bien un derivado de celulosa u otro agente gelificante disponible comercialmente. Los agentes gelificantes preferidos son derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa) y/o polímeros de ácido acrílico modificado (por ejemplo, carbopol), o bien solos o en combinación.

10 La celulosa, un polímero de β -glucosa es un constituyente principal de la pared celular de la planta. Es un homopolímero de condensación lineal que consiste en unidades de D-anhidroglucopiranosas con unión β -1,4 (AGU). Los derivados de celulosa se obtienen añadiendo grupos funcionales al polímero de celulosa a través de un proceso químico o enzimático. Hay muchos derivados de celulosa disponibles comercialmente y se usan en formulaciones para varios propósitos (es decir, agente gelificante, espesante, aglutinante, formador de película). Los derivados de celulosa preferidos y los números CAS se enumeran en la tabla 3. Sin embargo cualquier otro derivado de celulosa puede usarse también para obtener la forma de gel de la presente invención o bien solo o en combinación con otros agentes gelificantes.

Tabla 3. Ejemplos de derivados de celulosa comercialmente disponibles

Derivado de celulosa	Núm. CAS
Metilcelulosa	9004-67-5
Hidroxipropilmetilcelulosa	9004-65-3
Hidroxietilmetilcelulosa	9032-42-2
Hidroxietilcelulosa	9004-62-0
Carboximetilcelulosa	9000-11-7
Carboximetilcelulosa sódica	9004-32-4

20 Otros agentes gelificantes preferidos se conocen bajo el nombre comercial POLYOX™, que son polímeros de poli(óxido de etileno) no iónicos que forman hidrogeles que inician y regulan la liberación de ingredientes activos. Por su estructura no iónica no se va a esperar interacción entre los ingredientes activos de las formulaciones y el POLYOX.

25 Otro agente gelificante preferido es carboxipolimetileno (número CAS: 9007-20-9), también conocido como Carbopol, que es un polímero de ácido acrílico modificado. En la estructura molecular del carbómero, hay muchos grupos carboxilo, una propiedad que permite aumentar el volumen en presencia de agua. Cuando se disuelve en agua, las moléculas de carbopol cambian su configuración y aumentan la viscosidad del líquido, dando por resultado la formación de un gel. Aunque hay varios subtipos de dicho carbómero, están disponibles bajo el nombre comercial Carbopol®. Algunos tipos de carbopol que pueden usarse en la formulación de la presente invención y sus números CAS se dan en la tabla 4.

Tabla 4. Algunos tipos de Carbopol y sus números CAS

Tipo de Carbopol	Núm. CAS
Carbopol 940	9003-01-4
Carbopol 934 [USAN:NF]	9007-16-3
Carbopol 907	82642-95-3
Carbopol 941	9062-04-8
Carbopol Ultrez 10	195739-91-4
Carbopol 5984	139637-85-7

Aunque los agentes gelificantes preferidos van a estar en forma no iónica, también pueden usarse moléculas aniónicas (es decir, carboximetilcelulosa y carbopol) en la formulación en presencia de un excipiente catiónico, que puede ser un co-tensioactivo (por ejemplo, cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio, núm. CAS: 132467-76-6). De hecho un estudio mostró que los polisacáridos cargados de forma negativa como carboximetilcelulosa, unen factores de crecimiento, que son importantes en la recuperación de heridas [10,11].

Humectantes

La sequedad de la piel es un factor limitante adicional en el curado de heridas. Los humectantes (también denominados humidificadores o agentes de humectación) son moléculas usadas en formulaciones para aumentar el contenido de humedad de la piel. A partir de aquí dichos componentes se denominarán como humectantes. Los humectantes previenen que la piel se seque uniendo la humedad. Los humectantes pueden elegirse a partir de humectantes disponibles comercialmente. Los humectantes preferibles son beta-sitosterol, inositol, glicerina, estearato de glicerina, pantenol, propilenglicol, polietilenglicol y sus derivados (es decir, metil gluceth 10 y metil gluceth 20), y xilitol.

Excipientes herbales (no cubiertos por las reivindicaciones):

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que aproximadamente el 80% de la población mundial dependen de medicinas herbales para sus necesidades primarias del cuidado de la salud. Como la medicina botánica es la encontrada más frecuentemente de estos agentes terapéuticos, es seguro decir que la mayoría de la gente en el mundo depende de las plantas como medicina. Durante los pasados 25 años, aproximadamente el 25% de todos los fármacos de prescripción en los EE.UU. contienen constituyentes activos obtenidos de las plantas.

El extracto o tintura obtenida de las siguientes plantas se usan en formulaciones no cubiertas por las reivindicaciones como contenido herbal:

- Extracto herbal de consuelda (*Symphytum officinale L.*) (núm. Cas: 84696-05-9):

Las hierbas de consuelda son plantas herbáceas perennes que pueden crecer 30-120 cm, que tienen una estructura corporal cubierta con pelo duro y que florece con flores blancas, púrpuras y raramente rosas desde mediados de junio al final de septiembre. Las raíces de dicha planta contienen alcaloides de pirrolizidina. Los alcaloides de pirrolizidina (PAs) son capaces de generar algunos efectos secundarios en la salud humana [12]. Por lo tanto, dicha formulación se produce con el extracto obtenido de la parte aérea de la planta.

La consuelda tiene una vieja tradición de siglos como una planta medicinal. Hoy, múltiples ensayos controlados aleatorizados han demostrado la eficacia y seguridad de los preparados de consuelda para el tratamiento tópico del dolor, inflamación e hinchado de músculos y articulaciones en artritis degenerativa, mialgia aguda en la espalda, torceduras, contusiones y esguinces después de lesiones deportivas y accidentes, en adultos además de en niños de 3 o 4 años o más [13].

El extracto se usa en la fórmula como un agente que reduce los efectos citotóxicos de los ingredientes activos antimicrobianos. Además, las propiedades terapéuticas de la planta de consuelda basadas en los efectos anti-inflamatorios y analgésicos, induce la granulación y se usa para el tratamiento de heridas mientras soporta la regeneración tisular [14]. La comisión alemana E evaluó positivamente los compuestos que contienen hierba de consuelda (*Symphytum officinale L.*) en el tratamiento de las heridas. La agencia de medicinas europea aprobó el uso de esta planta en la piel. La institución científica europea emitió un informe de disponibilidad para la hierba de consuelda en las Phytotherapy Monographs [15]. Además, la consuelda se describe también en Hager Monographs [16].

Las propiedades terapéuticas de la consuelda se basan en sus efectos anti-inflamatorios y analgésicos [17]. La consuelda estimula también la granulación y regeneración tisular, y soporta la formación de callos. Sin embargo, los constituyentes que determinan la actividad clave de los extractos de consuelda y sus mecanismos de acción moleculares no se ha elucidado completamente. La alantoina y el ácido rosmarínico son probablemente de importancia central para sus efectos farmacodinámicos [18].

En adelante el extracto de hierba de consuelda (*Symphytum officinale L.*) se denominó como extracto herbal o sustancia herbal o excipiente herbal.

- Tintura de mirra (*Commiphora molmol*) (núm. Cas: 84929-26-0):

La mirra (*Commiphora molmol*) es la resina aromática de un número de pequeñas especies de árboles espinosos del género *Commiphora*, que es un aceite esencial, denominado como una oleoresina. La tintura se usa en la formulación como un anti-bactericida y anti-fungicida natural con biodisponibilidad limitada [19].

