

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 598**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/20** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013** **PCT/EP2013/064919**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014** **WO14016157**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013** **E 13736590 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 2877188**

54 Título: **Preparación para el tratamiento de heridas y llagas que comprende hipoclorito y aminoácidos**

30 Prioridad:

**24.07.2012 SE 1250891**

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

**06.03.2018**

73 Titular/es:

**RLS GLOBAL AB (100.0%)**

**Neongatan 5**

**431 53 Mölndal, SE**

72 Inventor/es:

**ALMHÖJD, ULRICA y**

**BERGQVIST, KARIN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 657 598 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

Preparación para el tratamiento de heridas y llagas que comprende hipoclorito y aminoácidos

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un kit y a una preparación para su uso en la prevención y/o tratamiento de llagas, heridas, úlceras o similares, o una fístula u otitis. Además, la invención también se refiere a un método para usar el kit y la preparación.

### Antecedentes de la invención

- 10 Las llagas y las heridas, tales como las heridas crónicas, son comunes y hacen que los pacientes sufran y carguen a la sociedad en términos de costes (véase Serens T, Bates-Jensen B, Carter MJ, Cordrey R, Driver V, Fife CE, et al. Consensus principles for wound care research obtained using Delphi process. Wound repair and regeneration. 2012 Mayo; 20 (3): 284-93).

- 15 Los métodos conocidos para tratar las llagas y las heridas incluyen la limpieza con agua, por ejemplo. Los antisépticos y los antibióticos también se usan con frecuencia en la prevención y el tratamiento de infecciones, por ejemplo, en llagas de la piel o úlceras cutáneas. Las úlceras cutáneas son llagas en las que los tejidos se desintegran y pueden provocar la pérdida de epidermis, dermis e incluso el tejido subcutáneo. Una llaga en la piel, en particular una úlcera cutánea, puede ser difícil de tratar y puede requerir un tratamiento a largo plazo. El tratamiento incluye entonces reducir el riesgo de infecciones e inflamaciones, así como también mantener un ambiente para la llaga. Se han usado antisépticos tópicos y los antibióticos para al menos reducir el riesgo de las infecciones.

- 20 Los compuestos de cloro, tales como los ácidos hipoclorosos y la cloroamina T se han estudiado por sus capacidades como antisépticos. Un problema con los compuestos conocidos es que pueden ser agresivos y tóxicos para los tejidos vivos y que a menudo son sustancias inestables, lo que conduce a una desintegración indeseada de las sustancias y a la inactivación de los mismos, por ejemplo.

- 25 Las soluciones antisépticas con N-clorotaurina también se han indicado para su uso en el tratamiento de infecciones y el control de inflamaciones (Waldemar Gottardi y Markus Nagl, N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 399-409). La N-clorotaurina es un derivado N-cloro del ácido sulfónico taurina. En dicho artículo, la N-clorotaurina se menciona como un oxidante natural de larga vida que ofrece un compromiso entre la suficiente actividad microbica y la tolerabilidad del tejido. También se indica el uso de una solución antiséptica que incluye N-clorotaurina para el tratamiento de infecciones en las úlceras cutáneas.

- 30 Aunque las sustancias de la técnica anterior en cierta medida pueden aliviar los problemas de prevención y tratamiento de las llagas en la piel, heridas, úlceras o similares, todavía existe una gran necesidad de sustancias o preparaciones mejoradas y/o alternativas que al menos sean intercambiables con las sustancias conocidas o preparaciones para dicha prevención o tratamiento.

### Sumario

- 35 En vista de las sustancias conocidas para su uso en el tratamiento de heridas de la piel, por ejemplo, es un objetivo proporcionar una preparación mejorada y/o alternativa con baja toxicidad y buena estabilidad, cuya preparación puede ser útil en la prevención o el tratamiento de llagas, heridas, úlceras o similares.

- 40 El objetivo se alcanza total o parcialmente mediante un kit en partes de acuerdo con la reivindicación 1, y una preparación de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 24 adjunta. Las realizaciones se exponen en las reivindicaciones dependientes adjuntas y en la siguiente descripción y ejemplos.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un kit en partes para su uso en la prevención y/o el tratamiento de llagas, heridas, úlceras o similares, o una fístula u otitis. El kit en partes comprende

- a) un primer componente acuoso que comprende uno o más aminoácidos, y
- b) un segundo componente acuoso que comprende un compuesto de halógeno activo.

- 45 El pH del primer componente y/o el segundo componente es de aproximadamente 9 a 11,5.

La expresión "compuesto de halógeno activo" en la presente memoria se refiere a un halógeno en la forma de un ion, gas, sal o hipohalógeno de un halógeno.

- 50 Los dos componentes están destinados a mezclarse entre sí y formar así una preparación de tratamiento para usar en la aplicación en un sitio de tratamiento tal como una úlcera. La preparación del tratamiento ha demostrado ser útil en el tratamiento de llagas, úlceras, heridas, quemaduras y fístulas, y también en casos de infecciones crónicas y necrosis. La preparación del tratamiento también se ha probado en un sujeto que padece otitis, en el que la

preparación del tratamiento se indicó como útil en el tratamiento de la otitis (datos no mostrados). Por lo tanto, también se espera que la preparación del tratamiento ayude en el tratamiento de la otitis. También se ha demostrado que es útil como antiséptico y en la prevención de infecciones o inflamaciones. La preparación del tratamiento es efectiva para el tratamiento de diferentes tipos de sitios de tratamiento, tales como llagas crónicas, úlceras, escaras, úlceras vasculíticas y úlceras diabéticas que son crónicas. La preparación del tratamiento también proporciona medios para descomponer partes en una llaga o similar. Las partes descompuestas pueden ser, por ejemplo, bacterias, pus, células necróticas o costras presentes en la llaga o similar.

El primer componente reduce la agresividad del compuesto de halógeno activo en los tejidos vivos. La preparación de tratamiento formada a partir de los dos componentes comprende uno o más aminoácidos que son útiles en el uso y proporcionan medios menos agresivos y tóxicos para tratar una úlcera o similar. El tratamiento con la preparación de tratamiento utiliza los dos componentes líquidos que, cuando se combinan con la preparación de tratamiento y se aplican en un sitio de tratamiento, conduce a una reacción química que se cree que da como resultado aminos halogenados primarios en forma de aminoácidos halogenados (primarios) tales como cloroaminoácidos primarios. Por cloroaminoácidos primarios se entienden aminoácidos en los cuales la amina porta un átomo de cloro. Se cree que el tratamiento descrito en la presente memoria utiliza esta reacción química. Como se usa en el presente documento, la reacción química que da como resultado los aminoácidos halogenados primarios se denomina la primera reacción.

Los usos de cloroaminas, como se conoce en la técnica, se basan en el uso de reacciones que son posteriores a la primera reacción y en las que la preparación debe tener un pH bajo, es decir, justo por debajo del pH neutro, tal como un pH de aproximadamente 6. Estas reacciones posteriores dan como resultado aminos dihalogenados, es decir, aminos en las que el nitrógeno porta dos átomos de cloro. El pH es entonces normalmente inferior a un pH neutro, lo que es contrario al presente tratamiento con la preparación de tratamiento descrita en la presente memoria en la que el pH es alto y básico. Por lo tanto, los métodos conocidos que usan cloroaminas como antisépticos no hacen uso de la primera reacción a pH básico, y en su lugar usan reacciones tales como reacciones para formar dicloroaminas a pH ácido, tal como un pH 6 aproximadamente.

Se cree que el alto pH en este caso proporciona medios para la reacción deseada que dan como resultado que los aminoácidos halogenados primarios aparezcan en el sitio de tratamiento, mientras que también proporcionan alivio del dolor y una agresividad mínima en los tejidos vivos.

La preparación de tratamiento formada ha demostrado proporcionar un tratamiento en el que el dolor que experimenta un sujeto durante y después del tratamiento se reduce o incluso se elimina. Al menos, la preparación del tratamiento no proporciona ningún dolor adicional al sujeto.

Además, el uso de la preparación de tratamiento proporciona una posibilidad de reducir los malos olores que a menudo emanan de una llaga, herida o úlcera infectada.

La provisión de un kit en dos partes proporciona una forma de mantener los componentes estables y reducir el riesgo de descomposición del contenido de los mismos antes de aplicar una preparación de tratamiento preparada a un sujeto. Además, la provisión de un kit proporciona medios para controlar que la reacción deseada ocurra en el sitio de tratamiento.

Los componentes, después de ser mezclados, también tienen un bajo impacto en el medio ambiente, ya que los componentes mezclados se descomponen en sales, gases y agua en la naturaleza. Se llama la atención sobre el hecho de que las concentraciones del halógeno, tales como el cloro usado en los componentes y preparaciones de tratamiento son menores que las cantidades de cloro usadas en la cloración de agua para su purificación o en un producto de lejía normal que contiene cloro.

De acuerdo con una realización, dicho pH del primer y/o segundo componente puede ser de aproximadamente 9 a 11, o de aproximadamente 9,5 a 11,5, o de aproximadamente 10 a 11,5, o de aproximadamente 10,5 a 11,5, o de aproximadamente 11 a 11,5, o de aproximadamente 9 a 10,5, o de aproximadamente 9,5 a 10,5.

La prevención y/o el tratamiento pueden implicar efectos analgésicos. La preparación del tratamiento ha demostrado sorprendentemente que proporciona tales efectos.

La preparación del tratamiento puede, como se indicó anteriormente, tener también efectos antibacterianos. Las bacterias contra las cuales puede ser útil la preparación de tratamiento son estreptococos tales como MRSA, estafilococos, pseudomonas, Actino mycetes y Escherichia coli (E. coli), en particular, beta-lactamasa de espectro extendido (ESBL) que produce E. coli.

La preparación de tratamiento ha demostrado que es capaz de minimizar cualquier uso de antibióticos, y en una realización no hay necesidad de usar antibióticos para tratar un sitio de tratamiento infectado. Incluso hay indicios de que el tratamiento con la preparación del tratamiento es más efectivo sin el uso de antibióticos que con antibióticos.

De acuerdo con una realización, dichas llagas, úlceras, fístulas u otitis son crónicas e implican inflamaciones, infecciones y/o necrosis.

La preparación de tratamiento que puede obtenerse mezclando los componentes ha demostrado ser útil en los usos descritos en la presente memoria para tales sitios crónicos, en los que se ha demostrado que otros tratamientos conocidos no tienen éxito.

De acuerdo con una realización, el uso es un uso no oral.

- 5 Como resultará evidente a partir de las descripciones de la presente memoria, sorprendentemente se ha demostrado que la preparación de tratamiento que se puede obtener mezclando los componentes primero y segundo es útil en la prevención y/o tratamiento de sitios de tratamiento no oral, tales como llagas en la piel, heridas y úlceras. Los ejemplos de llagas en la piel, heridas y úlceras son una llaga en el pie diabético, una llaga infectada en el occipucio, una úlcera infectada y úlcera en la pierna y/o los pies, una herida por amputación y una quemadura infectada.
- 10 Además, la preparación del tratamiento puede usarse para tratar fístulas, tales como fístulas anales y otitis.

De acuerdo con una realización, el compuesto de halógeno activo puede ser un compuesto de cloro activo.

