

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 717**

51 Int. Cl.:

**A61K 41/00** (2006.01)

**A61K 31/4166** (2006.01)

**A61K 31/7008** (2006.01)

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2009 PCT/CA2009/001608**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010 WO10051636**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 09824315 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2365829**

54 Título: **Combinación de un oxidante y un fotoactivador para la cicatrización de heridas**

30 Prioridad:

**07.11.2008 US 112235 P**

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

**15.09.2017**

73 Titular/es:

**KLOX TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
275 Boulevard Armand-Frappier  
Laval QC H7V 4A7, CA**

72 Inventor/es:

**PIERGALLINI , REMIGIO;  
LOUPIS , NIKOLAOS y  
BELLINI , FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

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

**ES 2 632 717 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

Combinación de un oxidante y un fotoactivador para la cicatrización de heridas

**Antecedentes****(a) Campo**

- 5 El objeto de estudio descrito se refiere en general a una composición para la cicatrización de heridas.

**(b) Técnica anterior relacionada**

El proceso de reparación de heridas es fundamental para la restauración de la integridad y la función del tejido después de procedimientos quirúrgicos o lesión traumática. El retraso de la cicatrización de la herida y la dehiscencia de las heridas quirúrgicas representan un problema clínico significativo.

- 10 Se ha empleado la terapia fotodinámica utilizando colorantes fotoactivos tales como Eritrosina B, Safranina O para destruir bacterias, como se describe en los documentos WO 05/032459 y WO 05/021094, ambos de Albrecht et al. Los colorantes fotoactivos se emplean para destruir las bacterias directamente. Las composiciones descritas en estas solicitudes de patente carecen de oxidantes y factores de cicatrización, y no se emplean para promover directamente la cicatrización de heridas.

- 15 La patente de los Estados Unidos Núm. 6.056.548 de Neuberger et al. describe un método de destrucción de bacterias en la cavidad oral, y promueve la higiene bucal utilizando colorantes fotoactivos. Esta patente también describe la utilización de un agente blanqueante, peróxido de hidrógeno, para fotoblanquear y destruir el colorante fotoactivo utilizado para la destrucción de bacterias. Sin embargo, las composiciones utilizadas no mencionan factores de cicatrización y no se emplean para promover directamente la cicatrización de heridas.

- 20 El documento WO 08/013962 de Grafe et al. describe el uso de una composición que comprende colágeno y una molécula fotoactivable, la temporfina (mTHPC) para el entrecruzamiento *in vivo* del colágeno para fortalecer y estabilizar la microestructura de un almacén de colágeno. Esta patente también describe que la composición muestra un efecto antimicrobiano y desinfecta el sitio de tratamiento y frena el crecimiento microbiano. Sin embargo, estas composiciones no contienen oxidantes, o factores de cicatrización y, por lo tanto, promueven la cicatrización de heridas mediante el fortalecimiento del almacén de colágeno formado y la destrucción de bacterias.

El documento WO 07/025244 de Houle et al. describe un sistema de limpieza y un método para destruir agentes patógenos que tiene un sistema de suministro de fluido, una composición sensibilizante y un dispositivo iluminador. La solución sensibilizante produce especies químicas reactivas, cuyas concentraciones se incrementan elevando la presión parcial de gas oxígeno.

- 30 Aunque la destrucción de bacterias presentes en un sitio herido es propicia para la cicatrización de heridas, no estimula directamente la reparación de heridas. Por lo tanto, sería altamente deseable disponer de una nueva composición para la cicatrización de los daños de la piel y las heridas no sólo con el fin de destruir las bacterias, sino también para mejorar y acelerar el proceso de cicatrización después del establecimiento de lesiones patológicas, trauma o lesión.

**35 Compendio**

De acuerdo con una realización se describe una composición para la cicatrización de heridas que comprende al menos un oxidante elegido entre peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y peróxido de benzoilo, al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante, cuyo fotoactivador comprende una eosina, y al menos un factor de cicatrización seleccionado entre ácido hialurónico, glucosamina y alantoína, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 40

Los oxidantes se pueden seleccionar entre peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y peróxido de benzoilo.

La composición para la cicatrización de heridas puede comprender adicionalmente al menos un agente gelificante hidrófilo.

- 45 El agente gelificante hidrófilo se puede seleccionar entre glucosa, almidón modificado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros de carbopol®, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina, gelatina.

Los fotoactivadores se pueden seleccionar entre un colorante derivado de xanteno, un colorante azoico, un tinte biológico y un carotenoide.

- 50 El colorante derivado de xanteno se puede seleccionar entre un colorante de fluoreno, un colorante de fluorona y un colorante de rodol.

- El colorante de fluoreno se puede seleccionar entre un colorante de pironina y un colorante de rodamina.
- El colorante de pironina se puede seleccionar entre pironina Y y pironina B.
- El colorante de rodamina se puede seleccionar entre rodamina B, rodamina G y rodamina WT.
- El colorante de fluorona se puede seleccionar entre fluoresceína y derivados de fluoresceína.
- 5 El derivado de fluoresceína se puede seleccionar entre floxina B, rosa bengala y merbromina.
- El derivado de fluoresceína se puede seleccionar entre eosina y eritrosina.
- El colorante azoico se puede seleccionar entre violeta de metilo, rojo neutro, rojo para, amaranto, carmoisina, rojo allura AC, tartrazina, naranja G, Ponceau 4R, rojo de metilo y murexida-purpurato de amonio.
- 10 El tinte biológico se puede seleccionar entre safranina O, fucsina alcalina, fucsina ácida, yoduro de 3,3'-dihexilcarbocianina, ácido carmínico y verde de indocianina.
- El carotenoide se puede seleccionar entre crocetina,  $\alpha$ -crocina (ácido 8,8-diapo-8,8-carotenoico), zeaxantina, licopeno,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, bixina y fucoxantina.
- El carotenoide puede estar presente en la composición en forma de una mezcla seleccionada entre polvo rojo de azafrán, extracto de achiote y extracto de algas pardas.
- 15 La composición para la cicatrización de heridas puede comprender adicionalmente al menos un agente quelante.
- El agente quelante se puede seleccionar entre ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido etilenglicol tetraacético (EGTA).
- La composición para la cicatrización de heridas puede comprender adicionalmente al menos un factor estimulador de la lipólisis.
- 20 El factor de estimulación de la lipólisis se puede seleccionar entre cafeína y paraxantina.
- De acuerdo con una realización, se describe una composición que comprende al menos un oxidante seleccionado entre peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y peróxido de benzoilo y al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante, comprendiendo el fotoactivador una eosina, para su uso en la cicatrización de heridas mediante un método que comprende las etapas de a) aplicar tópicamente dicha composición sobre la piel de un paciente; y b) tratar dicha piel de la etapa a) con luz actínica durante un tiempo suficiente para que dicho fotoactivador cause la activación de dicho oxidante.
- 25 El método para la cicatrización de heridas puede comprender la exposición de la piel a luz actínica durante un periodo en el intervalo de 60 segundos a 5 minutos.
- 30 El método para la cicatrización de heridas puede comprender la exposición de la piel a luz actínica durante un periodo en el intervalo de 60 segundos a 5 minutos por  $\text{cm}^2$  de área que se vaya a tratar.
- El método para la cicatrización de heridas puede comprender la exposición de la piel a una fuente de luz actínica que está en movimiento continuo sobre el área que se está tratando.
- El método para la cicatrización de heridas puede comprender la exposición de la piel a luz actínica que puede ser luz visible que tiene una longitud de onda entre 400 nm y 600 nm.
- 35 A continuación se definen los siguientes términos.
- Se pretende que el término "agente gelificante hidrófilo" signifique un material que espesa y estabiliza soluciones, emulsiones y suspensiones líquidas. Los agentes gelificantes hidrófilos se disuelven en líquido y proporcionan una estructura que confiere al gel resultante una apariencia de materia sólida, estando constituida en su mayor parte por un líquido. Los agentes gelificantes hidrófilos son muy similares a los espesantes.
- 40 Se pretende que el término luz actínica signifique la energía luminosa emitida desde una fuente de luz específica (lámpara, LED o láser) y capaz de ser absorbida por la materia (p. ej., el fotoactivador definido más adelante) y de producir un cambio identificable o medible cuando interacciona con ella; en cuanto al cambio clínicamente identificable los autores de la presente invención pueden suponer un cambio en el color del fotoactivador utilizado (p. ej., de rojo a transparente).
- 45 Se pretende que el término "fotoactivador" signifique un compuesto químico capaz de absorber luz actínica. El fotoactivador experimenta fácilmente fotoexcitación y luego transfiere su energía a otras moléculas, aumentando o acelerando de ese modo la dispersión de luz, y potenciando o activando el oxidante presente en la mezcla de reacción.