En farmacia, la mirra se usa como un antiséptico en lavados bucales, gárgaras y pastas de dientes para la prevención y tratamiento de la enfermedad de encías. El uso de la mirra en el tratamiento de herida de la oromucosa como tintura se demuestra en los estudios clínicos. La mirra se usa normalmente en algunos linimentos y bálsamos

- de curado que pueden aplicarse a abrasiones y otras enfermedades dérmicas menores. La mirra se ha recomendado también como un analgésico para pastas de dientes, y puede usarse en linimento para cardenales, dolores y esguinces. Las resinas de goma de oleo de un número de otras especies *Commiphora* se usan también como perfumes, medicinas (tales como vendajes de heridas), e ingredientes de incienso. Otros campos de uso incluyen tratamiento de heridas, abscesos e inflamación dérmica.
- 5 La resina de goma de *Commiphora molmol* Engler y/u otras especies de *Commiphora*, cumplen la monografía de la Farmacopeia europea (01/2008:1349) se usa para la producción de tintura. Los sesquiterpenos que se presentan en la mirra son furanodesma-1,3-dieno, curzareno, furanodieno, furanodieno-6-ona y metiloxifuranoguaia-9-eno-8-ona. Se presenta que tienen efectos antibacterianos, antifúngicos, analgésicos y anestésicos locales.
- 10 El uso habitual de la mirra en forma de tintura para el tratamiento oromucoso de úlceras menores y la inflamación en la boca (estomatitis y gingivitis) está bien documentado en manuales recientes [20].
- Otro uso corriente de la tintura de mirra es la aplicación tópica a heridas menores, abrasiones, furúnculos e inflamaciones de la piel [20]. A pesar de que el disolvente de extracción de la tintura de mirra según Ph. Eur. Monograph (01/2008:1877) es 90% (v/v) de etanol, en esta formulación el disolvente es preferiblemente vinagre de sidra de manzana.
- 15 El etanol tiene una tendencia a desnaturalizar algunos compuestos orgánicos, volviéndolos ineficaces. Esta es una razón por que el etanol es un agente antimicrobiano. Esta tendencia puede tener también efectos indeseables cuando se extraen constituyentes botánicos, por ejemplo, polisacáridos. Ciertos constituyentes distintos, comunes entre ellos las proteínas, pueden desnaturalizarse de forma irreversible, extraerse por componentes aromáticos altamente complejos que se desnaturalizan mediante la acción de escisión intrínseca del alcohol en una estructura compleja del compuesto aromático en compuestos más sencillos vueltos inertes. Un principio básico de la química orgánica enseña que la desnaturalización del componente biológicamente viable reducirá o negará su disponibilidad biológica anterior. Este hecho debe considerarse por el médico y/o consumidor tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la dosis cuando se eligen tinturas botánicas basadas en etanol.
- 20 Las tinturas basadas en éter y propilenglicol no son adecuadas para el consumo interno, aunque se usan en preparados para uso externo, tal como cremas de cuidado personal y pomadas [21].
- Durante los pasados 50 años ha habido enormes avances en técnicas de cultivo y extracción que han dado por resultado mejoras en la calidad de las sustancias botánicas que están disponibles. La investigación está demostrando que los extractos en bruto a menudos tienen mayor beneficio terapéutico que el constituyente "activo" aislado. Un extracto es una forma concentrada de la hierba obtenido mezclando la hierba en bruto con un disolvente apropiado y después eliminando el disolvente.
- 30 Las fortalezas de los preparados herbales se expresan de dos formas. En términos de concentración, una concentración de 4:1 significa que una parte del extracto herbal es equivalente a o está derivado de cuatro partes de la hierba en bruto.
- 35 Una tintura tiene normalmente una concentración de 1:10 en v/v (hierba/disolvente) o 1:5 en v/v (hierba/disolvente); mientras que un extracto fluido es normalmente 1:1 en v/v (hierba/disolvente). En esta formulación, sin embargo, la concentración de la tintura es 1:3 en v/v (hierba/disolvente).
- Para la concentración de competencia de un extracto, puede haber gran variación en la calidad de una hierba de carga a carga y en técnicas de extracción que pueden provocar variación adicional desde el patrón. Si el constituyente de planta más importante se conoce, un extracto puede probarse para cantidades estándar de ese constituyente. Este método se acepta generalmente en Europa, donde los extractos botánicos en bruto se han usado y estandarizado de esta forma durante muchos años. Con este método las dosis se basan en constituyentes activos.
- 40 En adelante la tintura de mirra (*Commiphora molmol*) se denomina como extracto herbal o sustancia herbal o excipiente herbal.
- 45

Formulaciones según la presente invención

Formulaciones según la presente invención que comprenden PHMB y copolímeros tri-bloque.

La formulación se proporciona preferiblemente en dos formas, que son gel y disolución:

- 50 La formulación usada para el tratamiento tópico y oromucoso de heridas según la presente invención comprenden polihexametileno biguanida (PHMB) como agente activo, agua purificada como disolvente y al menos un copolímero tri-bloque como se define en las reivindicaciones.

Los copolímeros tri-bloque como se definen en las reivindicaciones, los poloxámeros, son anfífilicos. Son además no tóxicos y por tanto pueden añadirse a las formulaciones para el tratamiento de heridas. Los copolímeros tri-bloque

- además son no iónicos, de manera que no interfieren con el agente activo PHMB, en comparación con tensioactivos aniónicos que reducen la actividad bactericida de la PHMB debido a que reaccionan con ella. Además, los copolímeros tri-bloque son no iónicos, independientes del pH circundante. Por tanto, los copolímeros tri-bloque pueden usarse para el tratamiento de heridas abiertas que a menudo tienen un medio básico o en combinación con componentes ácidos que se usan para generar un medio ácido en la herida, de manera que puede empezar el curado de la herida.
- 5 Los copolímeros tri-bloque como se definen en las reivindicaciones, es decir, los poloxámeros, son copolímeros tri-bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). Dichos copolímeros tri-bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) son anfifílicos, no tóxicos y no iónicos.
- 10 Los copolímeros tri-bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) como se usan en las reivindicaciones son poloxámeros. Los poloxámeros particularmente preferidos usados en la presente invención pueden seleccionarse de poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 y poloxámero 407, cuyas propiedades se resumen en la Tabla 2 anterior. Entre estos poloxámeros, el poloxámero 188 se prefiere particularmente. Sin embargo, varios copolímeros tri-bloque diferentes de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) o algún otro co-tensioactivo (es decir, cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio, núm. Cas: 132467-76-6) descrito anteriormente, no cubierto por las reivindicaciones puede usarse en combinación.
- 15 En un aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones, la formulación es una disolución que comprende 0,05-10,0% de polihexametileno biguanida (PHMB) en peso, 0,1-40% de copolímero tri-bloque en peso y completada hasta 100% añadiendo agua purificada para obtener la disolución del tratamiento de heridas fina.
- 20 En aún otro aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones, la formulación es un gel que comprende 0,05-2,0% de polihexametileno biguanida (PHMB) en peso, 0,1-40% de copolímero tri-bloque en peso, 1,0-10,0% de humectante en peso, 0,5-5,0% de agente gelificante en peso y completada hasta 100% añadiendo agua purificada para obtener la disolución de tratamiento de heridas final.
- 25 En otro aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones, la formulación comprende al menos un co-tensioactivo. Dichos co-tensioactivos pueden mejorar la solubilidad de cualquier ingrediente herbal que pueda añadirse o para reducir adicionalmente la citotoxicidad de la formulación.
- La concentración preferida de co-tensioactivos en cualquier formulación es 0-2% en peso, más preferiblemente 0,01-2% en peso, incluso más preferiblemente 0,05-1% en peso y lo más preferiblemente 0,1% en peso.
- 30 Los co-tensioactivos no cubiertos por las reivindicaciones pueden elegirse libremente, mientras sean adecuados para el contacto con la piel y heridas y, no provoquen ningún aumento en la citotoxicidad o induzcan ningún daño a la herida.
- Los co-tensioactivos no cubiertos por las reivindicaciones se seleccionan preferiblemente de derivados de glicina, sulfosuccinato y amida de un ácido graso no ramificado, alquilbetaínas, alquilsultaínas, óxidos de alquilamina, derivados de alquilimidazolio, derivados de ácidos grasos no ramificados de óxido de amina y derivados de ácido graso no ramificado de imidazolio. Entre estos, los co-tensioactivos según la presente invención se seleccionan más preferiblemente de alquilbetaínas, alquilsultaínas, óxidos de alquilamina y derivados de alquilimidazolio. Por otro lado, los tensioactivos tipo betaínas pueden seleccionarse de derivados de alcohol graso o amina grasa. El grupo alquilo en dichos compuestos puede estar ramificado o no ramificado teniendo 8-18 átomos de carbono, preferiblemente 10-16 átomos de carbono y lo más preferiblemente 10-14 átomos de carbono. Además el grupo alquilo puede ser una cadena de carbono o bien saturada o insaturada.
- 35 40 De dichos co-tensioactivos, las alquilbetaínas, alquilsultaínas, óxidos de alquilamina, derivados de alquilimidazolio y derivados de pantenol se prefieren como los co-tensioactivos para las presentes formulaciones. Los tensioactivos derivados de pantenol se prefieren particularmente como los co-tensioactivos para formulaciones no cubiertas por las reivindicaciones.
- 45 Las alquilbetaínas se seleccionan preferiblemente de laurildimetilbetaína, cocobetaína, miristilbetaína, decilbetaína, laurilsultaína, oleildimetilbetaína, dodecilbetaína, caprillilbetaína y behenilbetaína. Los óxidos de alquilamina se seleccionan preferiblemente de óxido de lauramina, óxido de lauramidopropilamina, óxido de cocamina, óxido de cocamidopropilamina, óxido de miristamina y óxido de soyamidopropilamina. Los derivados de imidazolina se seleccionan preferiblemente de cocoanfodiacetato disódico, lauroanfodiacetato disódico, lauroanfoacetato sódico, cocoanfodipropionato disódico y cocoanfodiacetato sódico. El derivado de pantenol se selecciona preferiblemente de cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio.
- 50 En un aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones, la formulación puede comprender además una sustancia/sustancias obtenidas de hierbas, como se describe anteriormente. Dichas sustancias obtenidas de hierbas pueden tener las propiedades beneficiosas descritas anteriormente en la sección adecuada.