De acuerdo con una realización, el compuesto de cloro activo puede ser  $\text{Cl}_2$ , cloruro, hipoclorito, clorito, clorato, perclorato y/o un compuesto de hipoclorito.

- 15 Los compuestos de iones pueden estar en forma de sodio, calcio, litio y/o forma de potasio, p. ej. el compuesto de hipoclorito puede ser hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio, hipoclorito de litio y/o hipoclorito de potasio.

De acuerdo con una realización, la cantidad del compuesto de halógeno activo en el segundo componente puede ser 0,5-5, 0,5-3 ó 1-2% (en peso).

Si no se menciona nada más, el porcentaje en peso de la presente memoria significa referirse al peso de un compuesto o similar relativo a la cantidad total del componente mencionado o similar que comprende el compuesto.

- 20 Un tratamiento con una preparación de tratamiento con estas concentraciones es efectivo y una concentración de 1 - 2% (en peso) parece particularmente efectiva sin causar ningún efecto adverso.

Como se usa en este documento, los aminoácidos son compuestos orgánicos hechos a partir de grupos funcionales amina ( $-\text{NH}_2$ ) y ácido carboxílico ( $-\text{COOH}$ ), junto con una cadena lateral específica para cada aminoácido.

- 25 De acuerdo con una realización, dichos uno o más aminoácidos se pueden seleccionar del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, isoleucina, leucina, lisina y/o valina.

Se ha identificado que estos aminoácidos son del tipo que forman aminoácidos halogenados primarios, como los cloroaminoácidos primarios. Los valores de pK y/o las propiedades de las cadenas laterales son tales que se pueden formar aminoácidos halogenados primarios y los usos de los mismos también causan bajo riesgo, si lo hay, de efectos adversos sobre un sujeto.

- 30 En particular, el uno o más aminoácidos pueden comprender o consistir en ácido glutámico, leucina y lisina.

Estos aminoácidos se han mostrado útiles en el uso en este documento.

De acuerdo con una realización, el primer componente puede comprender 0,1-1% (en peso) de dicho uno o más aminoácidos.

- 35 En una realización, la concentración de aminoácidos en el primer componente puede ser 0,4-1,0% o 0,5-1% (en peso), o 0,4-0,8% o 0,5-0,8% (en peso). La composición de aminoácidos puede contener una mezcla de aminoácidos mezclados en una relación en peso entre cada aminoácido de aproximadamente 2:1 a 1:2, preferiblemente aproximadamente 1:1.

- 40 De acuerdo con una realización, los dos componentes están destinados a mezclarse en las relaciones de volumen de 1:2 a 2:1, preferiblemente aproximadamente 1:1, formando así la preparación de tratamiento para uso en la aplicación en un sitio de tratamiento que es un llaga, herida, úlcera o similar, o una fístula u otitis. A temperatura ambiente (20 grados Celsius) y 1 atm de presión (101325 Pa), y dentro de los 30 segundos posteriores a la mezcla de los componentes, la preparación del tratamiento tiene un pH de aproximadamente 9 a 11,5, o de aproximadamente 9 a 11, o de aproximadamente 9,5 a 11,5, o de aproximadamente 10 a 11,5, o de aproximadamente 10,5 a 11,5, o de aproximadamente 11 a 11,5, o de aproximadamente 9 a 10,5, o de
- 45 aproximadamente 9,5 a 10,5.

De esta forma, se proporciona una manera de asegurar que la reacción que forma los aminoácidos halogenados primarios tenga la condición de reacción apropiada para que se produzca en el sitio de tratamiento como se trata en el presente documento. Por lo tanto, la provisión de un kit en dos partes proporciona medios para controlar que la reacción deseada ocurra en el sitio de tratamiento.

El uso puede implicar la aplicación de la preparación de tratamiento antes o durante la aparición de burbujas de gas en la preparación del tratamiento. Si se usa un compuesto de cloro activo, también aparece un olor a cloro junto con la formación de burbujas. De esta manera, la ocurrencia de la reacción apropiada está asegurada.

De acuerdo con una realización, el primer componente acuoso puede comprender además una sustancia de gel.

- 5 La sustancia de gel proporciona medios de mantenimiento de la humedad para mantener un entorno húmedo para el sitio de tratamiento, y en particular la sustancia de gel reduce la evaporación de la preparación de tratamiento acuosa preparada a partir del primer y segundo componentes, cuando se aplica al sitio de tratamiento. Además, la sustancia de gel también proporciona una consistencia adecuada a la preparación de tratamiento preparada a partir de los dos componentes.

- 10 Una preparación de tratamiento provista con una sustancia de gel y que tiene el pH básico "alto" proporciona el uso para una prevención o tratamiento eficaz como se menciona anteriormente en la presente memoria, mientras que proporciona baja agresividad al sitio de tratamiento. Parece que la preparación del tratamiento tampoco causa ningún dolor durante y después del tratamiento, y puede incluso reducir o eliminar cualquier dolor durante y después del tratamiento.

- 15 La sustancia en gel puede comprender o ser polietilenglicol (PEG), y/o carboximetilcelulosa y/o una sustancia polisacárida o una sal de la misma, tal como carboximetil celulosa de sodio (Na-CMC).

Tal sustancia proporciona dicha consistencia y actúa como una sustancia que mantiene la humedad evitando dicha evaporación desde el sitio de tratamiento y de la preparación del tratamiento.

De acuerdo con una realización, el primer componente puede comprender 2-4% (en peso) de la sustancia de gel.

- 20 De acuerdo con una realización, el primer componente puede comprender adicionalmente  $\text{TiO}_2$  y/o NaCl.

El  $\text{TiO}_2$  parece acelerar el proceso de curación.

La adición de NaCl se suma al contenido del compuesto de cloro activo presente en el primer componente y la preparación del tratamiento. NaCl también tiene un efecto antibacteriano como tal.

Los componentes pueden ser los vendidos bajo las marcas registradas Carisolv® y Perisolv® (RLS Global AB).

- 25 De acuerdo con una realización, el kit en partes puede comprender además un tercer componente que es una crema tipo grasa.

La crema tipo grasa puede ser Vaseline®, ungüento de zinc o similar. Está destinada a ser aplicada a lo largo de los bordes de las llagas, heridas y/o úlceras a las cuales se aplica la preparación del tratamiento más adelante. El uso de la crema tipo grasa proporciona una forma de cierre, de modo que la preparación de tratamiento aplicada posteriormente al sitio de tratamiento, tal como una llaga, esté en contacto con el sitio de tratamiento deseado de un sujeto y también se mantenga allí durante el tratamiento. Por lo tanto, la crema tipo grasa puede asegurar que la preparación de fluido se mantenga en la llaga y no fluya desde allí y entre en el área de la piel que rodea la llaga.

- 30

De acuerdo con una realización, el kit puede comprender además un cuarto componente que es una preparación protectora.

- 35 La preparación protectora está destinada a aplicarse entremedio y después de los tratamientos con la preparación inventiva para proteger el sitio de tratamiento así como para estimular la cicatrización en el sitio de tratamiento tal como una llaga o herida.

La preparación protectora puede contener vitamina D para mejorar la defensa inmunológica y el proceso de curación, ya que se espera y se sabe que estimula la vitamina D.

- 40 Además, la preparación protectora puede contener además vitamina A para proporcionar un medio para que la vitamina D llegue al sitio para mejorar la defensa inmunológica como se conoce en la técnica. Por lo tanto, las vitaminas A y D pueden usarse para permitir estimular el sistema inmune y mejorar el proceso de curación.

La preparación protectora puede ser una crema o un gel. La preparación protectora puede ser un gel que contiene alcogel o glicerol que es conocido por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales preparaciones protectoras son i) Mano+ (de la empresa RLS Global AB) con vitamina D y opcionalmente vitamina A, y ii) gel o crema que contiene vitamina A comercializada con la marca Aberela (de la empresa Janssen-Cilag AB) a la cual se puede agregar la vitamina D.

- 45

La preparación protectora se aplica al sitio de tratamiento, es decir, una llaga, herida, úlcera o similar, en donde la preparación cubre el sitio de tratamiento. Un alcogel o similar proporcionará una capa protectora formada después de que el alcohol se haya evaporado.

- 50

La preparación protectora se aplica después y entre los tratamientos con la preparación de tratamiento de los dos componentes, y preferiblemente se aplica después de uno o más tratamientos y cuando no hay infección o hay poca infección en el sitio de tratamiento, así como cuando la granulación del tejido es visible y la superficie del sitio de tratamiento, tal como la llaga, está al mismo nivel que el tejido sano (p. ej., la piel) que rodea el sitio de tratamiento.

- 5 De acuerdo con un aspecto, se proporciona una preparación de tratamiento para su uso en la prevención y/o tratamiento de llagas, heridas, úlceras o similares, o una fístula u otitis, en donde la preparación de tratamiento se puede obtener mezclando un primer y un segundo componente como se describe anteriormente en la presente memoria en las relaciones de volumen de 1:2 a 2:1, preferiblemente en la relación de volumen de aproximadamente 1:1.

- 10 Dicha preparación de tratamiento ha mostrado los efectos deseados en los usos descritos anteriormente en la presente memoria, por ejemplo.

- De acuerdo con una realización, dicha preparación de tratamiento tiene un pH de aproximadamente 9 a 11,5 en los 30 segundos después de que los componentes se hayan mezclado juntos (a temperatura ambiente y 1 atm de presión (101325 Pa)). El pH puede ser de aproximadamente 9 a 11 o de aproximadamente 9 a 10,5, o de aproximadamente 9,5 a 10,5, o de aproximadamente 9,5 a 11,5, o de aproximadamente 10 a 11,5, o de aproximadamente 10,5 a 11,5, o de aproximadamente 11 a 11,5.
- 15

Esto proporciona los medios para que se produzca la reacción adecuada en el sitio de tratamiento, al tiempo que proporciona todas las ventajas mencionadas anteriormente.

- 20 Como se mencionó anteriormente, el uso de la preparación de tratamiento puede implicar la aplicación de la preparación de tratamiento antes o durante la aparición de burbujas de gas a partir de la preparación del tratamiento. Si se usa un compuesto de cloro activo, también aparece un olor a cloro junto con la formación de burbujas. De esta manera, la ocurrencia de la reacción apropiada está asegurada.

- De acuerdo con las realizaciones, dicha prevención y/o tratamiento puede implicar efectos de alivio del dolor así como que dichas llagas, úlceras, fístulas u otitis sean crónicas e impliquen inflamaciones, infecciones y/o necrosis. Además, el uso puede ser un uso no oral.
- 25

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un uso de una preparación de tratamiento como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de llagas, heridas, úlceras o similares, o una fístula u otitis.

- 30 Las realizaciones del uso de la preparación de tratamiento se mencionan anteriormente bajo el aspecto de la preparación de tratamiento para uso en la prevención y/o tratamiento de llagas, heridas, úlceras o similares, o una fístula u otitis.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un método para usar en la prevención y/o tratamiento de un sitio de tratamiento que es un llaga, herida, úlcera o similar, o una fístula u otitis.