Se pretende que el término "oxidante" signifique un compuesto químico que transfiere fácilmente átomos de oxígeno y oxida otros compuestos, o una sustancia que gana electrones en una reacción química redox.

Se pretende que el término "agente quelante" signifique un producto químico que elimina los iones metálicos, tales como hierro, y los mantiene en solución.

- 5 Se pretende que el término "factor de cicatrización" signifique un compuesto que promueve o potencia el proceso de cicatrización o regeneración de un tejido.

Se pretende que el término "lipólisis" signifique el proceso en el que los lípidos se descomponen en sus ácidos grasos constituyentes.

- 10 Se pretende que el término "tiempo de exposición a la luz actínica" signifique el tiempo que un tejido, piel o herida se expone a luz actínica por aplicación de luz actínica.

Se pretende que el término "tiempo total de exposición a luz actínica" signifique el tiempo acumulativo que un tejido, piel o herida se expone a luz actínica después de varias aplicaciones de luz actínica.

- 15 Se pretende que el término "portador farmacéuticamente aceptable" signifique una solución conservante, una solución salina, una solución salina isotónica (aproximadamente 0,9%) o una solución de albúmina a aproximadamente 5%, una suspensión, agua estéril, solución salina tamponada con fosfato y similares. Se pueden incluir en las composiciones de la presente invención otros agentes tamponadores, agentes dispersantes y sustancias inertes no tóxicas adecuadas para su administración a un paciente. Las composiciones pueden ser soluciones, suspensiones o cualquier formulación apropiada adecuada para administración, y son típicamente estériles y libres de materia particulada no deseable. Las composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales
- 20

Las características y ventajas del objeto de estudio de la presente invención se harán más evidentes a la luz de la siguiente descripción detallada de las realizaciones seleccionadas. Los dibujos y la descripción deben considerarse de naturaleza ilustrativa, y no restrictivos, y el alcance completo del objeto de estudio se establece en las reivindicaciones.

## 25 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 ilustra que la Eosina Y no afecta a la viabilidad celular. Se trataron células Hep G2 durante 24 horas con concentraciones crecientes (0,001 a 100  $\mu$ M) de Eosina Y, o se dejaron sin tratar (CTL). La Estaurosporina (STS) se utilizó como un control positivo que inducía la mortalidad celular. No se pudieron someter a ensayo concentraciones más altas (0,5 y 1 mM) de Eosina Y ya que el colorante interfería en el análisis.

- 30 La Fig. 2 ilustra que la eritrosina B no afecta a la viabilidad celular. Las células Hep G2 se trataron durante 24 horas con concentraciones crecientes (0,001 a 100  $\mu$ M) de Eritrosina B, o se dejaron sin tratar (CTL). La Estaurosporina (STS) se utilizó como un control positivo que inducía la mortalidad celular. No se pudieron someter a ensayo concentraciones más altas (0,5 y 1 mM) de Eritrosina B ya que el colorante interfería en el análisis.

- 35 La Fig. 3 ilustra que el cierre inicial de la herida mejora después de la aplicación de una composición para la cicatrización de heridas. Las ratas ( $n = 2$  por grupo) con una herida por escisión se trataron o no con una composición para la cicatrización de heridas que comprendía un oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora (eosina Y, eritrosina B y polvo rojo de azafrán). Rombo: animales tratados; círculo: animales no tratados (controles).

- 40 La Fig. 4 ilustra que el cierre de la herida mejora después de la aplicación de composiciones para la cicatrización de heridas. Las ratas ( $n = 2$  por grupo) con una herida por escisión se trataron o no con la composición para la cicatrización de heridas (A) que comprendía un oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora (eosina Y, eritrosina B), composición para la cicatrización de heridas (B) que comprendía un oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora (eosina Y, eritrosina B y polvo rojo de azafrán) o una composición para la cicatrización de heridas (C) que comprendía un oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora (eosina Y, eritrosina B, polvo rojo azafrán y verde de indocianina).
- 45

La Fig. 5 ilustra que el cierre de la herida mejora después de la aplicación de una composición para la cicatrización de heridas. Las ratas ( $n = 2$  por grupo) con una herida por escisión se trataron o no con una composición para la cicatrización de heridas que comprendía un oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora (eosina Y, eritrosina B). Rombo: animales tratados; triángulo: animales no tratados (controles).

- 50 La Fig. 6 ilustra que el cierre de la herida mejora después de la aplicación de una composición para la cicatrización de heridas.

La Fig. 7 ilustra que la cicatrización de heridas mejora después de la aplicación de una composición para la cicatrización de heridas.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

De acuerdo con una realización, se proporciona una composición para la cicatrización de heridas adecuada para su uso en la piel o herida de un paciente. Este producto acelera la cicatrización y la restauración de una herida.

- 5 De acuerdo con otra realización, se proporciona una composición para su uso en una técnica fotodinámica por medio de la cual la composición es activada por luz, proporcionando un efecto beneficioso sobre la piel o herida y promoviendo la cicatrización.

- 10 La composición se puede utilizar para el tratamiento de lesiones en las diferentes capas de la piel, incluyendo incisiones, laceraciones, abrasiones, heridas punzantes, heridas penetrantes, heridas de bala, contusiones, hematomas y lesiones por aplastamiento. Las lesiones a las mucosas se pueden tratar también con la composición de la presente invención, que se puede emplear, por ejemplo, para el tratamiento de lesiones patológicas de la mucosa oral, tales como periodontitis, úlceras y herpes labial (herpes orofacial).

La composición comprende una serie de principios activos seleccionados entre grupos de posibles componentes. Cada uno de estos diversos principios activos tiene su mecanismo de acción.

**Oxidantes**

- 15 La composición comprende oxidantes como fuente de radicales de oxígeno. Los compuestos peróxido son oxidantes que contienen el grupo peroxi (R-O-O-R), que es una estructura en forma de cadena que contiene dos átomos de oxígeno, cada uno de los cuales está unido al otro y a un radical o algún elemento. Los oxidantes adecuados para la preparación del medio activo incluyen, pero no se limitan a:

- 20 El peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) es el material de partida para preparar peróxidos orgánicos. El  $H_2O_2$  es un poderoso agente oxidante, y la propiedad única del peróxido de hidrógeno es que se descompone en agua y oxígeno y no forma ningún compuesto residual persistente y tóxico. El peróxido de hidrógeno que se utiliza en esta composición se puede utilizar en un gel, por ejemplo con peróxido de hidrógeno al 6%. Un intervalo adecuado de concentración a lo largo del cual se puede utilizar el peróxido de hidrógeno en la presente composición es de 3,5% a 6%.