- Así, en un aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones, la formulación en forma de una disolución o un gel comprende además una sustancia/sustancias obtenidas de hierbas. La sustancia/sustancias obtenidas de dichas hierbas es/son preferiblemente extracto de hierba de consuelda (*Symphytum officinale* L) y/o tintura de mirra (*Commiphora molmol*). Se nota que la formulación según la presente invención también tiene efectos beneficiosos en comparación con las usadas normalmente cuando no se usa(n) dicha(s) sustancia/sustancias obtenidas de dichas hierbas. Sin embargo, la adición de sustancia/sustancias obtenidas de dichas hierbas no cubiertas por las reivindicaciones puede mejorar adicionalmente el efecto de las formulaciones.
- La sustancia/sustancias obtenidas de hierbas es/son preferiblemente extracto de hierba de consuelda y/o tintura de mirra. El extracto de hierba de consuelda se obtiene preferiblemente de las hojas de la hierba de consuelda.
- Sin embargo, las formulaciones según la presente invención no necesitan la presencia de sustancias obtenidas de hierbas. Además una formulación en forma de una disolución o gel como se describe anteriormente, que no contiene ninguna sustancia obtenida de hierbas puede tener el efecto deseado para el tratamiento de heridas. A este respecto se nota de nuevo que los poloxámeros según la presente invención, son tensioactivos anfífilicos, no tóxicos y no iónicos y así pueden usarse en combinación con PHMB para el tratamiento de heridas con los efectos beneficiosos deseados.
- El uso de sustancias adicionales obtenidas de hierbas (no cubiertas por las reivindicaciones) puede así simplemente aumentar más el efecto beneficioso ya obtenido usando PHMB con poloxámeros según la presente invención.
- Por consiguiente, en un aspecto, la formulación en forma de una disolución o un gel no contiene por consiguiente ninguna sustancia/sustancias obtenidas de hierbas. Como se describe anteriormente, la sustancia/sustancias obtenidas de hierbas pueden tener efectos beneficiosos para el tratamiento de heridas. Sin embargo se ha reconocido que también la PHMB con poloxámero solo (es decir, sin ninguna sustancia/sustancias obtenidas de hierbas) puede tener el efecto deseado en las heridas. Por consiguiente, la formulación que comprende PHMB y poloxámero además de otros excipientes tales como agua purificada, co-tensioactivos (no cubiertos por las reivindicaciones), humectantes y agentes gelificantes pueden usarse, sin añadir ninguna sustancia/sustancias obtenidas de hierbas.
- Así, en un aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones, la formulación en forma de una disolución solo consiste en polihexametileno biguanida (PHMB) como agente activo, agua purificada como disolvente, al menos un copolímero tri-bloque y al menos un co-tensioactivo elegido entre los descritos anteriormente.
- En aún otro aspecto preferido según la invención, la formulación en forma de una disolución solo consiste en polihexametileno biguanida (PHMB) como agente activo, agua purificada como disolvente y al menos un poloxámero como se define en la reivindicación 1.
- La formulación puede consistir así en 0,05-10,0% de PHMB en peso, 0,1-40% de poloxámero en peso y completarse hasta 100% añadiendo agua purificada para obtener la disolución de tratamiento de la herida final. La formulación en forma de una disolución puede así consistir en 0,1% de PHMB en peso, 1,0% de poloxámero (tal como poloxámero 188) en peso y 98,9% de agua purificada en peso.
- Así, en un aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones, la formulación en forma de un gel solo consiste en polihexametileno biguanida (PHMB) como agente activo, agua purificada como disolvente, humectante, agente gelificante, al menos un copolímero tri-bloque y al menos un co-tensioactivo elegido entre los descritos anteriormente.
- La formulación puede así consistir en 0,05-10% de PHMB en peso, 0,1-40% de copolímero tri-bloque en peso, 0,01-2% de co-tensioactivo en peso y completarse hasta 100% añadiendo agua purificada para obtener la disolución de tratamiento de la herida final. La formulación en forma de una disolución puede consistir por consiguiente en 0,1% de PHMB en peso, 1,0% de copolímero tri-bloque en peso, 0,1% de co-tensioactivo en peso y 98,8% de agua purificada en peso.
- En aún otro aspecto preferido según la invención, la formulación en forma de un gel solo consiste en polihexametileno biguanida (PHMB) como agente activo, agua purificada como disolvente, humectante, agente gelificante y al menos un poloxámero como se define en la reivindicación 3.
- Los agentes gelificantes se seleccionan preferiblemente de polímeros usados normalmente en formulaciones de gel para disminuir la movilidad y aumentar la viscosidad de un producto. El agente gelificante es preferiblemente un derivado de celulosa u otro agente gelificante comercialmente disponible. Los agentes gelificantes preferidos son derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa) y/o polímeros de ácido acrílico modificados (por ejemplo, carbopol), o bien solos o en combinación. Los agentes gelificantes particularmente preferidos son metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. Otros agentes gelificantes preferidos son polímeros de poli(óxido de etileno) no iónicos. Otro agente gelificante preferido es carboxipolimetileno, también

conocido como Carbopol, que es un polímero de ácido acrílico modificado, seleccionado preferiblemente de Carbopol 940, Carbopol 934 [USAN:NF], Carbopol 907, Carbopol 941, Carbopol Ultrez 10 y Carbopol 5984.

5 Aunque los agentes gelificantes preferidos van a estar en forma no iónica, las moléculas aniónicas (es decir, carboximetilcelulosa y carbopol) pueden usarse también en la formulación en presencia de un excipiente catiónico, que puede ser un co-tensioactivo (por ejemplo, cloruro de pantenilhidroxipropilsteardimonio) (no cubierto por las reivindicaciones).