El método comprende

- 35 a) aplicar una preparación de tratamiento como se describió anteriormente al sitio de tratamiento de un sujeto a tratar, comprendiendo la preparación de tratamiento un primer componente con uno o más aminoácidos y un segundo componente con un compuesto de halógeno activo;
- b) incubar la preparación de tratamiento aplicada en la etapa a) para permitir que la preparación de tratamiento actúe en el sitio de tratamiento y/o descomponer las partes presentes en el sitio de tratamiento;
- 40 c) retirar la preparación de tratamiento y las partes descompuestas del sitio de tratamiento; y
- d) opcionalmente, repetir los pasos de a a c.

- De acuerdo con una realización, la preparación de tratamiento en la etapa b) puede dejarse incubar siempre que aparezcan burbujas de gas de la preparación de tratamiento. Si se usa un compuesto de cloro activo, también aparece un olor a cloro junto con la formación de burbujas. Finalmente, las burbujas y el olor a cloro desaparecen en la preparación del tratamiento, en donde se detiene la incubación.
- 45

De acuerdo con una realización, la preparación de tratamiento en la etapa b) puede incubarse durante aproximadamente 30 segundos a 10 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 30 segundos a 5 minutos.

De acuerdo con una realización, la etapa c) puede implicar enjuagar o limpiar el sitio de tratamiento con agua, solución salina o similares.

- 50 En la mayoría de los casos, se puede usar agua, ya que NaCl estará presente en el sitio de tratamiento después del paso b).

También puede usarse una compresa o almohadilla seca, o una compresa o almohadilla humedecida con agua, solución salina o similar, para limpiar los sitios de tratamiento y eliminar cualquier parte descompuesta en el mismo. Las compresas o almohadillas que comprenden sílice o un carbón activado también se pueden usar para una limpieza y/o eliminación eficiente del exceso de fluidos y partes descompuestas. Las compresas o almohadillas

5 también se pueden usar para cubrir el sitio de tratamiento entremedio y después de los tratamientos con las preparaciones de tratamiento de la invención a fin de proporcionar un entorno adecuado para la curación.

De acuerdo con una realización, la etapa c) implica eliminar bacterias, pus y/o partes necróticas.

Una crema tipo grasa como se discutió anteriormente en la presente memoria puede aplicarse antes de la etapa a) a lo largo de los bordes de las llagas a las que se aplica la preparación de tratamiento. Esto proporciona un cierre de la porción o área a tratar, tal como llagas, de modo que la preparación de tratamiento aplicada esté en contacto con la porción de cuerpo deseada de un sujeto y también se mantenga allí durante el tratamiento. Por lo tanto, la crema tipo grasa puede asegurar que la preparación líquida aplicada posteriormente sobre una llaga se mantenga en la llaga y no fluya desde allí y entre en el área de la piel que rodea la llaga.

10 De acuerdo con una realización, el sitio de tratamiento puede cubrirse en una etapa posterior a la etapa d) con una preparación protectora como se describió en este documento anteriormente.

La preparación del tratamiento puede prepararse poco antes de la etapa a) mezclando el primer y el segundo componente, para permitir una preparación de tratamiento nueva y el tratamiento apropiado y las condiciones de reacción como se discutió anteriormente.

15 El método puede implicar aplicar la preparación de tratamiento (paso a) antes o durante la aparición de burbujas de gas a partir de la preparación del tratamiento. Si se usa un compuesto de cloro activo, también aparece un olor a cloro junto con la formación de burbujas. De esta manera, la ocurrencia de la reacción apropiada está asegurada.

Según una realización, la preparación de tratamiento se prepara antes de la etapa a), mezclando los componentes primero y segundo y la etapa a) se produce en 2 minutos, más preferiblemente en 1 minuto, 45 segundos o 30 segundos, después de que los componentes hayan sido mezclados.

20 De acuerdo con las realizaciones, dicha prevención y/o tratamiento en el método puede implicar efectos de alivio del dolor así como que dichas llagas, úlceras, fístulas u otitis sean crónicas e impliquen inflamaciones, infecciones y/o necrosis. Además, el uso puede ser un uso no oral.

La invención se describirá ahora con más detalle con referencia a realizaciones, figuras y ejemplos.

La invención se describirá ahora con más detalle con referencia a realizaciones, figuras y ejemplos.

La invención se describirá ahora con más detalle con referencia a realizaciones, figuras y ejemplos.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una fotografía de una úlcera antes de cualquier tratamiento con la preparación de tratamiento de acuerdo con la invención.

30 La figura 2 muestra una fotografía de la úlcera en la figura 1 después de tratamientos con la preparación de tratamiento de acuerdo con la invención.

La figura 2 muestra una fotografía de la úlcera en la figura 1 después de tratamientos con la preparación de tratamiento de acuerdo con la invención.

### Descripción detallada de las realizaciones

Las úlceras y heridas, tales como las heridas y úlceras crónicas, son comunes y representan una carga considerable para los pacientes en términos de sufrimiento de dolor y discapacidad, así como una carga para la sociedad en términos de costes (Serens T, Bates-Jensen B, Carter MJ, Cordrey R, Driver V, Fife CE, et al. Consensus principles for wound care research obtained using Delphi process. Wound repair and regeneration. 2012 Mayo; 20 (3): 284-93).

35 Los métodos conocidos para tratar heridas y úlceras crónicas incluyen la limpieza con agua o una solución tal como una solución salina varias veces por semana y el vendaje de la herida o úlcera entre las limpiezas con algún tipo de vendaje activo, generalmente antimicrobiano, tal como Suprasorb®, plata, Aquacel®, yoduro y Sorbact®.

Los costes de la limpieza del tratamiento son considerables y requieren horas de trabajo por parte de las enfermeras, por ejemplo. La efectividad del tratamiento mediante limpieza y vendaje se mide en términos de curación, reducción del tamaño de la herida y reducción del dolor, avance de la herida o úlcera, con qué frecuencia se debe limpiar la herida y la úlcera, cuánto tiempo lleva el tratamiento en semanas y meses, la necesidad de usar antibióticos. Pocos estudios sobre el tratamiento de heridas y úlceras alcanzan una curación final.

40 Los costes de la limpieza del tratamiento son considerables y requieren horas de trabajo por parte de las enfermeras, por ejemplo. La efectividad del tratamiento mediante limpieza y vendaje se mide en términos de curación, reducción del tamaño de la herida y reducción del dolor, avance de la herida o úlcera, con qué frecuencia se debe limpiar la herida y la úlcera, cuánto tiempo lleva el tratamiento en semanas y meses, la necesidad de usar antibióticos. Pocos estudios sobre el tratamiento de heridas y úlceras alcanzan una curación final.

La inflamación es causada por una infección local y/o por el tejido dañado. Los signos típicos de una infección local son dolor, calor, hinchazón, enrojecimiento y pérdida de la función. Sin embargo, en las heridas crónicas, el paciente a menudo tiene comorbilidades que suprimen el signo de una inflamación. Como resultado, la identificación de infecciones en heridas crónicas puede ser difícil y existe la necesidad de confiar en otros signos y síntomas. Las heridas crónicas son, por ejemplo, úlceras del pie diabético, úlceras venosas de la pierna, úlceras arteriales de la pierna/pie y úlceras por presión. Una infección puede estar localizada por: a) un dolor nuevo, aumentado o alterado, b) curación demorada o estancada, c) edema perilesional, d) sangrado o tejido de granulación friable, e) mal olor

45 La inflamación es causada por una infección local y/o por el tejido dañado. Los signos típicos de una infección local son dolor, calor, hinchazón, enrojecimiento y pérdida de la función. Sin embargo, en las heridas crónicas, el paciente a menudo tiene comorbilidades que suprimen el signo de una inflamación. Como resultado, la identificación de infecciones en heridas crónicas puede ser difícil y existe la necesidad de confiar en otros signos y síntomas. Las heridas crónicas son, por ejemplo, úlceras del pie diabético, úlceras venosas de la pierna, úlceras arteriales de la pierna/pie y úlceras por presión. Una infección puede estar localizada por: a) un dolor nuevo, aumentado o alterado, b) curación demorada o estancada, c) edema perilesional, d) sangrado o tejido de granulación friable, e) mal olor

La inflamación es causada por una infección local y/o por el tejido dañado. Los signos típicos de una infección local son dolor, calor, hinchazón, enrojecimiento y pérdida de la función. Sin embargo, en las heridas crónicas, el paciente a menudo tiene comorbilidades que suprimen el signo de una inflamación. Como resultado, la identificación de infecciones en heridas crónicas puede ser difícil y existe la necesidad de confiar en otros signos y síntomas. Las heridas crónicas son, por ejemplo, úlceras del pie diabético, úlceras venosas de la pierna, úlceras arteriales de la pierna/pie y úlceras por presión. Una infección puede estar localizada por: a) un dolor nuevo, aumentado o alterado, b) curación demorada o estancada, c) edema perilesional, d) sangrado o tejido de granulación friable, e) mal olor

50 La inflamación es causada por una infección local y/o por el tejido dañado. Los signos típicos de una infección local son dolor, calor, hinchazón, enrojecimiento y pérdida de la función. Sin embargo, en las heridas crónicas, el paciente a menudo tiene comorbilidades que suprimen el signo de una inflamación. Como resultado, la identificación de infecciones en heridas crónicas puede ser difícil y existe la necesidad de confiar en otros signos y síntomas. Las heridas crónicas son, por ejemplo, úlceras del pie diabético, úlceras venosas de la pierna, úlceras arteriales de la pierna/pie y úlceras por presión. Una infección puede estar localizada por: a) un dolor nuevo, aumentado o alterado, b) curación demorada o estancada, c) edema perilesional, d) sangrado o tejido de granulación friable, e) mal olor

distintivo o cambio en el olor, f) decoloración de la base de la herida, g) exudados aumentados, alterados o purulentos, h) induración, i) embolsamiento o formación de puentes. Además, la propagación de una infección como una infección crónica localizada puede identificarse por: j) eritema que se extiende desde el borde de la herida, k) crepitación, calor, induración de la decoloración que se extiende a un área alrededor de la herida, y/o l) malestar o deterioro no específico del estado general del paciente (véase: World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) Principles of best practice. Wound infection in clinical practice. An international consensus. London MEP Ltd 2008. Disponible en [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com)).

Como se mencionó anteriormente, los antisépticos y antibióticos también se usan en el tratamiento de las llagas y heridas, tales como en heridas o úlceras crónicas. Como también se mencionó anteriormente, las soluciones con N-clorotaurina se han indicado para su uso como antisépticos en el tratamiento de úlceras cutáneas, por ejemplo (Waldemar Gottardi y Markus Nagl, N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 399-409).

En una revisión relacionada con las úlceras, se probaron diferentes composiciones y sustancias salinas, tales como formulaciones de aloe vera, salino en aerosol, cloruro de plata y decil glucósido, para determinar su capacidad para tratar úlceras. Se concluyó que "hay poca evidencia de pruebas que apoyen el uso de cualquier solución o técnica de limpieza de heridas particulares para las úlceras por presión y la falta de evidencia debe ser una preocupación para los proveedores de atención médica" (Moore Z, Cowman S. A systematic review of wound cleansing for pressure ulcers. J Clin Nurs, 2008 17 (15): 1963-72).