- 25 El peróxido de hidrógeno de urea (también conocido como peróxido de urea, peróxido de carbamida o percarbamida) es soluble en agua y contiene peróxido de hidrógeno a aproximadamente 35%. El peróxido de carbamida que se utiliza en esta composición se puede utilizar como un gel, por ejemplo con peróxido de carbamida al 16% que representa peróxido de hidrógeno al 5,6%. Un intervalo adecuado de concentración a lo largo del cual se puede utilizar el peróxido de urea en la presente composición es de 10% a 16%. El peróxido de urea se descompone en urea y peróxido de hidrógeno en una forma de liberación lenta que se puede acelerar con calor o reacciones fotoquímicas. La urea liberada [carbamida,  $(NH_2)CO_2$ ], es altamente soluble en agua y es un poderoso desnaturalizante de proteínas. Aumenta la solubilidad de algunas proteínas y mejora la rehidratación de la piel y/o la mucosa.

- 35 El peróxido de benzoilo consiste en dos grupos benzoilo (ácido benzoico con el H del ácido carboxílico eliminado) unidos por un grupo peróxido. Se encuentra en los tratamientos para el acné, a concentraciones que varían de 2,5% a 10%. Los grupos peróxido liberados son eficaces para destruir las bacterias. El peróxido de benzoilo también promueve la renovación de la piel y la limpieza de los poros, lo que contribuye adicionalmente a disminuir el número de bacterias y a reducir el acné. El peróxido de benzoilo se descompone en ácido benzoico y oxígeno al contacto con la piel, ninguno de los cuales es tóxico. Un intervalo adecuado de concentración a lo largo del cual se puede utilizar el peróxido de benzoilo en la presente composición es de 2,5% a 5%.

- 40 Se debe evitar la inclusión de otras formas de peróxidos (p. ej., peróxidos orgánicos o inorgánicos) debido a su mayor toxicidad y a su reacción impredecible con la transferencia de energía fotodinámica.

**Fotoactivadores:**

- 45 Los fotoactivadores transfieren energía luminosa a los oxidantes. Los fotoactivadores adecuados pueden ser colorantes fluorescentes (o tintes), aunque también se pueden utilizar otros grupos de colorantes o colorantes (colorantes biológicos e histológicos, colorantes alimentarios, carotenoides). La combinación de fotoactivadores puede aumentar la fotoabsorción por las moléculas de colorantes combinados y aumentar la selectividad de absorción y foto-biomodulación. Esto crea múltiples posibilidades de generar nuevas mezclas de fotoactivadores fotosensibles y/o selectivas.

- 50 Una característica ventajosa de un fotoactivador es el aumento de fluorescencia. En la presente invención, la emisión de luz en el espectro verde a amarillo sería ventajosa, ya que es un intervalo de longitud de onda de penetración profunda, con absorción profunda por la sangre. Esto confiere un fuerte aumento en el flujo sanguíneo, la vasodilatación y los fenómenos angiocinéticos. Los fotoactivadores adecuados incluyen, pero no se limitan a:

**Derivados de xanteno:**

Los colorantes derivados de xanteno se han utilizado y sometido a ensayo durante mucho tiempo en todo el mundo.

Presentan una baja toxicidad y una mayor fluorescencia. El grupo xanteno consiste en 3 subgrupos que son: a) los fluorenos; b) las fluoronas; y c) los rodoles.

5 El grupo de los fluorenos comprende las pironinas (p. ej., pironina Y y B) y las rodaminas (p. ej., rodamina B, G y WT). Dependiendo de la concentración utilizada, tanto las pironinas como las rodaminas pueden ser tóxicas y su interacción con la luz puede conducir a un aumento de la toxicidad. Se sabe que ocurren efectos similares para el grupo de colorantes de rodol.

El grupo fluorona comprende el colorante de fluoresceína y los derivados de fluoresceína.

10 La fluoresceína es un fluoróforo comúnmente utilizado en microscopía con una absorción máx. de 494 nm y una emisión máxima. de 521 nm. La sal disódica de fluoresceína se conoce como Amarillo D & C núm. 8. Tiene una fluorescencia muy alta pero experimenta fotodegradación rápidamente. En la presente composición, las mezclas de fluoresceína con otros fotoactivadores tales como el verde de indocianina y/o el polvo rojo de azafrán conferirán un aumento de la fotoabsorción a estos otros compuestos.

15 El grupo de las eosinas comprende Eosina Y (tetrabromofluoresceína, rojo ácido 87, rojo D&C núm. 22) con una abs. máx de 514-518 nm, tiñe el citoplasma de las células, el colágeno, las fibras musculares y los glóbulos rojos de rojo intenso; y la Eosina B (rojo ácido 91, eosina escarlata, dibromo-dinitrofluoresceína), con las mismas características de tinción que la Eosina Y. Se pueden utilizar la eosina Y, la eosina B, o una mezcla de ambas debido a su sensibilidad a los espectros de luz utilizados: luz azul de amplio espectro, luz azul a verde y luz verde. Sus propiedades de tinción de tejidos y biopelículas y su baja toxicidad son también ventajosas. Tanto la eosina Y como  
20 la eosina B tiñen los glóbulos rojos y por lo tanto confieren a la composición de la presente invención propiedades hemostáticas (controla el flujo o detiene el flujo de sangre), así como incrementan el direccionamiento selectivo de la luz a los tejidos blandos de la lesión o herida durante la aplicación de la composición.

25 La floxina B (2,4,5,7-tetrabromo-4,5,6,7-tetraclorofluoresceína, rojo D & C núm. 28, rojo ácido 92) es un derivado del colorante rojo de fluoresceína que se utiliza para la desinfección y destoxicación de las aguas residuales a través de la fotooxidación. Tiene un abs. máx. de 535-548 nm. También se utiliza como un intermedio para la elaboración de colorantes y fármacos fotosensibles.

30 La eritrosina B (rojo ácido 51, tetrayodofluoresceína) es un colorante alimentario de flúor con una base de carbón, de color cereza rosado, utilizado como tinte biológico, y como agente revelador de la placa dental y la biopelícula, con una abs. máx. de 524-530 nm en solución acuosa. Está sujeta a fotodegradación. La eritrosina también se utiliza en algunas realizaciones debido a su fotosensibilidad a los espectros de luz utilizados y su capacidad para teñir biopelículas. La inclusión de eritrosina debe ser favorecida cuando se utiliza la composición en bolsas profundas de tejido infectado o contaminado, tales como bolsas periodontales en terapia periodontal.

35 El Rosa de Bengala (4,5,6,7-tetracloro-2,4,5,7-tetrayodofluoresceína, rojo ácido 94) es un colorante biológico de color rosa-azulado brillante con una absorción máx. de 544-549 nm, que se ha utilizado como colorante, tinte biológico y coadyuvante de diagnóstico. También se utiliza en química sintética para generar un oxígeno singlete a partir de oxígeno triplete.

La Merbromina (mercurocromo) es una sal disódica de organo-mercúrio de fluoresceína con un abs. máx. de 508 nm. Se utiliza como antiséptico.

#### Colorantes azoicos:

40 Los colorantes azoicos (o diazoicos-) comparten el grupo N-N, denominado grupo azo. Se utilizan principalmente en química analítica o como colorantes alimentarios y no son fluorescentes. Los colorantes azoicos adecuados son: Violeta de metilo, rojo neutro, rojo para (rojo pigmento 1), amaranto (Azorubina S), Carmoisina (azorubina, rojo alimentario 3, rojo ácido 14), rojo allura AC (FD & C 40), tartrazina (Amarillo FD&C núm. 5), naranja G (naranja ácido 10), Ponceau 4R (rojo alimentario 7), rojo de metilo (rojo ácido 2), murexida-purpurato de amonio.

#### Tintes biológicos:

45 Las moléculas de colorante comúnmente utilizadas en los protocolos de tinción para materiales biológicos también se pueden utilizar como fotoactivadores. Los tintes biológicos adecuados incluyen:

La Safranina (Safranina O, rojo alcalino 2) es también un colorante azoico y se utiliza en histología y citología. Es una contratinción clásica en un protocolo de tinción de Gram.

50 La Fucsina (alcalina o ácida) (hidrocloruro de rosanilina) es un colorante biológico magenta que puede colorear las bacterias y se ha utilizado como antiséptico. Tiene un abs. máx. 540-555 nm.