Los humectantes se eligen preferiblemente de beta-sitosterol, inositol, glicerina, estearato de glicerilo, pantenol, propilenglicol, polietilenglicol y sus derivados (es decir, metil gluceth 10 y metil gluceth 20) y xilitol.

10 La formulación consiste en un aspecto preferido de 0,05-2,0% de PHMB en peso, 0,1-40% de poloxámero en peso, 1,0-10,0% de humectante en peso, 0,5-5,0% de agente gelificante en peso y completada hasta 100% añadiendo agua purificada para obtener la disolución de tratamiento de heridas final. La formulación en forma de un gel puede consistir por consiguiente en 0,1% de PHMB en peso, 1,0% de poloxámero (tal como poloxámero 188) en peso, 8,6% de glicerina en peso, 1,8% en peso de hidroxietilcelulosa en peso y 88,5% de agua purificada en peso.

15 La formulación consiste en otro aspecto preferido no cubierto por las reivindicaciones de 0,05-2,0% de PHMB en peso, 0,1-40% de copolímero tri-bloque en peso, 0,01-2% de co-tensioactivo en peso, 1,0-10,0% de humectante en peso, 0,5-5,0% de agente gelificante en peso y completada hasta 100% añadiendo agua purificada para obtener la disolución de tratamiento de heridas final. La formulación en forma de un gel no cubierto por las reivindicaciones puede consistir por consiguiente en 0,1% de PHMB en peso, 1,0% de copolímero tri-bloque (tal como poloxámero 188) en peso, 0,1% de co-tensioactivo en peso, 8,6% de glicerina en peso, 1,8% en peso de hidroxietilcelulosa en peso y 88,4% de agua purificada en peso.

Otro aspecto no cubierto por las reivindicaciones es un método para producir una formulación de tratamiento tópico y oromucoso para el tratamiento de heridas, comprendiendo el método las etapas de procedimiento de añadir agua al mezclador, añadir y mezclar polihexametileno biguanida (PHMB) y agua purificada (disolución A) y añadir y mezclar dicha disolución A a copolímero tri-bloque para obtener el producto final.

25 Otro aspecto no cubierto por las reivindicaciones es un método para producir una formulación de tratamiento tópico y oromucoso para el tratamiento de heridas, comprendiendo el método las etapas de procedimiento de adición de agente gelificante a agua destilada y mezcla de los mismos por calentamiento seguido por adición de PHMB (disolución B), enfriamiento de dicha disolución B y adición y mezcla de dicha disolución B enfriada a copolímero tri-bloque para obtener el producto final.

30 La formulación según la presente invención solo contiene la PHMB y los poloxámeros descritos anteriormente, agua purificada, humectantes (por ejemplo, glicerina, inositol, pantenol, xilitol,... etc.), agentes gelificantes (por ejemplo, carbopol, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa,... etc.), es decir sin ningún compuesto adicional tal como sustancia/sustancias obtenidas de hierbas.

Formulaciones ejemplares

35 Formulaciones A y B que contienen PHMB y copolímeros tri-bloque

En lo siguiente, se describen dos formulaciones ejemplares según la presente invención, una en forma de una disolución y una en forma de un gel. Estas formulaciones se comparan también más tardes a las formulaciones conocidas normalmente en la sección experimental.

Formulación ejemplar A de una disolución según la presente invención:

Componente	Contenido (g)	Función
PHMB*	0,1 g (= 0,1% en peso)	Sustancia activa
Poloxámero 188	1,0 g (= 1,0% en peso)	Sustancia auxiliar
Agua destilada	Hasta 100	disolvente

40 * Se usa el 20% de PHMB (0,5 g); $0,5 \times 20 / 100 = 0,1$ g

Formulación ejemplar B de un gel según la presente invención:

Componente	Contenido (g)	Función
PHMB*	0,1 g (= 0,1% en peso)	Sustancia activa
Poloxámero 188	1,0 g (= 1,0% en peso)	Sustancia auxiliar

Componente	Contenido (g)	Función
Glicerina	8,6 g (= 8,6% en peso)	Sustancia auxiliar
Hidroxietilcelulosa	1,8 g (= 1,8% en peso)	Sustancia auxiliar
Agua destilada	Hasta 100	disolvente

* Se usa el 20% de PHMB (0,5 g); $0,5 \times 20/100 = 0,1$ g

Formulaciones comparativas que comprenden PHMB, copolímeros tri-bloque y co-tensioactivos

- 5 Las formulaciones según la presente invención puede incluir también co-tensioactivos como un excipiente adicional o bien para mejorar la solubilidad de cualquier contenido herbal añadido o para incorporar efectos sinérgicos adicionales a la formulación. Los siguientes ejemplos, uno en forma de una disolución y uno en forma de un gel, están describiendo la formulación básica con co-tensioactivos.

Ejemplo comparativo 1:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace la disolución de herida para limpiar y/o tratar heridas.

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Cocobetaína	0,1
Agua purificada	98,8

- 10 Ejemplo comparativo 2:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace una disolución de heridas para la limpiar y/o tratar heridas.

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Óxido de lauramina	0,1
Agua purificada	98,8

Ejemplo comparativo 3:

- 15 Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace una disolución de heridas para limpiar y/o tratar heridas.

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Cocoanfoacetato sódico	0,1
Agua purificada	98,8

Ejemplo comparativo 4:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace una disolución de heridas para limpiar y/o tratar heridas.

ES 2 611 351 T3

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Cocobetaína	0,1
PHSC*	0,1
Agua purificada	98,7

* Cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio

Ejemplo comparativo 5:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace un gel de heridas para limpiar/tratar heridas.

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Cocobetaína	0,1
Glicerina	8,6
Hidroxietilcelulosa	1,8
Agua purificada	88,4

5 Ejemplo comparativo 6:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace un gel de herida para limpiar/tratar heridas.

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Óxido de lauramina	0,1
Glicerina	8,6
Hidroxietilcelulosa	1,8
Agua purificada	88,4

Ejemplo comparativo 7:

10 Mezclar los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace un gel de herida para limpiar/tratar heridas.

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Cocoanfoacetato sódico	0,1
Glicerina	8,6
Hidroxietilcelulosa	1,8
Agua purificada	88,4

Ejemplo comparativo 8:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace un gel de herida para limpiar/tratar heridas.

Componente	Cantidad (% en peso)
PHMB	0,1
Poloxámero	1,0
Cocobetaina	0,1
PHSC*	0,1
Glicerina	8,6
Hidroxietilcelulosa	1,8
Agua purificada	88,3

* Cloruro de pantenilhidroxipropilesteardimonio

5 Formulaciones comparativas que comprenden PHMB, copolímeros tri-bloque y sustancias adicionales obtenidas de hierbas.

Además de los compuestos descritos anteriormente, las formulaciones pueden contener sustancia/sustancias obtenidas de hierbas, como se describe anteriormente. Dichas sustancias obtenidas de hierbas pueden tener las propiedades beneficiosas descritas anteriormente en la sección adecuada.

10 Sin embargo, las formulaciones según la presente invención no necesitan la presencia de sustancias obtenidas de hierbas. Además una formulación en forma de una disolución de gel como se describe anteriormente, que no contiene ninguna sustancia obtenida de hierbas pueden tener el efecto deseado para el tratamiento de heridas. A este respecto se nota de nuevo que los copolímeros tri-bloque, en particular poloxámeros según la presente invención, son tensioactivos anfifílicos, no tóxicos y no iónicos y por tanto pueden usarse en combinación con PHMB para el tratamiento de heridas con los efectos beneficiosos deseados.

15 El uso de sustancias adicionales obtenidas de hierbas puede por tanto aumentar más de forma sencilla el efecto beneficioso ya obtenido usando PHMB con copolímeros tri-bloque según la presente invención.