En consecuencia, ha habido una necesidad de exploración de nuevas preparaciones para el tratamiento de llagas, heridas, úlceras o similares que brinden la posibilidad de tratar una gran cantidad de llagas, heridas y úlceras, mientras se cuida la parte del cuerpo, tal como la piel, con la que la preparación está en contacto y cuya preparación puede reducir las cargas para los pacientes y la sociedad como se mencionó anteriormente.

La presente invención se refiere a un nuevo uso de una preparación de tratamiento y un kit para preparar la preparación de tratamiento, así como a un método de tratamiento que se encontró que era útil en los aspectos mencionados anteriormente para superar dichos problemas. El uso y el método están relacionados con el tratamiento de llagas, heridas, úlceras, fístulas u otitis.

#### Método

A continuación, la invención se ejemplificará mediante un método para la prevención y/o el tratamiento de, por ejemplo, quemaduras, heridas y úlceras crónicas y fístulas así como otitis, con inflamaciones, infecciones, pus y/o necrosis. Una fístula puede ser una fístula anal, que es una ruta anormal que se extiende desde el recto hasta la superficie de la piel.

El método y la preparación de tratamiento utilizados en el mismo proporcionan efectos analgésicos, así como efectos antibacterianos y pueden ser útiles para la prevención y/o el tratamiento de llagas, úlceras, fístulas u otitis que son crónicas e implican inflamaciones, infecciones y/o necrosis, en particular en un uso no oral.

En general, el método comprende los pasos de:

- aplicar una preparación de tratamiento como se describe en este documento a un sitio de tratamiento, tal como una llaga, fístula, otitis o similar, comprendiendo la preparación de tratamiento un primer componente con uno o más aminoácidos y un segundo componente con un compuesto de halógeno activo;
- incubar la preparación de tratamiento aplicada en el paso anterior para permitir que la preparación de tratamiento actúe en el sitio de tratamiento y descomponga las partes presentes en el mismo;
- retirar la preparación del tratamiento y/o las partes descompuestas del sujeto; y
- opcionalmente, repetir los pasos anteriores.

El método descrito en este documento es útil en el tratamiento de, por ejemplo, una herida o úlcera cutánea, en la que están presentes porciones de bacterias, pus, células necróticas y/o sarna, en donde las porciones se pueden eliminar o reducir con el método.

Como se menciona anteriormente en la presente memoria, el método también proporciona medios para aliviar el dolor así como también efectos antibacterianos, en donde la cantidad de bacterias tales como estreptococos, estafilococos, pseudomonas, Actino mycetes y Escherichia coli (E. coli), en particular la beta-lactamasa de espectro extendido (ESBL) que produce E. coli que es multirresistente a los antibióticos, se puede reducir o eliminar en el sitio de tratamiento.

Además, el uso de la preparación de tratamiento proporciona medios para reducir los malos olores que a menudo emanan de una llaga, herida o úlcera infectada.

La preparación del tratamiento tiene un pH de aproximadamente 9 a 11,5 dentro de los 30 segundos después de que se ha preparado mezclando los componentes primero y segundo juntos (a temperatura ambiente y 1 atm de presión (101325 Pa)). Esto proporciona un pH básico "alto", también cuando se aplica a la llaga o similar. A dicho pH, la preparación de tratamiento es efectiva en los usos descritos en este documento, mientras que es menos agresiva para los tejidos vivos que las preparaciones de tratamiento conocidas. La preparación del tratamiento incluso proporciona el control y la reducción del dolor como se describe en el presente documento. Además, el pH alto también asegura que la reacción deseada que forma aminoácidos halogenados tales como los cloroaminoácidos primarios se produce en el sitio de tratamiento, como también se describe adicionalmente en este documento.

De acuerdo con las realizaciones, el pH de la preparación de tratamiento es de aproximadamente 9 a 11,9 a 10,5, o de 9,5 a 10,5, o de aproximadamente 9,5 a 11,5, o de aproximadamente 10 a 11,5 o de aproximadamente 10,5 a 11,5, o de aproximadamente 11 a 11,5.

Por consiguiente, la preparación de tratamiento se puede obtener mezclando un primer componente acuoso que comprende uno o más aminoácidos y un segundo componente acuoso que comprende un compuesto de halógeno activo.

El compuesto de halógeno activo puede ser cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la presente memoria, p. ej. un compuesto de hipoclorito tal como hipoclorito de sodio que puede estar presente en el segundo componente en una cantidad de 0,5-5, 0,5-3 ó 1-2% (en peso). La baja cantidad de 0,5-3%, en particular 1-2%, ha demostrado ser suficiente para los propósitos del tratamiento como se ha descrito en este documento. El primer componente puede comprender dicho uno o más aminoácidos en una cantidad de 0,1 - 1% (en peso), o cualquier otra concentración mencionada en este documento. Los aminoácidos contenidos en el mismo pueden estar presentes en una relación en peso de aproximadamente 2:1 a 1:2 entre sí, preferiblemente 1:1. Tanto el primer como el segundo componente pueden tener un pH de aproximadamente 9 a 11,5 tal como se ajusta con NaOH, por ejemplo. En realizaciones, el pH es de aproximadamente 9 a 11,9 a 10,5, o de 9,5 a 10,5, o de aproximadamente 9,5 a 11,5, o de aproximadamente 10 a 11,5, o de aproximadamente 10,5 a 11,5, o de aproximadamente 11 a 11,5.

Los dos componentes se pueden mezclar en las relaciones de volumen de 1:2 a 2:1, preferiblemente aproximadamente 1:1, formando así la preparación de tratamiento para aplicar en un sitio de tratamiento tal como una herida. Preferiblemente, los dos componentes se mezclan justo antes de aplicar la preparación de tratamiento al sitio de tratamiento. Esto reduce el riesgo de descomposición de los componentes activos en la preparación de tratamiento de modo que la reacción deseada que forma los aminoácidos halogenados primarios se produce durante el tratamiento incubando la preparación de tratamiento en el sitio de tratamiento. Por lo tanto, se proporciona una forma de proporcionar una preparación de tratamiento que incluye componentes activos en la aplicación de la preparación del tratamiento. Mezclando el componente justo antes de la aplicación, el pH de la preparación de tratamiento preparada es como se mencionó anteriormente, asegurando de ese modo las ventajas de la misma.

La preparación del tratamiento puede prepararse poco antes de aplicarlo mezclando el primer y el segundo componente, para permitir una preparación de tratamiento nueva y el tratamiento apropiado y las condiciones de reacción como se discutió anteriormente.

La preparación del tratamiento puede implicar la aplicación de la preparación del tratamiento antes o durante la aparición de burbujas de gas en la preparación del tratamiento. Si se usa un compuesto de cloro activo, también aparece un olor a cloro junto con la formación de burbujas. De esta manera, la ocurrencia de la reacción apropiada está asegurada.

Según una realización, la preparación de tratamiento se prepara mezclando los componentes primero y segundo y seguido de la aplicación de la preparación de tratamiento en 2 minutos, más preferiblemente en 1 minuto, 45 segundos o 30 segundos, después de que los componentes se hayan mezclado juntos.

El primer componente también puede comprender una sustancia de gel en una cantidad de 2-4% en peso.

La sustancia gel puede ser PEG, y/o una carboximetil celulosa y/o una sustancia polisacárida, o una sal de la misma, tal como carboximetil celulosa sódica (Na-CMC). En una realización, la sustancia de gel puede ser un gel de carboximetilcelulosa de alta viscosidad. La alta viscosidad de la carboximetilcelulosa se define como 800-1300 (mPas, temperatura ambiente). La sustancia de gel también puede tener una viscosidad media de carboximetilcelulosa que se define como 400-800 (mPas). La sustancia de gel proporciona medios de mantenimiento de la humedad para mantener un entorno húmedo para el sitio de tratamiento, en el que se evita la evaporación desde la preparación del tratamiento y el sitio de tratamiento. Además, la sustancia de gel también proporciona una consistencia adecuada a la preparación de tratamiento preparada a partir de los dos componentes.

Se espera que la aplicación de una preparación de tratamiento que tenga dicho pH y opcionalmente una sustancia en gel proporcione efectos de acuerdo con los usos descritos en este documento.

De acuerdo con una realización, dichos uno o más aminoácidos se pueden seleccionar del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, isoleucina, leucina, lisina y/o valina.

Se ha identificado que estos aminoácidos son del tipo que formarían aminoácidos halogenados primarios. Los valores de pK y/o las propiedades de las cadenas laterales son tales que los aminoácidos halogenados primarios se pueden formar y los usos de los mismos también causan bajo riesgo, si lo hay, de efectos adversos sobre los sujetos.

- 5 En particular, el uno o más aminoácidos pueden comprender o consistir en ácido glutámico, leucina y lisina, ya que estos aminoácidos se han mostrado útiles en los usos en este documento.

El segundo componente puede comprender además uno o más de los siguientes compuestos cloruro de sodio, óxido de titanio, EDTA e hidróxido de sodio.

- 10 Por lo tanto, se proporciona una preparación de fluido que se puede aplicar en el sitio de tratamiento, tal como una llaga, úlcera o similar, o en una fístula, tal como una fístula anal. La preparación del tratamiento puede tener una consistencia de un fluido, preferiblemente de un gel líquido que tras la aplicación tiene la capacidad de extenderse por sí mismo sobre la superficie de la llaga, úlcera o similar para cubrir completamente la superficie.

La preparación del tratamiento también se puede inyectar en una porción a tratar, como una fístula.

- 15 Los componentes y las preparaciones para usar de acuerdo con la invención pueden ser uno de los vendidos con la marca registrada Carisolv® y Perisolv® (RLS Global AB).

En la Tabla 1 a continuación, se proporciona un ejemplo del contenido de los dos componentes como parte de un kit para proporcionar la preparación de tratamiento. El contenido corresponde en gran medida a los componentes y preparaciones vendidos con la marca registrada Carisolv® y Perisolv®.

| Tabla 1.                                                                                                                                                                                     |                                                         |                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| El contenido del componente 1 y del componente 2 debe mezclarse entre sí justo antes de la aplicación en el sitio de tratamiento del sujeto (el agua está presente hasta en un 100% en peso) |                                                         |                                                             |
|                                                                                                                                                                                              | Componente 1 (% en peso)                                | Componente 2 (% en peso)                                    |
| NaOCl,                                                                                                                                                                                       | -                                                       | <1-2                                                        |
| Aminoácidos Lys, Glu y Leu                                                                                                                                                                   | 0,4-0,8*                                                | -                                                           |
| TiO <sub>2</sub>                                                                                                                                                                             | 0/0,03-0,1                                              | -                                                           |
| NaCl                                                                                                                                                                                         | 0,3-0,6                                                 | -                                                           |
| Na-CMC (alta viscosidad/media viscosidad)                                                                                                                                                    | 2-4                                                     | -                                                           |
| NaOH                                                                                                                                                                                         | Agregado en una cantidad que proporciona un pH 10 ± 0,5 | Agregado en una cantidad que proporciona un pH de 10 ± 0,5. |

- 20 \*cantidad total de aminoácidos, estando presentes los aminoácidos en una relación en peso de aproximadamente 1:1:1.