El yoduro de 3,3'-dihexilcarbocianina (DiOC6) es un colorante fluorescente utilizado para la tinción del retículo endoplasmático, las membranas vesicales y las mitocondrias de la células. Muestra toxicidad fotodinámica; cuando se expone a la luz azul, tiene una fluorescencia verde.

El ácido carmínico (rojo ácido 4, rojo natural 4) es una hidroxiantrapurina glucosídica de color rojo obtenida naturalmente de insectos cochinilla.

5 El verde de indocianina (ICG) se utiliza como un coadyuvante de diagnóstico para la determinación del volumen sanguíneo, el gasto cardíaco o la función hepática. El ICG se une fuertemente a los glóbulos rojos y cuando se utiliza combinado con fluoresceína, aumenta la absorción de la luz azul a verde.

#### Carotenoides

Los colorantes carotenoides también pueden actuar como fotoactivadores.

10 El polvo rojo de azafrán es un compuesto que contiene carotenoides naturales. El azafrán es una especia derivada del *Crocus sativus*. Se caracteriza por un sabor amargo y fragancia de yodoformo o de tipo heno; éstos están causados por los compuestos picrocrocina y safranal. También contiene el colorante carotenoide crocina que le proporciona su color amarillo-rojo característico.

15 El azafrán contiene más de 150 compuestos diferentes, muchos de ellos son carotenoides: mangicrocina, reaxantina, licopeno y diversos  $\alpha$  y  $\beta$ -carotenos, que muestran buena absorción de luz y una actividad biológica beneficiosa. El azafrán también puede actuar como un agente de transferencia de fotones y un factor de cicatrización. El color azafrán es principalmente el resultado de la  $\alpha$ -crocina (ácido 8,8 diapo-8,8-carotenoide). El polvo rojo de azafrán seco es altamente sensible a los niveles fluctuantes de pH y se descompone rápidamente químicamente en presencia de luz y agentes oxidantes. Es más resistente al calor. Los datos muestran que el azafrán tiene propiedades anticancerígenas, inmunomoduladoras y antioxidantes. Para la absorbancia, se determina la longitud de onda del fotón específico de la crocina de 440 nm (luz azul). Tiene un color rojo intenso y forma cristales con un punto de fusión de 186°C. Cuando se disuelve en agua, forma una solución de color naranja.

20 La Crocetina es otro compuesto de azafrán que se encontró que expresaba una acción antilipidémica y promovía la penetración de oxígeno en diferentes tejidos. Más específicamente se observó una mayor oxigenación de las células endoteliales de los capilares. Se observó un aumento de la oxigenación de los músculos y de la corteza cerebral y condujo a una mayor tasa de supervivencia en animales de laboratorio con choque hemorrágico o enfisema inducidos.

25 El achiote, una especia, contiene como componente principal (70-80%) el carotenoide bixina que mostró propiedades antioxidantes relevantes.

El  $\beta$ -caroteno, también mostró características adecuadas.

30 La fucoxantina es un constituyente de las algas pardas con una capacidad pronunciada para la fotosensibilización de las reacciones redox.

#### Factores de cicatrización:

35 Los factores de cicatrización comprenden compuestos que promueven o mejoran el proceso de cicatrización o regeneración de los tejidos en el sitio de aplicación de la composición. Durante la fotoactivación de la composición, hay un aumento de la absorción de moléculas en el sitio de tratamiento por la piel o la mucosa. Se observa un aumento en el flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento durante un período de tiempo prolongado. El aumento en el drenaje linfático y el posible cambio en el equilibrio osmótico debido a la interacción dinámica de las cascadas de radicales libres pueden ser mejorados o incluso fortalecidos con la inclusión de factores de cicatrización. Los factores de cicatrización adecuados incluyen, pero no se limitan a:

40 Ácido hialurónico (Hialuronano, hialuronato): es un glicosaminoglicano no sulfatado, distribuido ampliamente a lo largo de los tejidos conectivos, epiteliales y neurales. Es uno de los componentes primarios de la matriz extracelular, y contribuye significativamente a la proliferación y migración celular. El hialuronano es un componente importante de la piel, donde está involucrado en la reparación de tejidos. Aunque es abundante en las matrices extracelulares, contribuye a la hidrodinámica de los tejidos, el movimiento y la proliferación de las células y participa en un gran número de interacciones de los receptores de la superficie celular, en particular las que incluyen el receptor primario CD44. Las enzimas hialuronidasas degradan el hialuronano. Existen al menos siete tipos de enzimas similares a la hialuronidasa en los seres humanos, varias de las cuales son supresoras de tumores. Los productos de degradación del ácido hialurónico, los oligosacáridos y el ácido hialurónico de muy bajo peso molecular, presentan propiedades pro-angiogénicas. Además, estudios recientes muestran que los fragmentos de hialuronano, pero no la alta masa molecular nativa de hialuronano, pueden inducir respuestas inflamatorias en macrófagos y células dendríticas en lesiones tisulares. El ácido hialurónico está bien adaptado a aplicaciones biológicas dirigidas a la piel. Debido a su alta biocompatibilidad, se utiliza para estimular la regeneración de los tejidos. Los estudios actuales demuestran que el ácido hialurónico que aparece en las primeras etapas de la cicatrización crea físicamente espacio para los glóbulos blancos que median la respuesta inmunitaria. Se utiliza en la síntesis de armazones biológicos para aplicaciones en la cicatrización de heridas y en el tratamiento de arrugas.

55 Glucosamina: es uno de los monosacáridos más abundantes en los tejidos humanos y un precursor en la síntesis

biológica de proteínas y lípidos glicosilados. Se utiliza comúnmente en el tratamiento de la osteoartritis. La forma común de glucosamina utilizada es su sal sulfato. La glucosamina muestra una serie de efectos incluyendo actividad anti-inflamatoria, estimulación de la síntesis de proteoglicanos y síntesis de enzimas proteolíticas. Un intervalo adecuado de concentración a lo largo del cual se puede utilizar la glucosamina en la presente composición es de 1% a 3%.

Alantoína: es un diureido de ácido glicosílico. Tiene un efecto queratolítico, aumenta el contenido de agua de la matriz extracelular, mejora la descamación de las capas superiores de células muertas (apoptóticas) de la piel, y promueve la proliferación de la piel y la cicatrización de heridas.

Asimismo, el azafrán puede actuar como un agente de transferencia de fotones y como un factor de cicatrización.

#### Agentes quelantes:

Se pueden incluir agentes quelantes para promover la eliminación de la capa residual en bolsas cerradas infectadas y lesiones de difícil acceso; actúan como inhibidor de iones metálicos y como tampón. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a:

Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): Es un aminoácido, utilizado para secuestrar los iones metálicos di- y tri-valentes. El EDTA se une a los metales a través de 4 grupos carboxilato y 2 grupos amina. El EDTA forma complejos especialmente fuertes con Mn(III), Fe(III), Cu(III), Co(III). Previene la acumulación de plaquetas y la formación de coágulos sanguíneos. Se utiliza en la terapia endodóntica como un agente de eliminación de la capa residual durante la instrumentación. Se utiliza para soluciones tampón.

El ácido etilenglicoltetraacético (EGTA) está relacionado con el EDTA, pero con una afinidad mucho mayor por el calcio que por los iones magnesio. Es útil para elaborar soluciones tampón que se asemejan al entorno dentro de las células vivas y que se emplean a menudo en odontología, más específicamente en endodoncia, en la eliminación de la capa residual.

#### Factores estimuladores de la lipólisis:

Se pueden incluir factores estimuladores de lipólisis para el uso de la composición en aplicaciones cosméticas, tales como el tratamiento de las arrugas.

La cafeína y el derivado metabólico de la cafeína, la paraxantina, pueden aumentar en el procedimiento de lipólisis para liberar glicerol y ácidos grasos en el torrente sanguíneo.