Formulaciones en forma de una disolución que comprende PHMB, copolímeros tri-bloque y sustancias adicionales obtenidas de hierbas

20 La presente invención por tanto comprende además una formulación en disolución que contiene una o más sustancias herbales, PHMB, un agente emulgente (un copolímero tri-bloque), y agua purificada para usar para el tratamiento tópico de heridas de la piel y oromucosa.

La formulación en disolución se pretende que se use para una preparación de mezcla compuesta por PHMB, agua purificada, un agente emulgente y/o extracto de consuelda (*Symphytum officinale L.*) y/o tintura de mirra (*Commiphora molmol*), y opcionalmente un co-tensioactivo o una mezcla de co-tensioactivos.

25 La concentración preferida de extracto de consuelda (*Symphytum officinale L.*) en cualquier formulación en disolución es 1,0-15,0% (p/p), más preferiblemente 3,0-12,0% (p/p) y lo más preferiblemente 10,0% (p/p).

La concentración preferida de tintura de mirra (*Commiphora molmol*) en cualquier formulación en disolución es 1,0-20,0% (p/p), más preferiblemente 3,0-12,0% (p/p) y lo más preferiblemente 5,0% (p/p).

30 La concentración preferida de polihexametileno biguanida (PHMB) en cualquier formulación en disolución es 0,05-2,0% (p/p), más preferiblemente 0,08-0,3% (p/p) y lo más preferiblemente 0,1% (p/p).

35 La concentración preferida de agente emulgente en cualquier formulación en disolución es 0,1-40,0% (p/p), más preferiblemente 0,5-20% (p/p), y lo más preferiblemente 1,0% (p/p). La concentración preferida de co-tensioactivos en cualquier formulación en disolución es 0-2% (p/p), más preferiblemente 0,01-2% (p/p), incluso más preferiblemente 0,05-1% (p/p), y lo más preferiblemente 0,1% (p/p). La mezcla preparada mezclando los ingredientes enumerados anteriormente se completa hasta 100% añadiendo agua destilada para obtener la disolución de tratamiento de heridas final.

Tabla 3. Cantidades usables y preferidas de ingredientes en una formulación en disolución.

ES 2 611 351 T3

Sustancia	Función	Cantidad usable en peso (%)	Cantidad preferida en peso (%)
Contenido herbal 1 Extracto de consuelda (<i>Symphytum officinale</i> L.)	Efectos anti-inflamatorio y analgésico, induce el granulado y se usa para el tratamiento de heridas mientras ayuda a la regeneración tisular	1,0-15,0	10,0
Contenido herbal 2 Tintura de mirra (<i>Commiphora molmol</i>)	Efectos antibacteriano, antifúngico y anestésico local	1,0-20,0	5,0
Poloxámero	Agente emulgente; agente de dispersión; agente humectante; agente solubilizante; lubricante, detergentes	0,1-40,0	1,0
Polihexametileno biguanida (PHMB)	Agente protector; algicidas, bactericidas/bacteriostáticos; fungicidas/fungistáticos; microbicidas/microbiostáticos; desinfectantes, reguladores y esterilizadores.	0,05-2,0	0,1
Agua purificada	Agente diluyente/agente suplementario	23,0-98,0	73,5
Co-tensioactivo	Mejora la solubilidad de los ingredientes herbales, reduce la citotoxicidad de la formulación	0,01-2,0	0,1

5 Para cumplir los objetivos mencionados anteriormente las etapas de producción de la formulación en disolución son como sigue: añadir y mezclar sustancia/sustancias herbales, poloxámero y opcionalmente un co-tensioactivo o una mezcla de co-tensioactivos para proporcionar la disolución X, de forma separada añadir y mezclar polihexametileno biguanida (PHMB) y agua destilada para proporcionar la disolución Y y finalmente; añadir y mezclar la disolución X a la disolución Y para obtener el producto final. Después de esto la disolución final obtenida después del procedimiento se somete a filtración.

La producción de varias formulaciones de disoluciones según la invención que incluyen además sustancias obtenidas de hierbas se describe en detalle como ejemplos a continuación:

10 Ejemplo comparativo 1:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace una disolución de heridas para limpiar y/o tratar heridas.

Extracto de consuelda (<i>Symphytum officinale</i> L)	10,0
Tintura de mirra (<i>Commiphora molmol</i>)	5,0
15 Poloxámero	1,0
Polihexametileno biguanida (PHMB)	0,1
Agua purificada	83,9

Ejemplo comparativo 2:

20 Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace una disolución de heridas para limpiar/tratar las heridas.

Extracto de consuelda (<i>Symphytum officinale</i> L)	10,0
Poloxámero	1,0
Polihexametileno biguanida (PHMB)	0,1
Agua purificada	88,9

Ejemplo comparativo 3:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace una disolución de heridas para limpiar/tratar las heridas.

	Tintura de mirra (<i>Commiphora molmol</i>)	5,0
5	Poloxámero	1,0
	Polihexametileno biguanida (PHMB)	0,1
	Agua purificada	93,9

Formulaciones comparativas en forma de un gel que comprende PHMB, copolímeros tri-bloque y sustancias adicionales obtenidas de hierbas:

10 La presente invención comprende además una formulación en gel que contiene una o más sustancias herbales, PHMB, un agente emulgente (un copolímero tri-bloque), un agente gelificante, un humectante y agua purificada para usar para el tratamiento tópico de heridas de la piel y oromucosa.

15 La formulación en gel se pretende usar para un preparado en mezcla compuesto de PHMB, agua purificada, un agente emulgente, un agente gelificante, un humectante y/o extracto de consuelda (*Symphytum officinale L.*) y/o tintura de mirra (*Commiphora molmol*), y opcionalmente un co-tensioactivo o una mezcla de co-tensioactivos.

La concentración preferida de extracto de consuelda (*Symphytum officinale L.*) en cualquier formulación en gel es 1,0-15,0% (p/p), más preferiblemente 3,0-12,0% (p/p) y lo más preferiblemente 10% (p/p).

La concentración preferida de tintura de mirra (*Commiphora molmol*) en cualquier formulación en gel es 1,0-20,0% (p/p), más preferiblemente 3,0-12,0% (p/p) y lo más preferiblemente 5,0% (p/p).

20 La concentración preferida de polihexametileno biguanida (PHMB) en cualquier formulación en gel es 0,05-2,0% (p/p), más preferiblemente 0,08-0,3% (p/p) y lo más preferiblemente 0,1% (p/p).

La concentración preferida de agente emulgente en cualquier formulación en gel es 0,1-40,0% (p/p), más preferiblemente 0,5-20% (p/p) y lo más preferiblemente 1,0% (p/p).

25 La concentración preferida de agente gelificante en cualquier formulación en gel es 0,5-5,0% (p/p), más preferiblemente 1,0-3,0% (p/p) y lo más preferiblemente 1,8% (p/p).

30 La concentración preferida de un humectante en cualquier formulación en gel es 1,0-10,0% (p/p), más preferiblemente 5,0-9,0% (p/p) y lo más preferiblemente 8,6% (p/p). La concentración preferida de co-tensioactivos en cualquier formulación en gel es 0-2% (p/p), más preferiblemente 0,01-2% (p/p), incluso más preferiblemente 0,05-1% (p/p) y lo más preferiblemente 0,1% (p/p). la mezcla preparada mezclando los ingredientes enumerados anteriormente se completó hasta 100% añadiendo agua destilada para obtener el gel de tratamiento de heridas final.