El método se basa en el uso de una preparación acuosa para la prevención o el tratamiento de sitios de tratamiento que son llagas, heridas, úlceras o similares, o de una fístula tal como una fístula anal u otitis.

- 25 El método comprende aplicar la preparación de tratamiento en el sitio de tratamiento, tras lo cual la preparación de tratamiento se deja incubar durante un cierto tiempo permitiendo, por ejemplo, eliminar partes descompuestas tales como células necróticas en una etapa posterior y proporcionar un riesgo reducido de infección.

- 30 La aplicación de la preparación de tratamiento se realiza preferiblemente de modo que parte o el conjunto de una primera reacción entre el compuesto de halógeno activo y dicho uno o más aminoácidos que forman las aminas halogenadas primarias tales como cloroaminoácidos se produzca en el sitio de tratamiento. Esto se logra aplicando la preparación de tratamiento poco después de que los componentes primero y segundo se hayan mezclado entre sí, es decir, dentro de los 2 siguientes minutos, preferiblemente dentro de 1 minuto, o lo más preferido en pocos segundos, como de 5 a 10 segundos, después de que los dos componentes hayan sido mezclados. La preparación de tratamiento entonces en el momento de la aplicación a un sitio de tratamiento tiene un pH básico, p. ej. un valor de pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 11,5. El pH alto proporciona la condición para que se produzca la primera reacción, mientras que la preparación del tratamiento también proporciona un efecto analgésico.

- 35 Los usos de cloroaminas como se conocen en la técnica se basan en el uso de reacciones que son posteriores a la primera reacción y en que la preparación debe tener un pH inferior según los aspectos y realizaciones descritos en este documento. El pH es entonces normalmente inferior a un pH neutro, lo que es contrario al presente tratamiento

en el que el pH es básico. Por lo tanto, los métodos conocidos para usar cloroaminas como antisépticos no hacen uso de la primera reacción, y en su lugar usan reacciones tales como la reacción para formar dicloroaminas que ocurre en una etapa mucho más tardía.

En una realización de aplicación de la preparación de tratamiento en el sitio de tratamiento, el método puede incluir aplicar una crema grasa o similar (crema tipo grasa) a lo largo de los bordes de la llaga, la herida o la úlcera antes de aplicar la preparación de tratamiento. El uso de la crema grasa asegura que la preparación líquida aplicada posteriormente en la llaga, herida o úlcera se mantenga en la llaga, la herida o la úlcera y que, por lo tanto, no fluya desde allí y entre al área de la piel que rodea la llaga, herida o úlcera.

La crema grasa puede ser vaselina® o pomada de zinc. Sin embargo, puede usarse cualquier crema tipo grasa conocida por los expertos en la materia para proporcionar una barrera líquida a lo largo del borde de la llaga, por ejemplo.

La preparación del tratamiento de fluidos preparada a partir de los dos componentes se aplica en el sitio de tratamiento, tal como en una llaga o úlcera. Como se menciona anteriormente, la preparación de tratamiento puede tener una consistencia de un fluido, preferiblemente de un gel líquido que tiene la capacidad de propagarse por sí mismo sobre la superficie de la llaga, úlcera o similar para cubrir completamente la superficie, mientras no fluye del área de tratamiento y mientras se proporciona la función de humedad. La preparación de tratamiento de fluidos se prepara poco antes de la aplicación de la misma, mezclando los dos componentes mencionados.

La preparación del tratamiento se incuba luego durante un período para permitir los efectos de la preparación. La preparación del tratamiento ha demostrado tener un efecto ya después de 30 s, por lo que la preparación debe al menos incubarse durante 30 s antes de retirarse. Sin embargo, se ha demostrado un mejor efecto si la preparación de tratamiento se incuba durante algunos minutos y, de acuerdo con una realización, la preparación de tratamiento se incuba durante 5 a 10 minutos. Según una realización, la incubación puede continuar hasta que aparezcan pequeñas burbujas de gas y un olor a cloro (si se usa un compuesto de cloro activo) y que luego desaparece, lo que normalmente ocurre entre los 5 y 10 minutos, y en la mayoría de los casos en los siguientes 5 minutos. La primera reacción efectiva mencionada de la preparación del tratamiento se completa, por tanto, en la mayoría de los casos, en los 5 a 10 minutos siguientes.

Durante muchos años, las cloroaminas se han usado en las concentraciones mencionadas anteriormente en la presente memoria para el tratamiento en la cavidad oral y no se han notificado indicios de efectos toxicológicos en seres humanos en relación con las mismas. Los estudios toxicológicos sobre la membrana mucosa en la cavidad oral no han mostrado ningún efecto negativo (King CD, Stoudt MS. Toxicological evaluations of a chemical caries-removing agent. Preclinical report, National patent development corporation, 1985; Carisolv™ sensitizing potential in the guinea-pig: Magnusson & Klingman test (G.P.M.T.), Caroline Ruat, Chrysalis, Preclinical services-Europe. a2PU1478, 1998; Carisolv™- Single application dermal Irritation study in rat, Chrysalis, N 789/002-D-23, 1998; Carisolv™- - Test to evaluate irritation of the buccal mucosa in the guinea-pig, Chrysalis, 789/001, 1998; Silica fumed Carisolv™ Acute Oral Toxicity Study in the Rat. OECD Guideline no.420, Acute Oral Toxicity- fixed Dose method, Bollen L.S. ScanTox, lab No 43241, Dk, 2001; Removing the necrosis (compress with water or the like and drying).

Por lo tanto, no se esperan efectos toxicológicos importantes en los usos descritos en el presente documento, cuando se usan las preparaciones descritas en la presente memoria en las que se forman aminoácidos halogenados primarios para los usos descritos en este documento.

Después de incubar la preparación del tratamiento, se elimina, por ejemplo, enjuagando o humedeciendo el sitio de tratamiento con agua o similar, y opcionalmente limpiando el área tratada con una compresa/venda/compresa húmeda y/o seca o similar.

También se pueden usar compresas o almohadillas que comprenden sílice, un superabsorbente o un carbón activado para una limpieza y/o eliminación eficiente del exceso de fluidos y partes descompuestas. Las compresas o almohadillas también se pueden usar para cubrir el sitio del tratamiento entre tratamientos como se describe a continuación.

El procedimiento mencionado anteriormente puede repetirse una o más veces, si es necesario.

Después del tratamiento, el sitio de tratamiento puede cubrirse con una compresa/vendaje/almohadilla seca con una superficie lisa frente a la llaga para evitar que se pegue a la misma, lo que permite la curación. También se pueden usar compresas o almohadillas que comprenden sílice, un superabsorbente o un carbón activado. También se puede aplicar una cubierta con un vendaje o similar, en particular en un caso de úlcera varicosa, por ejemplo.

El procedimiento (tratamiento) mencionado anteriormente puede repetirse entonces, p. ej. una vez a la semana de 1 a 3 veces o más, siempre que sea necesario.

Entre los tratamientos, también se puede aplicar una preparación de protección en el sitio de tratamiento para permitir un ambiente húmedo adecuado en el sitio de tratamiento, así como para estimular la curación dentro del sitio de tratamiento.

- La preparación protectora puede ser una crema o un gel, tal como un alcogel. Puede contener glicerol, colesterol, parafina, parahidroxibenzoato de propilo y metilo, polietilenglicol (PEG), vaselina, estearato de glicerol, vitamina A, vitamina D. La preparación protectora también puede ser una preparación de alcohol anhidro  $\geq 99,5\%$ , 2-propanol  $\geq 99\%$ , 1-butanol  $\geq 99\%$ , glicerina (Cumple con la especificación de prueba de USP), acrilatos/C10-13 poli(ácido acrílico  $M_n$  130.000, 2-Amino-2-metil-1-propanol 95%, lavanda y vitamina D (detremin, gotas).
- 5 Ejemplos de preparaciones protectoras disponibles en el mercado son i) Mano+ (RLS Global AB) con vitamina D y opcionalmente vitamina A, y ii) gel o crema que contiene vitamina A comercializada bajo la marca Aberela (Janssen-Cilag) a la que la vitamina D puede ser agregada.
- 10 La vitamina D tiene la intención de mejorar la defensa inmunológica tópica ya que se espera y se sabe que la estimula la vitamina D. Se sabe que la vitamina A estimula la vitamina D para que penetre en los tejidos y llegue al sitio de estimular las defensas inmunológicas en el cuerpo.
- La preparación protectora se aplica al sitio de tratamiento, es decir, una llaga, herida, úlcera o similar, en donde la preparación cubre el sitio de tratamiento. Un alcogel o similar proporcionará una capa protectora formada después de que el alcohol se haya evaporado.
- 15 La preparación protectora se aplica después de los tratamientos intermedios con la preparación de tratamiento de los dos componentes, y preferiblemente se aplica después de uno o más tratamientos y cuando no haya infección o haya poca infección en el sitio de tratamiento, así como cuando la granulación del tejido sea visible y la superficie del sitio de tratamiento, tal como la llaga, esté al mismo nivel que el tejido sano circundante.
- 20 Se comprenderá que la presente invención no está limitada a las realizaciones descritas anteriormente y que puede ilustrarse en los ejemplos; en vez de esto, cualquier persona experta en la técnica reconocerá muchas alteraciones y modificaciones que pueden realizarse dentro del marco del alcance de protección de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, mientras que un uso preferido de la preparación de tratamiento se dirige al tratamiento de llagas o fístulas, la preparación se puede usar con propósitos de prevención o tratamiento de la otitis, por ejemplo.
- Ejemplos, antecedentes de los mismos y descripción de los métodos de ensayo
- 25 Como se mencionó anteriormente, las llagas y las heridas son comunes y representan una carga considerable para los pacientes y la sociedad en términos de costes. Hay pocas, si es que hay alguna, preparaciones que se conozcan que, de manera eficiente, podrían usarse para curar llagas, úlceras y heridas crónicas.
- Por lo tanto, los tratamientos duran mucho tiempo y muchas veces nunca conducen a una curación completa. En algunos casos, las amputaciones son el único tratamiento alternativo.
- 30 Se han probado muchas preparaciones diferentes en el pasado y como se mencionó anteriormente, las soluciones con N-clortaurina se han indicado para su uso como antisépticos en el tratamiento de úlceras cutáneas, por ejemplo (Waldemar Gottardi y Markus Nagl, N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 399-409).
- 35 Como se mencionó anteriormente, las pequeñas evidencias de ensayo que respaldan el uso de cualquier solución o técnica de limpieza de heridas en particular para las úlceras por presión y la falta de evidencias debería ser motivo de preocupación para los proveedores de atención médica.
- Existe la necesidad de explorar nuevas preparaciones para el tratamiento de las llagas o similares que brinden la posibilidad de tratar numerosas llagas, heridas y úlceras.
- 40 Por lo tanto, las preparaciones de la presente invención se investigaron para tratamientos de quemaduras, llagas en la piel, heridas, úlceras e incluso fístulas. Sorprendentemente, y como será evidente a continuación, se demostró que estas preparaciones son altamente eficaces en dichos tratamientos, en los que, por ejemplo, llagas, quemaduras, úlceras y fístulas podrían tratarse completamente y eliminarse de los pacientes. Se llama la atención sobre el hecho de que algunos de los pacientes han estado sufriendo de llagas, úlceras o fístulas durante muchos años y habían estado bajo varios tratamientos usando preparaciones conocidas, en las que las llagas, úlceras o fístulas no pudieron eliminarse ni tratarse.
- 45 Además, los tratamientos no implican ningún dolor y la preparación parece tener un efecto analgésico. De hecho, los sujetos del ejemplo informaron la reducción del dolor tanto al instante como entre los tratamientos.
- Sin embargo, la mezcla de componentes no se debe aplicar a los tejidos epidérmicos recién establecidos después de la quemadura, ya que esto en un ejemplo pareció causar una reacción de dolor (véase el ejemplo 7 a continuación).
- 50 Preparación utilizada en los ejemplos
- Si no se menciona nada más a continuación, la preparación de tratamiento usada en los ejemplos a continuación se preparó justo antes de la aplicación mezclando un volumen de un componente que contiene NaOCl acuoso en una cantidad de 1-2% (en peso) con un volumen de un componente que contiene los aminoácidos lys + Glu + Leu

(relación 1:1:1 y 0,7-0,8% de contenido de amino total en peso),  $\text{TiO}_2$  (0,04% en peso), NaCl (0,3-0,6% en peso), Na-CMC (viscosidad media, 3% en peso) y NaOH (agregado para ajustar el pH a 9,5-10,5 en peso). La viscosidad media de la carboximetilcelulosa se define como 400-800 (mPas).