#### Agentes gelificantes hidrófilos

La composición para la cicatrización de heridas también puede contener uno o más agentes gelificantes hidrófilos. El agente gelificante hidrófilo mejora la consistencia de la composición y contribuye a facilitar la aplicación de la composición a la piel o área herida. Asimismo, cuando se utiliza con peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), puede contribuir a la lenta liberación de  $H_2O_2$ , y proporcionar una reacción más inmediata porque el  $H_2O_2$  puro puede ser utilizado directamente. Los agentes gelificantes hidrófilos adecuados incluyen, pero sin limitación, glucosa, almidón modificado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros de carbopol®, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato cálcico, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina y gelatina.

#### Uso de la composición

La inclusión de compuestos fotosensibles adecuados y la activación con una fuente de luz de una longitud de onda adecuada, conducen a la aceleración en el proceso de descomposición de la fuente de peróxido (el oxidante) y las otras reacciones que tienen lugar, a través de un fenómeno fotodinámico. Los colorantes incluidos son iluminados por fotones de una cierta longitud de onda y excitados hasta un estado de energía superior. Cuando los electrones excitados por los fotoactivadores vuelven a un estado de energía más bajo, emiten fotones con un nivel de energía inferior, causando de ese modo la emisión de luz de una longitud de onda más larga (desplazamiento de Stokes). En el entorno apropiado, gran parte de esta transferencia de energía se transfiere al oxígeno o al peróxido de hidrógeno reactivo y provoca la formación de radicales de oxígeno, tales como oxígeno singlete.

Se piensa que el oxígeno singlete y otras especies de oxígeno reactivo generadas por la activación de la composición funcionan de una manera hormética. Es decir, se produce un efecto beneficioso para la salud por la baja exposición a estímulos normalmente tóxicos (p. ej., oxígeno reactivo), estimulando y modulando las rutas de respuesta al estrés en las células de los tejidos elegidos como diana. La respuesta endógena a los radicales libres generados exógenos (especies de oxígeno reactivo) se modula en el aumento de la capacidad de defensa contra los radicales libres exógenos e induce la aceleración de los procesos de cicatrización y regeneración. Además, la activación de la composición producirá también un efecto antibacteriano. La extrema sensibilidad de las bacterias a la exposición a radicales libres hace que la composición de la presente invención sea una composición bactericida *de facto*.

5 El mecanismo de acción posible debería ser un fenómeno de señalización rédox reforzado que de como resultado un proceso de transducción de señal acentuado en el que las células convierten un tipo de señal en otro; los "segundos mensajeros" activados inducen una "cascada de señales" que comienza con un estímulo relativamente pequeño que provoca una gran respuesta por medio de una amplificación controlada biológicamente de tales señales. Estos mecanismos complejos actúan posiblemente involucrando fenómenos angiogénicos a través de la activación del factor de crecimiento.

10 Este método se podría describir como una forma de terapia fotodinámica. Sin embargo, a diferencia de otras técnicas fotodinámicas, en las que los fotoactivadores se incorporan a la estructura tisular, en el presente método, el material fotoactivo está en contacto simple con el tejido y actúa cuando es activado por la luz, como un "dispositivo fotodinámico" que interactúa químicamente con el tejido. Adicionalmente, la luz actínica penetra en el tejido, y la luz que es emitida por el fotoactivador (luz de una longitud de onda más larga) también es absorbida por el tejido.

15 Se puede utilizar cualquier fuente de luz actínica. Puede ser adecuado cualquier tipo de lámpara halógena, LED o lámpara de arco de plasma, o láser. La característica primaria de las fuentes adecuadas de luz actínica será que emitan luz en una longitud de onda (o longitudes de onda) apropiada para activar uno o más fotoactivadores presentes en la composición. En una realización, se utiliza un láser de argón. En otra realización, se utiliza un láser de fosfato de titanio y potasio (KTP) (p. ej., un láser GreenLight™). En otra realización más, un dispositivo de fotocurado de LED es la fuente de la luz actínica. En otra realización más, la fuente de la luz actínica es una fuente de luz visible que tiene una longitud de onda entre 400 y 600 nm. Además, la fuente de luz actínica debe tener una densidad de potencia adecuada. La densidad de potencia adecuada para fuentes de luz no colimadas (lámparas LED, halógenas o de plasma) está en el intervalo de 900 mW/cm<sup>2</sup> a 2000 mW/cm<sup>2</sup>. La densidad de potencia adecuada para las fuentes de luz láser está en el intervalo de 0,5 mW/cm<sup>2</sup> a 0,8 mW/cm<sup>2</sup>.

25 La duración de la exposición a la luz actínica dependerá de la superficie del área tratada, y del tipo de lesión, trauma o perjuicio que se esté tratando. La fotoactivación de la composición puede tener lugar en segundos o incluso en fragmentos de segundos, pero un período de exposición prolongado es beneficioso para explotar los efectos sinérgicos de la luz absorbida, reflejada y reemitida sobre la composición de la presente invención y su interacción con el tejido que está siendo tratado. Ventajosamente, el tiempo de exposición a la luz actínica del tejido, piel o herida sobre la que se ha aplicado la composición de cicatrización de heridas es un período comprendido entre 60 segundos y 5 minutos. Alternativamente, el tiempo de exposición a luz actínica del tejido, piel o herida sobre la que se ha aplicado la composición de cicatrización es un periodo comprendido entre 60 segundos y 5 minutos por cm<sup>2</sup> del área que se vaya a tratar, de modo que el tiempo total de exposición de una muestra de 10 cm<sup>2</sup> estaría entre 10 minutos y 50 minutos. Ventajosamente, la fuente de luz actínica está en movimiento continuo sobre el área tratada durante el tiempo apropiado de exposición. Ventajosamente, se realizan múltiples aplicaciones de la composición para la cicatrización de heridas y luz actínica. Ventajosamente, el tejido, la piel o la herida se exponen a luz actínica al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis veces. Ventajosamente, se aplica una nueva aplicación de la composición para la cicatrización de heridas antes de la exposición a la luz actínica.

**Realizaciones alternativas**

Ejemplo I

Se preparó una composición de cicatrización de heridas ilustrativa mezclando los siguientes componentes:

Oxidante	Fotoactivadores	Factor o factores de cicatrización
	Eritrosina B (0,5%)	Sulfato de glucosamina (3%) Ácido hialurónico (3%)
Peróxido de carbamida (16%)	Eosina B (0,25%)	
	Polvo rojo de azafrán (0,25%)	

40 Se mezclaron el oxidante (4 ml) y los factores de cicatrización (1,5 ml) y se combinaron con los fotoactivadores (1 ml). La composición resultante se aplicó a la piel de un paciente herido, y se activó con luz actínica proporcionada por un dispositivo de fotocurado de LED (luz azul). La composición se retiró después del tratamiento.

Ejemplo II

45 Se preparó una segunda composición ilustrativa de cicatrización de heridas (no de acuerdo con la invención) mezclando los siguientes componentes:

Oxidante	Fotoactivadores	Factor o factores de cicatrización
	Fluoresceína	Sulfato de glucosamina (3%) Ácido hialurónico (3%)
Peróxido de carbamida (16%)	Verde de indocianina	
	Polvo rojo de azafrán (0,25%)	

Se mezclaron el oxidante (4 ml) y los factores de cicatrización (1,5 ml) y se combinaron con los fotoactivadores (1 ml). La composición resultante se aplicó a la piel de un paciente herido y se activó con luz actínica proporcionada por un dispositivo de fotocurado de LED (luz azul). La composición se retiró después del tratamiento.