Tabla 4. Contenido del gel y cantidades preferidas/usables en peso

Sustancia	Función	Cantidad usable en peso (%)	Cantidad preferida en peso (%)
Contenido herbal 1 Extracto de consuelda (<i>Symphytum officinale L.</i>)	Efectos anti-inflamatorio y analgésico, induce el granulado y se usa para el tratamiento de heridas mientras ayuda a la regeneración tisular	1,0-15,0	10,0
Contenido herbal 2 Tintura de mirra (<i>Commiphora molmol</i>)	Efectos antibacteriano, antifúngico y anestésico local	1,0-20,0	5,0
Poloxámero	Agente emulgente; agente de dispersión; agente humectante; agente solubilizante; lubricante, detergentes	0,1-40,0	1,0

Sustancia	Función	Cantidad usable en peso (%)	Cantidad preferida en peso (%)
Polihexametileno biguanida (PHMB)	Agente protector; algicidas, bactericidas/bacteriostáticos; fungicidas/fungistáticos; microbicidas/microbiostáticos; desinfectantes, reguladores y esterilizadores.	0,05-2,0	0,1
Glicerina	Humectante	1,0-10,0	8,6
Hidroxietilcelulosa	Agente gelificante	0,5-5,0	1,8
Agua purificada	Agente diluyente/agente suplementario	8,0-96,3	73,5
Co-tensioactivo	Mejoran la solubilidad de los ingredientes herbales, reducen la citotoxicidad de la formulación	0,01-2,0	0,1

5 Para cumplir los objetivos mencionados anteriormente las etapas de producción de la formulación en gel son como sigue: añadir y mezclar sustancia/sustancias herbales, poloxámero y opcionalmente un co-tensioactivo o una mezcla de co-tensioactivos para proporcionar la disolución X, añadir separadamente agente gelificante a agua purificada y mezclar los mismos por calentamiento y seguido por adición de PHMB para proporcionar disolución Z, enfriar la disolución Z y finalmente; añadir y mezclar la disolución X a la disolución Z para obtener el producto final. Después de esto la disolución final, obtenida después del procedimiento, se opone a la filtración.

La producción de varias formulaciones en gel según la invención que incluyen además sustancias obtenidas de hierbas se describe en detalle como ejemplos a continuación:

10 Ejemplo comparativo 4:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace un gel de herida para limpiar/tratar heridas.

Extracto de consuelda (<i>Symphytum officinale</i> L)	10,0
Tintura de mirra (<i>Commiphora molmol</i>)	5,0
15 Poloxámero	1,0
Polihexametileno biguanida (PHMB)	0,1
Glicerina	8,6
Hidroxietilcelulosa	1,8
Agua purificada	73,5

20 Ejemplo comparativo 5:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace un gel de herida para limpiar/tratar heridas.

Extracto de consuelda (<i>Symphytum officinale</i> L)	10,0
Poloxámero	1,0
25 Polihexametileno biguanida (PHMB)	0,1
Glicerina	8,6
Hidroxietilcelulosa	1,8
Agua purificada	78,5

Ejemplo comparativo 6:

Mezclando los siguientes ingredientes enumerados de la forma normal se hace un gel de heridas para limpiar/tratar heridas.

	Tintura de mirra (<i>Commiphora molmol</i>)	5,0
	Poloxámero	1,0
5	Polihexametileno biguanida (PHMB)	0,1
	Glicerina	8,6
	Hidroxietilcelulosa	1,8
	Agua purificada	83,5

Áreas de aplicación

- 10 Las presentes formulaciones pueden usarse para la limpieza, descontaminación, irrigación y humectación de piel y mucosa infectada, seca y desintegrada (crónica y aguda); se usa también antes de la aplicación de vendajes, gasas, compresas, rellenos de herida y otros materiales absorbentes.

Resultados experimentales

Resultados generales con formulaciones que contienen PHMB y poloxámero 188 según las formulaciones A y B

- 15 Se ha mostrado que la disolución (formulación ejemplar A) según la presente invención tiene buenas propiedades de descolonización para *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). El *S. aureus* resistente a la meticilina es una cepa bacteriana gram positiva, que provoca neumonía, heridas e infecciones hospitalarias. Son resistentes a varios antibióticos. La disolución según la presente invención tiene un fuerte efecto bactericida en el MRSA y puede aplicarse fácilmente en el área infectada.

- 20 Los mismos resultados se alcanzaron para el *Enterococci* resistente a la vancomicina (VRE), otra cepa de bacterias gram positivas, que provoca graves infecciones hospitalarias principalmente en pacientes de hemodiálisis crónica. También aquí según la presente invención tiene un fuerte efecto bactericida en el VRE y puede aplicarse fácilmente en el área infectada.

- 25 También para la *Acinetobacter baumannii*, bacteria pleomórfica gram negativa, que puede permanecer viva durante un largo tiempo en condiciones ambientales extremas y como un patógeno oportunista en seres humanos, que forma colonias fácilmente y que afecta a la gente con sistemas inmunes comprometidos en el hospital, se alcanzaron buenos efectos. Se ha demostrado que la PHMB se usa de forma efectiva en superficies animadas e inanimadas que están colonizadas con *Acinetobacter* resistentes a múltiples fármacos para la antisepsia y desinfección.

- 30 Eficacia bactericida y levaduricida de las formulaciones A y B

Descripción general del método de ensayo para la eficacia bactericida:

La actividad bactericida de una disolución que contiene PHMB y poloxámero 188 según la presente invención se evaluó de acuerdo con el Estándar Europeo EN 13727 (2012/FprA1: 2013).

- 35 Una suspensión de organismos de ensayo en una disolución de la sustancia de interferencia se añade a una muestra de la disolución según la presente invención (diluida con agua dura). La mezcla se mantiene a $20 \pm 1^\circ\text{C}$ durante los tiempos de contacto necesarios. Al final del tiempo de contacto, se toma una alícuota de 1 ml; la actividad microbicida en esta parte se neutraliza inmediatamente. Dos muestras de 1 ml (por etapa de dilución, el diluyente conteniendo neutralizador) de esta suspensión se extiende en al menos 2 platos cada una. El número de organismos de ensayo supervivientes en la mezcla de ensayo se calcula para cada muestra y la reducción se determina con respecto al núm. de suspensión de ensayo correspondiente. Las condiciones experimentales (control A), la no toxicidad del neutralizador (control B) y el método de dilución-neutralización (control C) se validan.

- 40 La formulación en forma de una disolución usada contiene 0,1 g de PHMB, 1,0 g de poloxámero 188 y 98,9 g de agua destilada por 100 g.

- 45 La formulación en forma de un gel usado contiene 0,1 g de PHMB, 1,0 g de poloxámero 188, 8,6 g de glicerina, 1,8 g de hidroxietilcelulosa y 88,5 g de agua destilada por 100 g.

El ensayo con la disolución según la presente invención se realizó bajo condiciones de suciedad (0,3% de albúmina + 0,3% de eritrocitos de oveja) usando *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Escherichia coli* (NCTC 10538), *Enterococcus hirae* (ATCC 10541) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), como organismos de ensayo. Se usaron disoluciones de ensayo al 80%, 50% y 25% de la formulación que contenía 0,1% de PHMB (núm. CAS: 32289-58-0)

y 1% de poloxámero (núm. CAS: 9003-11-6). Los valores de pH fueron 6,21 (100%), 7,36 (80%), 7,35 (50%) y 6,88 (WSH). Como neutralizador, se usaron 4% de Tween80 + 3% de saponina + 0,4% de lecitina + 0,5% de SDS (Neutralizador XXIII). Los resultados se presentan debajo.

5 Además la disolución se ensaya frente a MRSA (ATCC 33592), VRE (DSM 17050) y *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606). El ensayo se realizó bajo condiciones de suciedad (MRSA y VRE) como se describe anteriormente y de limpieza (0,3 g/l de albúmina bovina). Los resultados se presentan debajo.