Se usaron de 1/2 a 2 ml de cada componente y se mezclaron en una proporción de 1:1 en los ejemplos.

- 5 El pH final de la preparación del tratamiento antes de la aplicación fue de 9,5 a 10,5.

El pH se midió por pH Fiveeasy FE20-basic (VWR International AB) con un electrodo conectado, pH LE 420 (VWR International AB). Se realizó una curva de calibración con tampones estándar a 4, 7 y 10 para cada lote a temperatura y presión ambiente, respectivamente. Los volúmenes de muestras recomendados a 1 ml se analizaron por triplicado y se ajustaron con hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico para cumplir los requisitos de pH de los componentes (pH 9, 5 - 10, 5).

También se espera que una preparación obtenida a partir de dos componentes con contenidos alternativos de acuerdo con las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria y que tenga dicho pH proporcione efectos similares a la preparación de tratamiento especificada usada en los ejemplos. Por ejemplo, el compuesto de cloro activo también puede ser  $\text{Ca}(\text{OCl})_2$  o KOCl y el uno o más aminoácidos pueden ser los que se mencionan en las realizaciones o aspectos de las reivindicaciones adjuntas.

Procedimiento del tratamiento y evaluación de los resultados

El método de acuerdo con la invención utiliza dos componentes líquidos que, cuando se combinan y se aplican sobre un área de tratamiento, conduce a una reacción química que da como resultado aminoácidos principales halogenados. Los componentes y mezclas usados se describen en el presente documento anteriormente y a continuación.

A continuación, se describe el procedimiento general utilizado en los ejemplos. Cualquier detalle específico y pasos de procedimiento desviados se establecen en los ejemplos respectivos.

Los componentes se mezclaron y la mezcla resultante, es decir, la preparación de tratamiento, se aplicó inmediatamente (en segundos, como máximo, un minuto) al sitio de tratamiento, p. ej. una úlcera. De esta forma se proporcionaba que la reacción química mencionada que forma aminoácidos halogenados se produzca en contacto con el sitio de tratamiento. La reacción química resultante se dejó proceder para separar el tejido muerto del tejido sano así como para descomponer y/o destruir las bacterias. La mezcla en forma de solución se dejó dentro del área de tratamiento, p.ej. la úlcera, durante 5 minutos o menos, en donde la reacción avanza de tal manera que aparecen burbujas y un olor a cloro y luego desaparecen en la preparación. En algunos casos, se requirió que la solución se dejara durante más de 5 minutos, sino 9 minutos como el tiempo de incubación más largo.

El área de tratamiento luego se enjuagó con agua. El tejido muerto y la pus pudieron eliminarse fácilmente de la úlcera sin la necesidad de ejercer fuerza. Si era necesario, la llaga o similar se limpiaba alternativamente con una almohadilla mojada. Para mantener la solución dentro de la úlcera, se aplicaba una crema grasa sobre la piel que recubría la úlcera, en caso de que fuera necesario, como en el caso de las quemaduras. Si nada más se menciona a continuación, la crema grasa era Vaseline®. La crema grasa también podía aplicarse y, en algunos casos, se aplicaba para proteger los bordes de las llagas entre los diferentes tratamientos.

Después de eliminar bacterias, pus y tejido muerto, se aplicó nuevamente una preparación de tratamiento recién preparada al sitio de tratamiento, p.ej. una úlcera, y se dejó en el sitio de tratamiento durante 5 minutos o menos para erradicar cualquier bacteria. La solución se eliminó mediante enjuague con agua y/o el uso de una almohadilla humedecida. Este tratamiento con la aplicación de la preparación de tratamiento dos veces al sitio de tratamiento y la eliminación del mismo con agua y/o almohadilla se repitió regularmente, siempre que hubiera una necesidad de la misma. El programa exacto de repetición se establece en cada ejemplo. Por lo tanto, el procedimiento puede incluir tratamientos que deben repetirse una vez a la semana, inicialmente con más frecuencia para poder eliminar toda la pus y el tejido muerto.

Entre diferentes tratamientos, la úlcera se dejó sin ningún tratamiento activo que permitiera que el tejido se curara sin elementos molestos.

Como se menciona anteriormente en la presente, el sitio de tratamiento puede cubrirse después de un tratamiento y entre los tratamientos intermedios con una crema o gel protector, tal como un alcogel.

En el ejemplo 1 a continuación, se usó Mano+ (de RLS Global AB) que contenía vitamina D entre y después de los tratamientos como se menciona a continuación. Mano+ es un alcogel con glicerol y se aplicó después de varios tratamientos, cuando no había o había poca infección presente en la herida, así como cuando el tejido de granulación era visible y la superficie de la herida estaba al nivel del tejido sano circundante, es decir, en la piel envolvente. El alcohol en la preparación se dejó evaporar después de la aplicación de una capa protectora.

Preferiblemente, el sitio de tratamiento debe estar protegido entre los tratamientos intermedios y posteriores con una almohadilla seca estéril no adhesiva y la almohadilla debe ser sujeta con gasa. En la mayoría de los ejemplos, se usaron tales almohadillas secas.

Además, no se aplicó compresión, p. ej. un vendaje bien sellado, ya que esto en las pruebas parecía conducir al cultivo bacteriano en el área cubierta con el vendaje.

El tratamiento de llagas, úlceras o fistulas fue o puede ser evaluado sobre la base de uno o más de:

- el tamaño de la llaga medido por el uso de una regla o similar y una cámara/imagen;
  - manchas rojas alrededor de la llaga, medida como la distancia en mm desde el borde de la llaga hasta el borde exterior rojo;
  - presencia de cualquier signo de llagas o heridas crónicas con infecciones o inflamaciones como se menciona en este documento, p. ej. la presencia de embolsamientos;
  - encuestas al paciente sobre el dolor experimentado antes, durante y después del tratamiento, mediante el uso de la conocida escala Visual Analog Pain Scale (VAS), clasificando el dolor de 1 a 10, en donde 8 es un dolor horrible, por ejemplo;
  - pruebas de la presencia de bacterias conocidas en la llaga (antes y después del tratamiento mediante el uso de cultivos, por ejemplo); y
  - comparación de imágenes de una llaga, siendo las imágenes tomadas antes y después del tratamiento, y mediante la comparación de las imágenes, puede indicarse, por ejemplo, una respuesta inflamatoria debida a una infección.
- Ejemplo 1 - Tratamiento de una llaga en el pie de un paciente que padece trastornos tales como diabetes y trastorno circulatorio

El sujeto era un hombre de 74 años con una larga historia de enfermedades y abuso de alcohol. Tenía diabetes mellitus, que había sido y era tratada con tabletas. También tenía arteriosclerosis con circulación sanguínea reducida. Había tenido accidentes cerebrovasculares y una insuficiencia cardíaca que estaba siendo tratada con diuréticos. Fumado cuarenta cigarrillos al día desde que era un adolescente. Tenía osteoporosis y había tenido varias fracturas de huesos.

Hacia cuatro años que estuvo involucrado en un accidente automovilístico, en donde su pie izquierdo y la parte inferior de la pierna quedaron atascados teniendo que salir por su propio pie del vehículo y dando como resultado una circulación dañada en la parte inferior de su pierna izquierda.

Durante los dos años anteriores al accidente, tuvo varias erisipelas en la pierna izquierda. Los últimos dos años había tenido una úlcera infectada, difícil de curar, entre el primer y el segundo dedo del pie izquierdo y, sea cual fuere el tratamiento que recibiera, la úlcera no se curaba y aumentaba de tamaño. Tenía un dolor enorme y fue tratado con altas dosis de analgésicos, que incluían morfina. También se administraron altas dosis de antibióticos (Heracillin®, Meda AB, 750 mg 1 x 3 y ciprofloxacina, HEXAL A S, 750 mg 1 x 3) durante cuatro meses. Durante el último año y medio había reducido significativamente su consumo de alcohol. Mantuvo una dieta diabética rápida. Debido a la insuficiencia arterial en la pierna izquierda, se realizó en noviembre 2011 una dilatación de la arteria en la pierna izquierda. La úlcera se limpió dos veces por semana y se trató con Sorbact® (Abigo Medical AB) entre la limpieza de la úlcera. Las pruebas de cultivo también mostraron que había abundancia de dos cepas de bacterias pseudomonas, que tenían una alta resistencia a los antibióticos.

Dado que el paciente padecía una úlcera del pie arterial diabético y que ningún tratamiento había mostrado signos de mejoría de la úlcera, el paciente fue remitido a una clínica ortopédica para una amputación en febrero de 2012. Él consiguió una cita seis semanas después. Antes de la cita en la Clínica Ortopédica, aceptó probar si los tratamientos que usaban el procedimiento y la preparación del tratamiento como se describe anteriormente en este documento podrían mejorarlo y ayudarlo de alguna manera.

En la Figura 1, se muestra una fotografía de la úlcera antes de cualquier tratamiento con la preparación del tratamiento. La úlcera se localizó entre el dedo gordo y el segundo dedo del pie y tenía alrededor de 2 a 3 cm de profundidad y tenía un volumen de alrededor de 12 centímetros cúbicos. Se incluyó un tejido muerto gris en la úlcera. Las pruebas de cultivo mostraron que dos cepas de bacterias pseudomonas estaban presentes en grandes cantidades en la úlcera, siendo las cepas resistentes a los antibióticos. El paciente se trató entonces usando la preparación de tratamiento descrita anteriormente en la presente memoria siguiendo un procedimiento de tratamiento como se describió anteriormente, en el que se llevaron a cabo totalmente 13 tratamientos. Las fechas, los comentarios y los resultados de los tratamientos se detallan a continuación.

A partir de los resultados, es evidente que la úlcera se curó después de trece tratamientos y que el paciente experimentó una reducción en el dolor mediante y durante el tratamiento con la mezcla de componentes como se describe en este documento anteriormente.