- 5 Esta segunda composición ilustrativa está utilizando el colorante de fluoresceína como fotoactivador de otros colorantes (verde de indocianina y polvo rojo de azafrán) presentes en la composición. La adición de una pequeña cantidad de fluoresceína a la solución de verde de indocianina y polvo rojo de azafrán provocó la reemisión de luz a longitudes de onda que activaron los otros compuestos colorantes y mejoró el tratamiento aumentando los criterios clínicos de absorción/reemisión establecidos.
- 10 El verde de indocianina se une bien a la hemoglobina y ayuda a la absorción de energía selectiva por los tejidos y también ayuda al direccionamiento hacia estos tejidos con las cascadas de radicales libres generados. Asimismo, esta mezcla de fotoactivadores es capaz de volver fluorescente el rojo de azafrán, lo que mejora de nuevo los fenómenos tanto fotodinámicos como bioestimulantes.

#### Ejemplo III

- 15 La toxicidad de los fotoactivadores Eosina Y y Eritrosina B se evaluó midiendo la citotoxicidad de estos compuestos en las células humanas. Se trataron células de carcinoma hepatocelular humano Hep G2 con una morfología epitelial durante 24 horas con concentraciones crecientes (0,001 a 100  $\mu\text{M}$ ) de Eosina Y o Eritrosina B, y se evaluó la supervivencia celular. Las concentraciones crecientes de Eosina Y (Fig. 1) o Eritrosina B (Fig. 2) no afectaron a la viabilidad celular en comparación con las células no tratadas. Se utilizó estaurosporina (STS) como un control
- 20 positivo para inducir la mortalidad celular y causó un efecto dependiente de la dosis (Figs. 1 y 2). Se obtuvieron resultados similares midiendo la muerte celular por liberación de lactato deshidrogenasa (LDH). Por lo tanto, ni la Eosina Y ni la Eritrosina B causaron una mayor mortalidad celular.

#### Ejemplo IV

##### Modelo de herida por escisión en rata

- 25 Se utilizaron colgajos cutáneos aleatorios en ratas para estudiar los procedimientos de cicatrización de heridas, evaluar los beneficios de los métodos de preconditionamiento isquémico y farmacológico sobre la supervivencia del colgajo cutáneo, aplicar tecnologías de evaluación del flujo sanguíneo en los colgajos, demostrar los efectos de las derivaciones vasculares y los estudios sobre la viabilidad del colgajo cutáneo. El modelo de colgajo cutáneo aleatorio se utilizó para estudiar el efecto de la composición de la presente invención sobre la supervivencia del
- 30 colgajo cutáneo y las modulaciones asociadas que contribuían al proceso de cicatrización.

- Las heridas por escisión de 1 cm de ancho por 2 cm de longitud fueron cortadas dorsalmente en la línea media del dorso, 2 cm por debajo del ángulo inferior de la escápula. Se cortó la piel con una cuchilla quirúrgica, se extirpó el panículo carnoso y se cortó una capa de 0,5 cm subcutánea al panículo carnoso desde los bordes de la herida. Después se fotografió la herida con un marcador de tamaño de 8 mm por 8 mm. Se aplicó un gramo de la
- 35 composición para la cicatrización de la herida a la herida (0,5 g/cm<sup>2</sup>) y se irradió con una luz LED azul durante 3 minutos.

#### Ejemplo V

- Se realizaron escisiones en ratas (n = 2 por grupo) como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo IV, y las escisiones se trataron o no se trataron con una sola aplicación de 1 gramo de una composición para la cicatrización de heridas que comprendía el oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora que contenía Eosina Y, eritrosina B y polvo rojo de azafrán. Las escisiones se irradiaron con una luz LED (luz azul) durante 3 minutos. Se evaluó el porcentaje de cierre de la herida (Fig. 3) durante un periodo de diez días después del tratamiento. Los animales tratados con la composición mostraron un cierre de la herida más rápido durante el primer periodo inicial de tres días después del tratamiento.

- 45 Ejemplo VI

Se realizó una escisión en ratas (n = 2 por grupo) como se describió anteriormente en el Ejemplo IV, y las escisiones

se trataron o no se trataron con una sola aplicación de 1 gramo de una composición para la cicatrización de heridas que comprendía: (A) el oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora que contenía eosina Y, y eritrosina B; (B) el oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora que contenía eosina Y, eritrosina B y polvo rojo de azafrán; o (C) el oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora que contenía eosina Y, eritrosina B, polvo rojo de azafrán y verde de indocianina. Las escisiones se irradiaron con una luz LED (luz azul) durante 3 minutos. Se evaluó el porcentaje de cierre de la herida diariamente durante cuatro días (Fig. 4). Los animales tratados con las composiciones (A) y (B) mostraron un cierre mejorado de la herida durante el período de cuatro días siguiente al tratamiento. La adición de verde de indocianina en la composición (C) reprimió el efecto de cicatrización de la herida observado para las composiciones (A) y (B).

#### 10 Ejemplo VII

La escisión se realizó en ratas ( $n = 2$  por grupo) como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo IV, y las escisiones se trataron o no se trataron con una sola aplicación de 1 gramo de una composición para la cicatrización de heridas que comprendía el oxidante (peróxido de carbamida) y una mezcla fotoactivadora que contenía eosina Y y eritrosina B. Las escisiones se irradiaron con una luz LED (luz azul) durante 3 minutos. El porcentaje de cierre de la herida se evaluó (Fig. 5) durante un período de doce días. Los animales tratados con la composición mostraron un cierre de la herida más rápido durante el primer período de siete días después del tratamiento.

#### Ejemplo VIII

Utilizando una plantilla de 3 cm por 9 cm (3x9) en plexiglás, se trazó un colgajo en la piel dorsal con un marcador quirúrgico, tomando como límites los ángulos inferiores de las escápulas y los huesos superiores de la pelvis. Se cortó un colgajo patrón aleatorio puro con base craneal utilizando técnicas estériles y se elevó a través de la fascia profunda, incluyendo la fascia superficial, el panículo carnoso, el tejido subcutáneo y la piel. Para minimizar la contracción de la herida y simular las condiciones humanas, se eliminó una capa subcutánea de 0,5 cm de panículo carnoso de los bordes de la herida. Durante una hora, se colocó una barrera impermeable (p. ej., una lámina de silicona) entre el colgajo y su sitio donante para eliminar la posibilidad de soporte del lecho de la herida. La lámina se retiró a continuación, el colgajo se devolvió a su posición original y los bordes del colgajo se cerraron quirúrgicamente usando una sutura de nailon 4/0 de una manera interrumpida. Inmediatamente después del cierre del colgajo, el pedículo del colgajo se cubrió con 13,5 g de formulación en gel ( $0,5 \text{ g/cm}^2$ ) y se irradió. Los controles no recibieron ningún tratamiento. Se tuvo cuidado de distribuir el ungüento uniformemente a lo largo de todo el colgajo. La formulación en gel se preparó el mismo día del experimento. Para el grupo con Gel + Luz, los animales se trataron con la formulación en gel, el colgajo se irradió durante 3 minutos con una lámpara LED.

#### Ejemplo IX

La escisión se realizó en ratas ( $n = 2$  por grupo) como se ha descrito anteriormente, y las escisiones se trataron o no con la formulación en gel, y se irradiaron con una luz LED (luz azul) como se describe en el Ejemplo VIII.

Los resultados demuestran una correlación directa de la necrosis por la inyección de fluoresceína y la visualización directa. Las biopsias se evaluaron para detectar cambios en la histología. Los datos del grupo tratado demuestran una reducción clínicamente significativa de 1,5 veces en la necrosis, (porcentaje de necrosis, media, DT de  $45,7 (\pm 17,36)$  vs.  $30,42 (\pm 20,18)$ , en los grupos de control y de tratamiento respectivamente). Haciendo referencia ahora a la Fig. 7A, la evaluación clínica de la necrosis después de la cirugía de colgajo, en el grupo de control y de tratamiento muestra que se observa una necrosis mayor en el grupo de control frente al grupo de tratamiento.