10 El ensayo con el gel según la presente invención se realizó bajo condiciones de suciedad (0,3% de albúmina + 0,3% de eritrocitos de oveja) usando *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Escherichia coli* (NCTC 10538), *Enterococcus hirae* (ATCC 10541) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) como organismos de ensayo. Se usaron disoluciones de ensayo al 80%, 50%, 25% y 5% de la formulación que contenía 0,1% de PHMB (núm. CAS: 32289-58-0) y 1% de poloxámero (núm. CAS: 9003-11-6). Los valores de pH fueron 6,20 (80%), 7,19 (50%), 7,22 (25%), 7,68 (5%) y 7,05 (WSH). Como neutralizador, se usaron 4% de Tween80 + 3% de saponina + 0,4% de lecitina + 0,5% de SDS (Neutralizador XXIII). Los resultados se presentan debajo.

Resultados para la actividad bactericida:

15 La disolución según la presente invención posee actividad bactericida ($\log_{10} \text{RF} \geq 5$) a 20°C en condiciones de suciedad para las cepas de referencia *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* y *E. hirae* en un tiempo de contacto de 1 min a una concentración de producto de 80%, y en un tiempo de contacto de 5 min a una concentración de producto de 25%. Además, dicha disolución posee una actividad bactericida ($\log_{10} \text{RF} \geq 5$) a 20°C en condiciones de suciedad en 5 y 10 minutos cuando se diluye a 80% y 50% (v/v) en agua destilada para la cepa de referencia *Staphylococcus aureus* (MRSA) y en 1, 5 y 10 minutos cuando se diluye a 80% y 50% (v/v) en agua destilada para la cepa de referencia *Enterococcus faecium* (VRE). El resultado de ensayo a 20°C en condiciones de limpieza para la cepa de referencia *Acinetobacter baumannii* mostró que la disolución posee una actividad bactericida ($\log_{10} \text{RF} \geq 5$) en 5 y 10 minutos cuando se diluye al 80% y 50% (v/v) en agua destilada.

25 El gel según la presente invención posee actividad bactericida ($\log_{10} \text{RF} \geq 5$) a 20°C en condiciones de suciedad para cepas de referencia *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* y *E. hirae* en un tiempo de contacto de 1 min a una concentración de producto de 50%.

Descripción general del método de ensayo para la eficacia levaduricida:

La actividad levaduricida de una disolución que contiene PHMB y poloxámero 188 según la presente invención se evaluó de acuerdo con el Estándar Europeo EN 13624 (2013).

30 Una suspensión de organismos de ensayo en una disolución de la sustancia de interferencia se añade a una muestra de la disolución según la presente invención (diluida con agua dura). La mezcla se mantiene a $20 \pm 1^\circ\text{C}$ para los tiempos de contacto necesarios. Al final del tiempo de contacto, se toma una alícuota de 1 ml; la actividad microbiana en esta parte se neutraliza inmediatamente. Dos muestras de 1 ml (por etapa de dilución, diluyente que contiene neutralizador) de esta suspensión se extienden en al menos 2 platos cada una. El número de organismos de ensayo supervivientes en la mezcla de ensayo se calcula para cada muestra y la reducción se determina con respecto al núm. de suspensión de ensayo correspondiente. Las condiciones experimentales (control A), la no toxicidad del neutralizador (control B) y el método de dilución-neutralización (control C) se validan.

La formulación en forma de una disolución usada contiene 0,1 g de PHMB, 1,0 g de poloxámero 188 y 98,9 g de agua destilada por 100 g.

40 La formulación en forma de un gel usada contiene 0,1 g de PHMB, 1,0 g de poloxámero 188, 8,6 g de glicerina, 1,8 g de hidroxietilcelulosa y 88,5 g de agua destilada por 100 g.

45 El ensayo con la disolución según la presente invención se realizó bajo condiciones de suciedad (0,3% de albúmina + 0,3% de eritrocitos de oveja) usando *C. albicans* (ATCC 10231) como organismo de ensayo. Se usaron disoluciones de ensayo de 80%, 50% y 25% de la formulación que contiene 0,1% de PHMB (núm. CAS: 32289-58-0) y 1% de poloxámero (núm. CAS: 9003-11-6). Los valores de pH fueron 6,21 (100%), 7,36 (80%), 7,35 (50%) y 6,88 (WSH). Como neutralizador, se usaron 4% de Tween80 + 3% de saponina + 0,4% de lecitina + 0,5% de SDS (Neutralizador XXIII). Los resultados se presentan a continuación.

50 El ensayo con el gel según la presente invención se realizó bajo condiciones de suciedad (0,3% de albúmina + 0,3% de eritrocitos de oveja) usando *C. albicans* (ATCC 10231) como organismo de ensayo. Se usaron disoluciones de ensayo al 80%, 50%, 25% y 5% de la formulación que contiene 0,1% de PHMB (núm. CAS: 32289-58-0) y 1% de poloxámero (núm. CAS: 9003-11-6). Los valores de pH fueron 6,20 (80%), 7,19 (50%), 7,22 (25%), 7,68 (5%) y 7,05 (WSH). Como neutralizador, se usaron 4% de Tween80 + 3% de saponina + 0,4% de lecitina + 0,5% de SDS (Neutralizador XXIII). Los resultados se presentan a continuación.

Resultados para la actividad levaduricida:

La disolución según la presente invención posee actividad bactericida ($\log_{10} \text{RF} \geq 4$) a 20°C bajo condiciones de suciedad para la cepa de referencia *C. albicans* en un tiempo de contacto de 15 min a una concentración de producto que empieza a 50%.

5 El gel según la presente invención posee actividad bactericida ($\log_{10} \text{RF} \geq 4$) a 20°C bajo condiciones de suciedad para la cepa de referencia *C. albicans* en un tiempo de contacto de 15 min a una concentración de producto que empieza a 25%.

Comparación con otras formulaciones

Actividad bactericida y levaduricida

10 Las formulaciones de la presente invención tienen la misma o mejor actividad bactericida y/o levaduricida que las formulaciones usadas normalmente.

Por ejemplo, la disolución según la presente invención que contiene PHMB y poloxámero (por ejemplo, poloxámero 188) tiene la misma o una mejor actividad bactericida y levaduricida en comparación a la PHMB usada sola.

15 Además, la disolución según la presente invención que contiene PHMB y poloxámero (por ejemplo, poloxámero 188) tiene la misma o una mejor actividad bactericida y levaduricida en comparación con la PHMB en combinación con undecilenamidopropil betaína.

Además, el gel según la presente invención que contiene PHMB, poloxámero (por ejemplo poloxámero 188), glicerina e hidroxietilcelulosa tiene la misma o una mejor actividad bactericida y levaduricida en comparación con PHMB usada solo con glicerina e hidroxietilcelulosa.

20 Además, el gel según la presente invención que contiene PHMB, poloxámero (por ejemplo poloxámero 188), glicerina e hidroxietilcelulosa tiene la misma o una mejor actividad bactericida y levaduricida en comparación con la PHMB usada con glicerina e hidroxietilcelulosa y undecilenamidopropil betaína.

Toxicidad

25 La composición con PHMB y poloxámero tiene propiedades mejoradas en comparación con otros tensioactivos tales como los derivados de betaína. Ha resultado que los poloxámeros y en particular el poloxámero 188 tienen una toxicidad significativamente menor que la mayoría de tensioactivos usados normalmente tales como derivados de betaína. La información de clasificación según las regulaciones de EU y los valores LD50 de algunos tensioactivos comerciales se dan en la tabla 5.

Tabla 5. Comparación de información peligrosa de Kolliphor® P 188 (poloxámero) con varios tensioactivos derivados de ácido graso no ramificado disponibles comercialmente.