- 5 La Figura 2 es una foto que muestra el pie en el tratamiento final, en el que la úlcera se cura, excepto la presencia de un exceso de tejido cutáneo a eliminar y una cicatriz. Después del tratamiento final, se recomendó al paciente aplicar regularmente Vaseline® en la cicatriz.

Ejemplo 1: comentarios y resultados

El primer tratamiento (2012-03-02, es decir 2 Marzo de 2012)

Estado de la úlcera:

- 10 Longitud: 39 mm

Ancho: 14 mm

Profundidad de la úlcera antes del tratamiento: 23 mm

Profundidad de la úlcera después del tratamiento: 30 mm

Área de la superficie: 562 mm<sup>3</sup>

- 15 Volumen total de úlcera antes del tratamiento: 12558 mm<sup>3</sup>

Volumen total de úlceras después del tratamiento: 16380 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó dolor antes del tratamiento (escala VAS): 10/10

El paciente estimó dolor durante el tratamiento (escala VAS): 8/10

- 20 Breve descripción de la pierna:

Toda la pierna tenía eritema y había un fuerte mal olor que emanaba de la pierna. También se pueden observar exudados purulentos. Se puede observar una bolsa debajo de la piel que rodea la úlcera.

La Figura 1 muestra la úlcera antes del primer tratamiento con la preparación del tratamiento.

Resultados después del primer tratamiento

- 25 Fue posible eliminar fácilmente el tejido muerto sin necesidad de ejercer fuerza sobre el mismo. La reacción química había provocado que el tejido muerto se desprendiera de las partes sanas del tejido. Sin embargo, no todo el tejido muerto y la pus pudieron eliminarse. Después del tratamiento, el volumen de la úlcera aumentó debido a la eliminación de las partes del tejido muerto.

El segundo tratamiento (2012-03-06)

- 30 Estado de la úlcera:

Longitud: 37 mm

Ancho: 12 mm

Profundidad de la úlcera antes del tratamiento: 23 mm

Profundidad de la úlcera después del tratamiento: 26 mm

- 35 Área de la superficie: 444 mm<sup>3</sup>

Volumen total de úlcera antes del tratamiento: 10212 mm<sup>3</sup>

Volumen total de la úlcera después del tratamiento: 11544 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó dolor antes del tratamiento (Escala VAS): 8/10

- 40 El paciente estimó dolor durante el tratamiento (Escala VAS): 6/10

Breve descripción de la pierna:

Solo el pie todavía tenía eritema. Todavía había un mal olor, pero menos que antes. La úlcera parecía estar llena de tejidos muertos, pero después de la primera aplicación de la preparación inventiva y la eliminación del tejido muerto, la profundidad no aumentó tanto como en el primer tratamiento. El área superficial se redujo y la reducción del dolor se mantuvo entre los tratamientos y continuó a partir de entonces.

5

Resultado después del segundo tratamiento

El dolor experimentado por el sujeto se redujo y la úlcera se hizo un poco más pequeña. Había menos eritema y la mayoría de la pus y el tejido muerto podían eliminarse fácilmente. Después del segundo tratamiento, no hubo mal olor y hubo menos embolsamiento debajo de la piel que recubre la úlcera que antes del tratamiento.

10

El tercer tratamiento (2012-03-14)

Estado de la úlcera:

Longitud: 36 mm

Ancho: 12 mm

Profundidad de la úlcera antes del tratamiento: 23 mm

15

Profundidad de la úlcera después del tratamiento: 23 mm

Área de la superficie: 360 mm<sup>2</sup>

Volumen total de úlcera antes del tratamiento: 8280 mm<sup>3</sup>

Volumen total de la úlcera después del tratamiento: 8280 mm<sup>3</sup>

Dolor

20

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 3/10

El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 0/10

Breve descripción de la pierna:

El eritema se había reducido al borde de la úlcera. Significativamente menos mal olor estaba presente y la cantidad de exudados era baja.

25

Resultados después del tercer tratamiento

Se eliminó todo el tejido muerto y solo quedó un poquito de pus. El paciente no experimentó dolor y pudo dejar de tomar analgésicos. La profundidad de la úlcera no aumentó en tamaño por más tiempo.

El cuarto tratamiento (2012-03-21)

Estado de la úlcera

30

Longitud: 35 mm

Ancho: 10 mm

Profundidad de la úlcera antes del tratamiento: 19 mm

Profundidad de la úlcera después del tratamiento: 19 mm

Área de la superficie: 350 mm<sup>2</sup>

35

Volumen total de úlcera antes del tratamiento: 6650 mm<sup>3</sup>

Volumen total de úlcera después del tratamiento: 6650 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS)

Experiencia del paciente 2/10 VAS

40

El paciente estima el dolor durante el tratamiento (escala VAS)

Experiencia del paciente 0/10 VAS

Breve descripción de la pierna:

No se pudo observar eritema. Había muy poco mal olor. La cantidad de exudados también se redujo y se observó menos embolsamiento.

5 Resultados después del cuarto tratamiento

Las pruebas de cultivo mostraron que antes del tratamiento solo quedaba una cepa de las dos cepas de bacterias de pseudomonas observadas inicialmente antes de cualquier tratamiento. Sin embargo, la cantidad de bacterias pseudomonas antes del tratamiento todavía era alta y después del tratamiento, el número se redujo significativamente, pero aun así hubo la misma resistencia a los antibióticos. El paciente era capaz de caminar sobre su pierna y pie. Ya no necesitaba tomar antibióticos. Solo quedó algo de pus después del tratamiento.

10

Quinto tratamiento (2012-03-28)

Estado de la úlcera:

Longitud: 32 mm

Ancho: 10 mm

15 Profundidad de la úlcera: 15 mm

Área de la superficie: 288 mm<sup>2</sup>

Volumen total de la úlcera: 4320 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 1/10

20 El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 0/10

Breve descripción de la pierna:

No hubo mal olor producido por la úlcera. Había muy pocas bolsas y ningún eritema.

Resultados después del quinto tratamiento

25 Se pudo observar significativamente menos exudación en la úlcera que anteriormente. El apósito de la úlcera ahora podía cambiarse de almohadillas ajustadas a almohadillas estériles secas, aireadas y sueltas con superficie antiadherente y el uso de gasas.

Sexto tratamiento (04/04/2012)

Estado de la úlcera:

Longitud 29 mm

30 Ancho 9 mm

Profundidad de la úlcera: 13 mm

Área de la superficie: 261 mm<sup>2</sup>

Volumen total de la úlcera: 3393 mm<sup>3</sup>

Dolor

35 El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 1/10

El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 0/10

Breve descripción de la pierna:

Se observó muy poca cantidad de pus antes de aplicar la preparación de la invención. No hubo mal olor ni embolsamiento observable. Cantidades bajas de exudado estaban presentes.

40 Resultados después del sexto tratamiento

Después del tratamiento, el sujeto tuvo una cita en la clínica ortopédica y se decidió posponer la amputación de la pierna.

Además, los ortopedistas ordenaron que el sujeto debía ser tratado dos veces por semana.

Séptimo tratamiento (2012-04-13)

5 Estado de la úlcera:

Longitud 28 mm

Ancho 8 mm

Profundidad de la úlcera: 8 mm

Área de la superficie: 224 mm<sup>2</sup>

10 Volumen total de la úlcera: 3393 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 1/10

El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 0/10

Breve descripción de la pierna:

15 No había eritema, ni embolsamiento, ni mal olor, y bajas cantidades de exudados.

Resultado del séptimo tratamiento

El tratamiento fue realizado por una persona que no había estado involucrada antes y no tomó ninguna foto de la úlcera y no tomó ninguna nota sobre los resultados. Por lo tanto, se hace referencia al octavo tratamiento.

Octavo tratamiento (2012-04-16)

20 Estado de la úlcera:

Longitud 24 mm

Ancho 7 mm

Profundidad de la úlcera: 8 mm

Área de la superficie: 168 mm<sup>2</sup>

25 Volumen total de la úlcera: 1344 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 1/10

El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 0/10

Resultado después del octavo tratamiento

30 La úlcera se veía totalmente limpia y se podía observar un tejido de granulación rojo nuevo en el fondo de la úlcera.

Noveno tratamiento (2012-04-19)

Estado de la úlcera:

Longitud 23 mm

Ancho 6 mm

35 Profundidad de la úlcera: 7 mm

Área de la superficie: 138 mm<sup>2</sup>

Volumen total de la úlcera: 966 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 0/10

El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 0/10

Breve descripción de la pierna:

- 5 Se pudo detectar un crecimiento mínimo de bacterias *Pseudomonas*.

Bacterias *Staphylococcus* estaban empezando a crecer en cantidades mínimas

Resultados después del noveno tratamiento

- 10 La úlcera se recubrió con Mano+ para proteger el área alrededor de la úlcera. Debido a que la úlcera se veía muy limpia, se decidió tratar al sujeto solo una vez a la semana nuevamente, lo que permitía que la úlcera se curara sin perturbaciones.

Décimo tratamiento (2012-04-25)

Estado de la úlcera:

Longitud 22 mm

Ancho 6 mm

- 15 Profundidad de la úlcera: 6 mm

Área de la superficie: 132 mm<sup>2</sup>

Volumen total de la úlcera: 792 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes y después del tratamiento (Escala VAS): 0/10

- 20 Resultados después del décimo tratamiento

Se eliminó un poco de tejido muerto sin necesidad de ejercer ninguna fuerza sobre el mismo. Después del tratamiento, se continuó con el revestimiento de la úlcera con Mano+ que contenía vitamina D.

Undécimo tratamiento (2012-05-03)

Estado de la úlcera:

- 25 Longitud 18 mm

Ancho 4 mm

Profundidad de la úlcera: 4 mm

Área de la superficie: 72 mm<sup>2</sup>

Volumen total de úlcera: 216 mm<sup>3</sup>

- 30 Dolor

El paciente estimó el dolor antes y después del tratamiento (Escala VAS): 0/10

Resultados después del undécimo tratamiento

La úlcera era pequeña. Después del tratamiento, se siguió recubriendo la úlcera con Mano+ que contenía vitamina D.

- 35 Duodécimo tratamiento (2012-05-11)

Estado de la úlcera:

Longitud 12 mm

Ancho 3 mm

Profundidad de la úlcera: 2 mm

Área de la superficie: 36 mm<sup>2</sup>

Volumen total de la úlcera: 72 mm<sup>3</sup>

Dolor

- 5 El paciente estimó el dolor antes y después del tratamiento (Escala VAS): 0/10

Resultados después del duodécimo tratamiento

Después del tratamiento, se siguió recubriendo la úlcera con Mano+ que contenía vitamina D. La profundidad de la úlcera era mínima y la úlcera parecía estar lista para sanar por completo.

Tratamiento final (2012-05-18)

- 10 Estado de la úlcera:

Sanada

Dolor

El paciente estimó el dolor antes y después del tratamiento (Escala VAS) 0/10

Breve descripción de la pierna:

- 15 La úlcera fue sanada. La Figura 2 es una foto que muestra el pie en el tratamiento final, en el que la úlcera se cura, excepto la presencia de un exceso de tejido cutáneo que debía eliminarse y una cicatriz.