La tinción con hematoxilina y eosina de biopsias del grupo de control y de tratamiento (Fig. 7B) revelan que se produce mayor reclutamiento vascular en el grupo tratado (véanse las flechas negras en la misma). La tinción Tricrómica de Masson para la evaluación del depósito de fibrillas de colágeno (Fig. 7C) con un aumento de 40X muestra que se está produciendo un nuevo depósito de colágeno en el grupo de tratamiento frente al grupo de control. El tratamiento fotodinámico con fotoactivadores y luz con una longitud de onda específica apunta a un aumento de la viabilidad del colgajo cutáneo que estimula el reclutamiento vascular de colaterales en los colgajos para mejorar el estado locorregional de la nueva herida, incluyendo la formación de nuevo colágeno en la misma.

Las realizaciones y ejemplos presentados en la presente memoria son ilustrativos de la naturaleza general del objeto de estudio reivindicado y no son limitantes.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para la cicatrización de heridas que comprende:
- al menos un oxidante seleccionado entre peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y peróxido de benzoilo;
- 5 al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante, cuyo fotoactivador comprende una eosina; y
- al menos un factor de cicatrización seleccionado entre ácido hialurónico, glucosamina y alantoína; asociado con un portador farmacéuticamente aceptable.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el oxidante comprende peróxido de carbamida.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende adicionalmente al menos un agente gelificante hidrófilo, tal como glucosa, almidón modificado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros de carbopol®, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina o gelatina.
- 10 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la eosina comprende eosina Y, eosina B, o una mezcla de las mismas.
- 15 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la eosina comprende eosina Y.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente al menos un agente quelante seleccionado entre ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido etilenglicoltetraacético (EGTA).
- 20 7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente al menos un factor estimulador de la lipólisis seleccionado entre la cafeína y la paraxantina.
8. Una composición que comprende al menos un oxidante seleccionado entre peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y peróxido de benzoilo y al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante, comprendiendo el fotoactivador una eosina, siendo la composición para su uso en la cicatrización de heridas mediante un método que comprende: a) la aplicación tópica de dicha composición sobre la piel de un paciente; y b) el tratamiento de dicha piel de la etapa a) con luz actínica durante un tiempo suficiente para que dicho fotoactivador cause la activación de dicho oxidante.
- 25 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición es como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 30