Nombre químico	Número Cas	Clasificación GHS ^a	LD50 agudo oral (Rata)
Kolliphor® P 188 (poloxámero 188)	9003-11-6	No se necesita etiqueta de aviso de peligro	>5.000 mg/kg
CRODATERIC™ CAB 30-LQ-(RB) (cocamidopropil betaína)	61789-40-0	Irritación de ojo 2; H319	Sin datos disponibles
CRODATERIC™ CAB 30-LQ-(TH) (lauramidopropil betaína)	4292-10-8	Irritación de piel 2; H315 irritación de ojo 2; H319	>4.900 mg/kg
Rewoteric® AM B U 185 (undecilenamidopropil betaína)	98510-75-9	Daño ocular 1; H318	>2.000 mg/kg

30 ^aRegulación CLP (EC) núm. 1272/2008

35 Como se menciona anteriormente, la citotoxicidad es una clave importante en la recuperación de las heridas. Además el efecto reductor de la citotoxicidad de un ingrediente es deseable. Se ha mostrado que el poloxámero 188 tiene propiedades de sellado y reparación de la membrana en neuronas, miocitos cardiacos, fibroblastos y células del músculo esquelético [22-25]. Así el poloxámero 188 previene la apoptosis y reduce la citotoxicidad. Adicionalmente, se presentó que el poloxámero 188 facilita la reparación de la membrana plasmática en las células residentes en los alveolos [26].

Así, es beneficioso usar poloxámeros en vez de tensioactivos usados normalmente en formulaciones bactericidas o levaduricidas.

Tensión superficial

5 Además, los poloxámeros, debido a sus propiedades no iónicas han mejorado la tensión superficial en comparación con los tensioactivos tales como derivados de betaína. Por ejemplo, en caso de que cambie el pH en una herida, la carga de las betaínas puede cambiar y así tener una diferente tensión superficial que antes. Por lo tanto, con los derivados de betaína, el efecto bactericida o levaduricida deseado no siempre puede asegurarse de forma reproducible. Los copolímeros tri-bloque de la presente invención por otro lado tienen la misma tensión superficial, independientemente del pH circundante y aseguran un efecto bactericida o levaduricida constante y fiable.

Al mismo tiempo, la adhesión de microorganismos en las heridas se minimiza mejor por dichos copolímeros tri-bloque.

Referencias

1. Dahlen, N. y A.P. Kramer. 2008, Wound treatment agent. Prontomed GmbH, 32120 Hiddenhausen (DE). EP1404311 (B1).
2. Dahlen, N. 2001, Stable aqueous gel containing polyhexamethylene biguanide, glycerol and hydroxyethyl cellulose, useful e.g. as washing or shower gel having decontaminant action or for covering wounds. Prontomed GmbH. DE10012026 A1. DE2000112026.
3. Jovanovic, A., et al., *The Influence of Metal Salts, Surfactants, and Wound Care Products on Enzymatic Activity of Collagenase, the Wound Debriding Enzyme*. Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice, 2012. **24**(9): p. 242-253.
4. Gethin, G., *The significance of surface pH in chronic wounds*. Wounds uk, 2007. **3**(3): p. 52.
5. Arndt, A., et al. 2013, Antimicrobial wound dressing. B. Braun Melsungen Ag. US20130231394 A1. US 13/637,111.
6. Birnie, C.R., D. Malamud, y R.L. Schnaare, *Antimicrobial Evaluation of N-Alkyl Betaines and N-Alkyl-N,N-Dimethylamine Oxides with Variations in Chain Length*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2000. **44**(9): p. 2514-2517.
7. Fraud, S., et al., *Activity of amine oxide against biofilms of Streptococcus mutans: a potential biocide for oral care formulations*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005. **56**(4): p. 672-677.
8. Kanjilal, S., et al., *Synthesis and evaluation of micellar properties and antimicrobial activities of imidazole-based surfactants*. European Journal of Lipid Science and Technology, 2009. **111**(9): p. 941-948.
9. Barel, A.O., M. Paye, y H.I. Maibach, *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 2001, Nueva York, Marcel Dekker. ISBN: 0-8247-0292-1
10. Logan, A. y D. Hill, *Bioavailability: Is this a key event in regulating the actions of peptide growth factors?* Journal of endocrinology, 1992. **134**(2): p. 157-161.
11. Agren, M., *An amorphous hydrogel enhances epithelialisation of wounds*. ACTA DERMATOVENEREOLOGICA-STOCKHOLM-, 1998. **78**: p. 119-122.
12. Muetterlein, R. y C.-G. Arnold, *Investigations Concerning the Content and the Pattern of Pyrrolizidine Alkaloids in Symphytum officinale L.* PZ WISSENSCHAFT, 1993. **138**: p. 119-119.
13. EMA/HMPC/572844/2009, *Assessment report on Symphytum officinale L., radix*, 12 de julio 2011, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
14. *Comfrey herb and leaf (Symphyti herba/-folium), List of German Commission E Monographs (Phytotherapy), Phytotherapeutic Monographs (BGA, Commission E, Germany)*. 27 de julio 1990.
15. *Symphyti radix*, 2009; *E/S/C/O/P Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Supplement 2009*, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Thieme. p. 249-254. ISBN: 1901964086
16. Staiger, C., *Symphytum*, 2009; *HagerROM 2009: Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen*, W. Blaschek, S. Ebel, and E. Hackenthal, Editors., Springer-Verlag: Berlin. ISBN: 978-3-642-16227-5
17. Staiger, C., *Comfrey: a clinical overview*. Phytotherapy Research, 2012. **26**(10): p. 1441-1448.
18. Andres, R., R. Brenneisen, y J. Clerc, *Relating antiphlogistic efficacy of dermatics containing extracts of Symphytum officinale to chemical profiles* Pl. Med, 1989. **55**: p. 643-644.
19. EMA/HMPC/96910/2010, *Assessment report on Commiphora molmol Engler, gummi-resina*, 15 de septiembre 2010, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

20. *Myrrha*, 2003; *E/S/C/O/P Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Supplement 2003*, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Thieme. p. 340-344. ISBN: 1588902331
21. Verhelst, G., *Groot handboek geneeskrachtige planten*. 2004, Welvergem: BVBA Mannavita. ISBN: 9080778427
22. Marks, J.D., et al., *Amphiphilic, tri-block copolymers provide potent membrane-targeted neuroprotection*. The FASEB Journal, 2001. **15**(6): p. 1107-1109.
23. Yasuda, S., et al., *Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer*. Nature, 2005. **436**(7053): p. 1025-1029.
24. Merchant, F., et al., *Poloxamer 188 enhances functional recovery of lethally heat-shocked fibroblasts*. Journal of Surgical Research, 1998. **74**(2): p. 131-140.
25. Collins, J.M., F. Despa, y R.C. Lee, *Structural and functional recovery of electroporabilized skeletal muscle in-vivo after treatment with surfactant poloxamer 188*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 2007. **1768**(5): p. 1238-1246.
26. Plataki, M., et al., *Poloxamer 188 facilitates the repair of alveolus resident cells in ventilator-injured lungs*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. **184**(8): p. 939-947.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que consiste en polihexametileno biguanida, agua purificada y al menos un poloxámero para el uso en el tratamiento tópico y/u oromucoso de heridas.
- 5 2. La formulación según la reivindicación 1, que consiste en 0,1% de polihexametileno biguanida en peso, 1,0% de poloxámero en peso y 98,9% de agua purificada en peso.
3. Una formulación que consiste en polihexametileno biguanida, agua purificada, humectante, agente gelificante y al menos un poloxámero para el uso en el tratamiento tópico y/u oromucoso de heridas.
- 10 4. La formulación según la reivindicación 3, que consiste en 0,1% de polihexametileno biguanida (PHMB) en peso, 1,0% de poloxámero en peso, 8,6% de humectante, 1,8% en peso de hidroxietilcelulosa y 88,5% de agua purificada en peso.
5. La formulación según la reivindicación 4, en donde el poloxámero se selecciona de poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 y poloxámero 407.
6. La formulación según la reivindicación 5, en donde el poloxámero es poloxámero 188.