Fig. 1

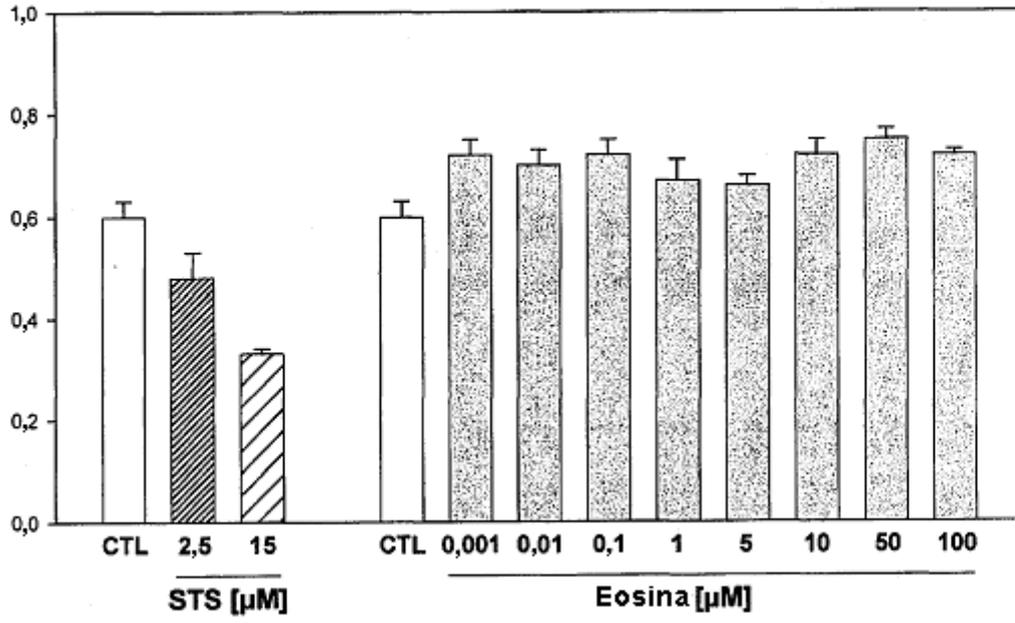


Fig. 2

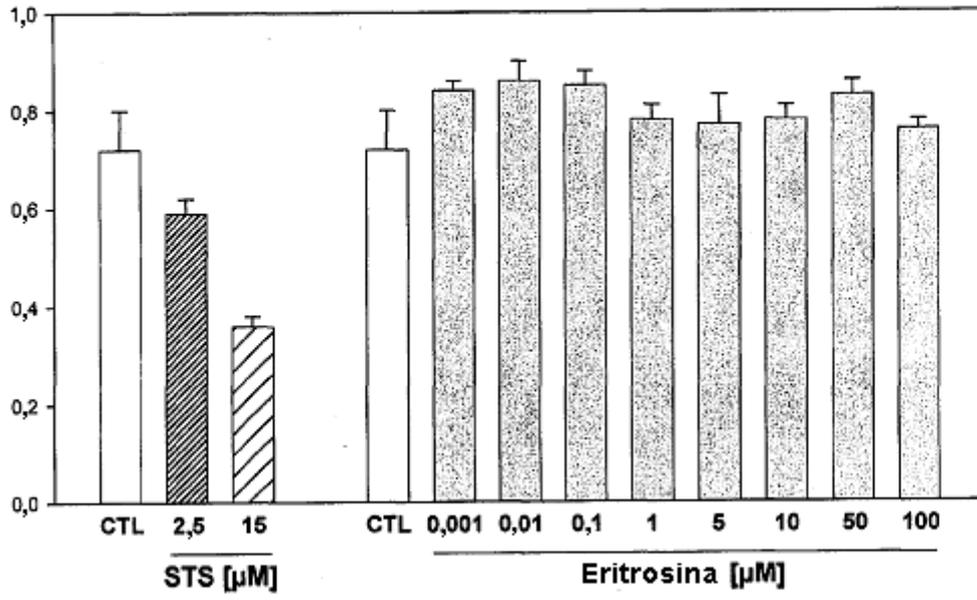


Fig. 3

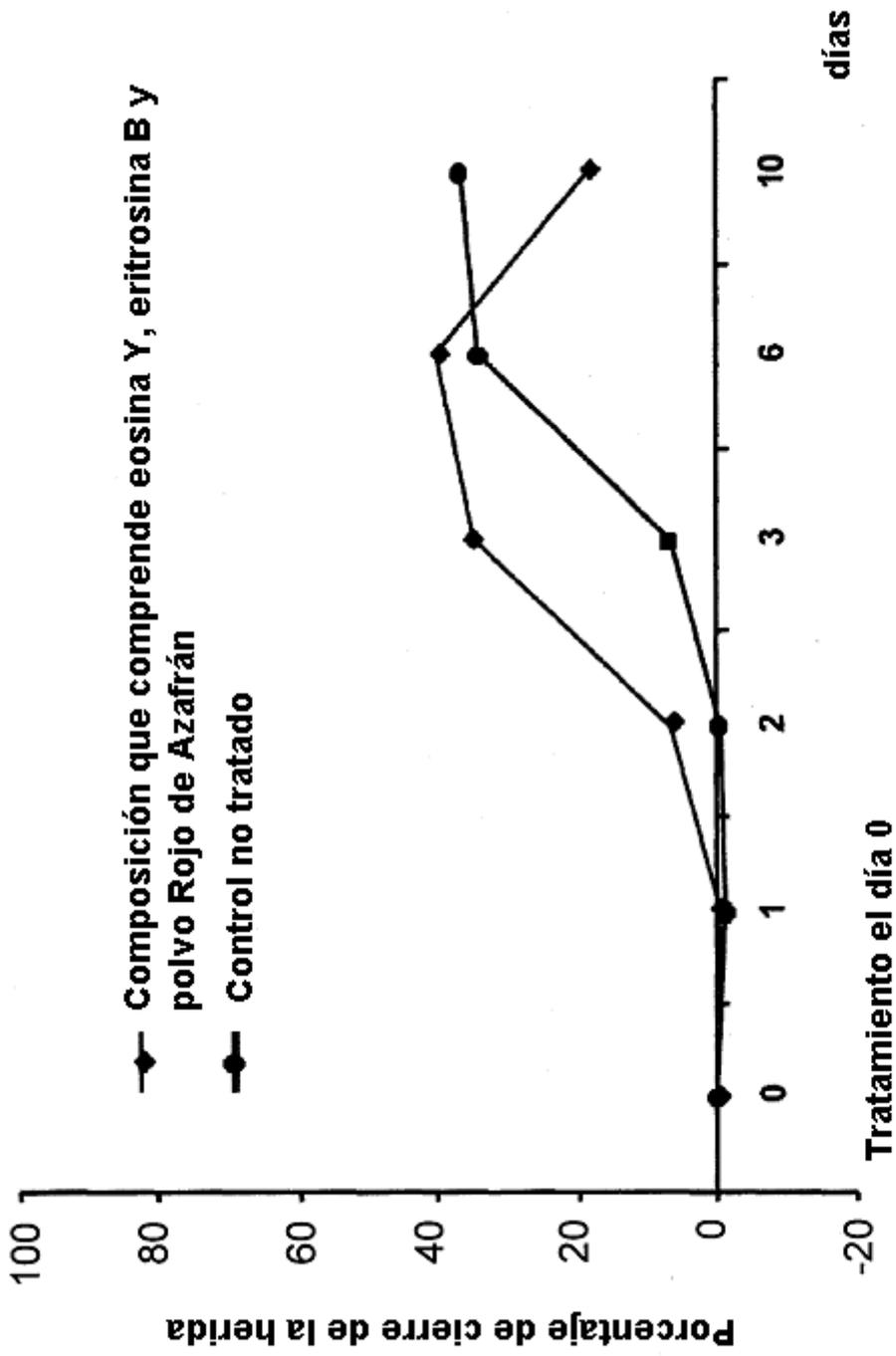


Fig. 4

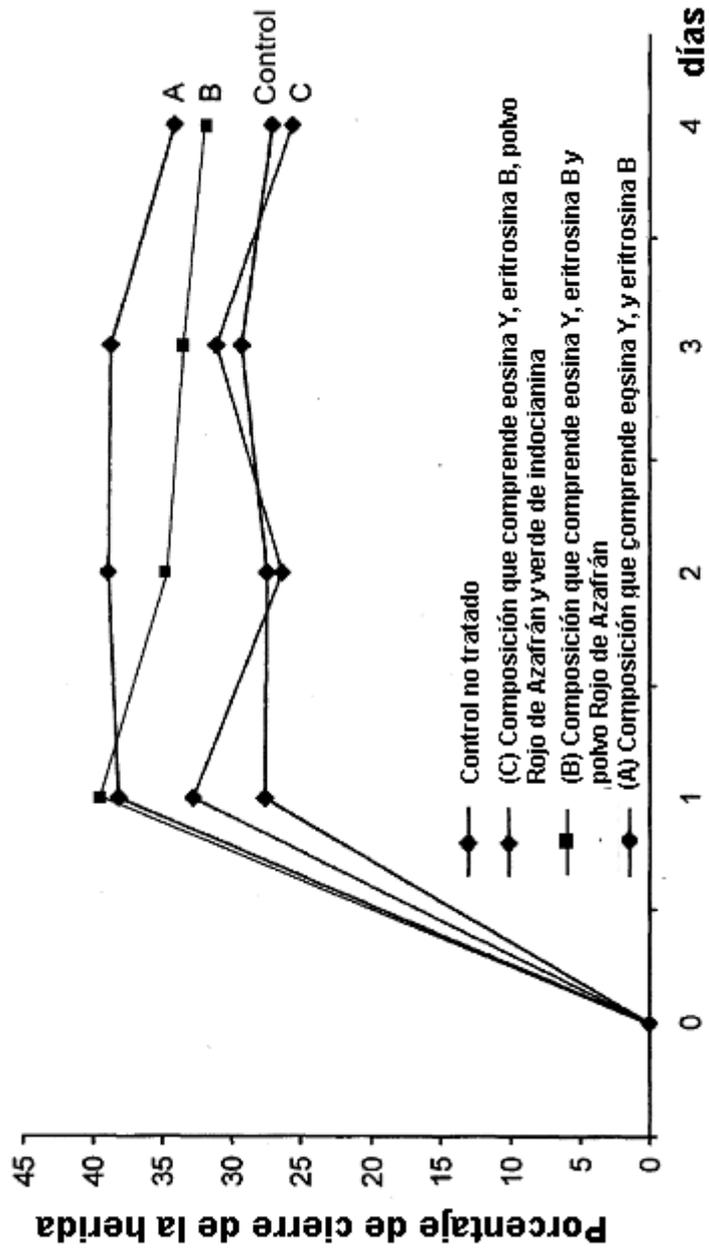


Fig. 5

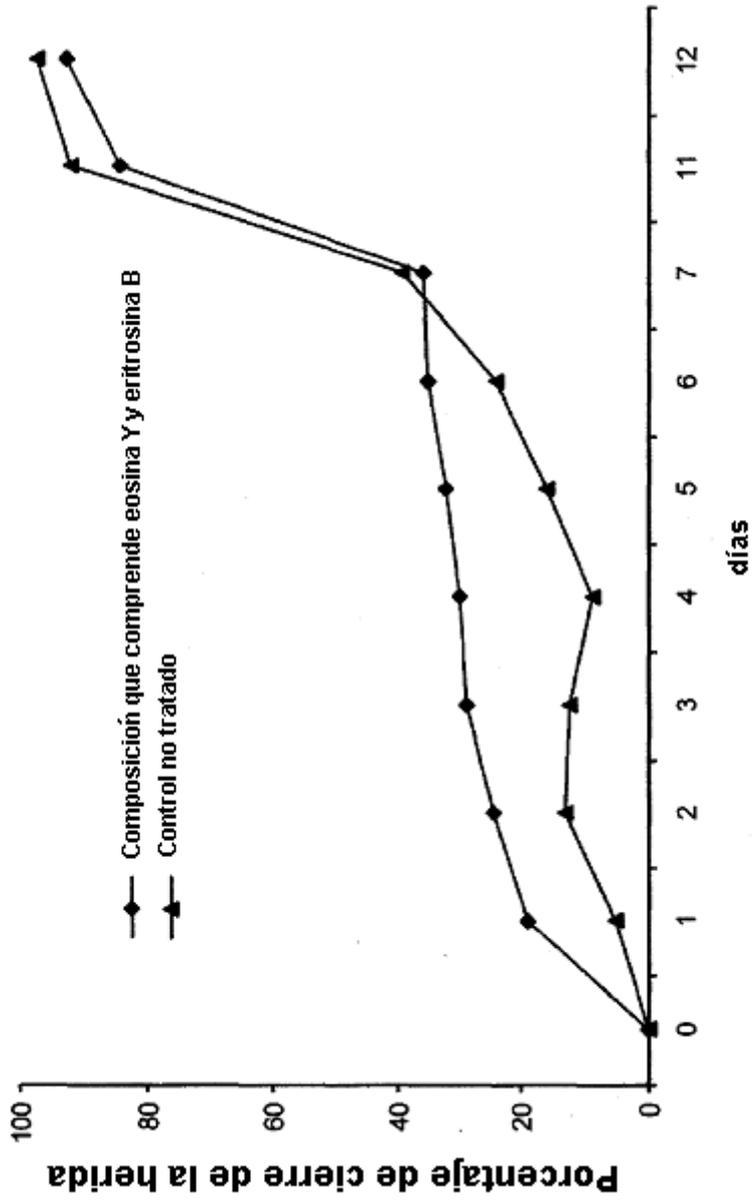


Fig. 6