Después de aplicar la preparación de tratamiento una vez, fue posible raspar el exceso de piel del área donde se había localizado la úlcera.

Resultados después del tratamiento final

- 20 La úlcera se curó y se recomendó seguir usando vaselina en la cicatriz.

Ejemplo 2 - Tratamiento de una úlcera infectada

El sujeto era una mujer de 86 años con osteoporosis y con fractura y desnutrición sin apetito. Se había caído en Marzo de 2011 y se había lastimado la parte delantera de la pierna derecha, lo que resultó en una herida en la pierna. La herida se infectó y se puso roja, y causaba dolor. Por lo tanto, recibió antibióticos Heracillin® 750 mg 1 x 3, en total 100 comprimidos. La herida se limpió inicialmente todos los días y más tarde dos veces por semana.

- 25 La limpieza de la herida y el tratamiento con antibióticos no mejoraron el estado de la herida y, de hecho, la herida aumentó de tamaño. El sujeto entonces rehusó a tomar más antibióticos.

Se concluyó que la herida era una úlcera arterial de la parte inferior de la pierna que en esta etapa había estado presente durante ocho meses, período durante el cual i) el dolor experimentado por el sujeto había aumentado, ii) había más exudados de la úlcera y iii) el sujeto tenía dificultades crecientes al caminar y al andar sobre la pierna.

- 30 El siguiente tratamiento alternativo fue la amputación. El sujeto solicitó otros medios de tratamiento y aceptó y recibió tratamientos de ensayo usando el procedimiento y la preparación del tratamiento como se describió anteriormente. Tenía una altura de 134 cm y un peso de 41 kg.

- 35 El paciente se trató entonces usando la preparación de tratamiento descrita anteriormente en la presente memoria siguiendo un procedimiento de tratamiento como se describió anteriormente, en el que se llevaron a cabo totalmente tres tratamientos. La vaselina se usó para cubrir los bordes de la llaga durante el tratamiento. También se usaron almohadillas secas para cubrir la úlcera entre los tratamientos.

- 40 Las fechas, los comentarios y los resultados de los tratamientos se detallan a continuación. Después del tercer tratamiento, la herida se curó y el sujeto no necesitó más tratamientos. Ella retornó el 2012-03-14 por otro asunto, día en el que se confirmó la curación de la úlcera.

Ejemplo 2 - comentarios y resultados

Primer tratamiento (2011-11-10)

Estado de herida

Longitud 65 mm

Ancho 35 mm

Profundidad de la herida: 5 mm

Área de la superficie: 2275 mm<sup>2</sup>

Volumen total de la úlcera: 1 1375 mm<sup>3</sup>

5 Dolor

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 9/10

El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 5/10

Breve descripción de la pierna

10 Toda la pierna derecha inferior estaba en eritema. Un fuerte mal olor emanó de la úlcera. El cultivo bacteriano mostró la presencia de Staphylococcus resistente a fenoximetilpenicilina y flukloxacillin.

Resultados después del tratamiento

La mayoría del tejido muerto y la pus se pudieron eliminar sin necesidad de ejercer ninguna fuerza sobre la misma y el sujeto no experimentó ningún dolor durante la extracción. No se utilizó vendaje de compresión. Hubo una reducción del dolor experimentado después del tratamiento en comparación con antes del tratamiento.

15 El segundo tratamiento (2011-11-17)

Estado de la herida

Longitud 40 mm

Ancho 13 mm

Profundidad de la úlcera: 2 mm

20 Área de la superficie: 520 mm<sup>2</sup>

Volumen total de la úlcera: 1040 mm<sup>3</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes del tratamiento (escala VAS): 3/10

El paciente estimó el dolor durante el tratamiento (escala VAS): 0/10

25 Breve descripción de la pierna

El eritema estaba restringido a un área alrededor de la herida. La capacidad del sujeto para caminar usando la pierna derecha se había reestablecido. La cantidad observada de exudados se había reducido y había menos mal olor.

Resultados después del tratamiento

30 La profundidad de la herida se había reducido a 2 mm, después de la eliminación de la necrosis amarilla pálida y de la pus. La herida se había reducido considerablemente de tamaño.

El tercer tratamiento (2011-12-01)

Estado de la herida

Longitud 37 mm

35 Ancho 10 mm

Profundidad de la herida: sin profundidad, en el nivel de la piel

Área superficial: 370 mm<sup>2</sup>

Dolor

El paciente estimó el dolor antes y durante el tratamiento (Escala VAS): 0/10

El paciente no experimentó ningún dolor

Breve descripción de la pierna

No hubo profundidad de la herida en el nivel de la piel. Además, no hubo eritema, pus, necrosis ni mal olor.

Resultados después del tratamiento

- 5 La herida estaba lista para sanar

Observaciones finales

Debido a que la herida había sanado, el paciente no encontró necesidad de ir a la clínica por más tiempo. Más tarde volvió (2012-03-14) por otro asunto y se pudo observar que la herida aparecía cicatrizada.

Ejemplo 3 - Tratamiento de una llaga infectada en el occipucio

- 10 El sujeto era un hombre sano de 80 años y que no tomaba medicación a largo plazo. Tuvo una operación por una hernia ingual en julio de 2010. No tuvo ninguna infección postoperatoria en la herida. En octubre de 2011 tuvo una infección en la piel en su segundo dedo del pie derecho después de haber pateado con el pie una puerta. Primero fue tratado con Heracilin® 750 mg 1x3 por diez días y Kavepenin® 1 g x 3 por diez días.

- 15 El 4 de noviembre de 2011 se cayó dando como resultado una herida en la parte posterior de la cabeza, el occipucio. Fue remitido a la clínica de emergencia para un chequeo. Tenía una herida redonda superficial con un diámetro de alrededor de 30 mm. El 10 de noviembre de 2011, la herida se limpió con descutan y se vendó con mepilex y aquacel. El 11 de noviembre de 2011 fue remitido al hospital más cercano para TC (tomografía computarizada) de la cabeza, debido al aumento de dolor de cabeza. El resultado de la TC no mostró hemorragia intracraneal ni fractura alguna. El médico no encontró necesidad de limpiar la herida.

- 20 El 11 de noviembre de 2011, la herida era muy dolorosa para el sujeto y apareció en la clínica para someterse a los tratamientos de ensayo usando el procedimiento y la preparación de tratamiento como se describió en este documento anteriormente.

- 25 En esta etapa, el paciente sufría de una herida abierta infectada en el occipucio, estando la herida infectada con estreptococos y estafilococos como se decidió mediante una prueba de cultivo estándar. Luego fue tratado con la preparación de tratamiento mencionada anteriormente y, entre los tratamientos, no se aplicó ningún vendaje en la herida, ya que la herida estaba en la parte posterior de su cabeza rodeada de pelo y era imposible tener un vendaje activo montado sobre ella.

- 30 El procedimiento de tratamiento siguió el procedimiento general como se describe anteriormente en la presente memoria e incluyó que la preparación de tratamiento descrita anteriormente en la presente memoria se aplicó sobre la costra presente en la herida.

El tratamiento se repitió aproximadamente una vez por semana y en total dos veces. La llaga se curó completamente después de tres semanas. Las fechas, los comentarios y los resultados de los tratamientos se detallan a continuación.

Ejemplo 3 - comentarios y resultados

- 35 Primer tratamiento (2011-11-14)

Descripción de la herida

La herida en el occipucio tenía 50 mm de diámetro con una costra gruesa de coloración marrón y amarilla. La herida contenía pus debajo de la costra. El área alrededor de la herida tenía eritema y edema.

Dolor

- 40 El paciente estimó del dolor (Escala VAS): 7/10

El tratamiento no infligió ningún dolor al paciente.

Después de que se realizó el tratamiento, el paciente no sufrió ningún dolor después de la eliminación de pus y necrosis.

Segundo tratamiento (2011-11-21)

- 45 Descripción de la herida

La herida en el occipucio era de 35 mm de diámetro, con una costra delgada de coloración amarilla y una pequeña cantidad de pus amarilla. El eritema y el edema habían disminuido.

Dolor

El paciente estimó el dolor (Escala VAS): 3/10

- 5 El tratamiento todavía no infligió ningún dolor al sujeto; de hecho, redujo el dolor. La costra pudo eliminarse fácilmente y la mayor parte de pus también pudo eliminarse.

Tercer tratamiento (2011-11-28)

Descripción de la herida

- 10 La herida en el occipucio tenía 20 mm de diámetro. No había pus en la herida. No se pudo observar ningún eritema ni edema. El paciente ya no sufría de ningún dolor.

Dolor

Dolor estimado del paciente (Escala VAS): 0/10

Comentarios

La herida se veía totalmente limpia después del tratamiento y parecía estar lista para sanar.

- 15 Observaciones finales

No se realizó más tratamiento.

La herida se examinó el 2011-12-02, y se encontró que estaba seca sin signos de infección. La herida se curó por completo el 2011-12-14.

Ejemplo 4 - Tratamiento de una herida por amputación

- 20 El sujeto era un hombre de 72 años con diabetes que había sido tratado con tabletas e insulina. El sujeto también sufría de insuficiencia de la función renal, hipertensión, insuficiencia cardíaca debido a un infarto de miocardio previo y una función cognitiva deteriorada debido a un infarto cerebral previo. También había tenido tuberculosis pulmonar.

- 25 En otoño de 2011, el sujeto visitó Eritrea y fue hospitalizado allí debido a trastornos relacionados con la diabetes. Se pudo observar una pequeña herida en su primer dedo del pie izquierdo. Cuando regresó a su casa en Suecia, tenía una úlcera necrótica en el primer dedo del pie izquierdo. La úlcera necrótica se limpió varias veces a la semana.

- 30 La angioplastia transluminal percutánea (PTA) se realizó en febrero de 2012. La úlcera necrótica aumentó de tamaño sin importar el tratamiento y el sujeto fue referido para amputación. Entonces se realizó una primera amputación de la parte delantera del pie izquierdo. La herida que siguió a la amputación no sanó y el sujeto también tuvo una úlcera por presión en el talón. Se decidió amputar la pierna izquierda inferior, cuya amputación se llevó a cabo el 7 de abril de 2012. La nueva herida de la amputación no se curó y sufría de una herida que le causaba un dolor intenso. Le recetaron antibióticos Heracillin® 750 mg x 3 (el 24 de mayo de 2012) pero el tratamiento aún no mejoró su condición.

- 35 A continuación, el sujeto se sometió a tratamientos de ensayo usando la preparación de tratamiento descrita anteriormente en la presente memoria siguiendo un procedimiento de tratamiento como se describió anteriormente. Hasta ahora, se han llevado a cabo tres tratamientos.

Las fechas, los comentarios y los resultados de los tratamientos se detallan a continuación. A partir de los resultados, se puede concluir que la úlcera necrótica ahora disminuye de tamaño y parece estar en vías de curación.

Ejemplo 4 - comentarios y resultados

Primer tratamiento (2012-05-28)

- 40 Descripción de la úlcera

Una costra marrón oscura cubría el 75% del área de la úlcera. Debajo de la costra había pus amarilla y tejido necrótico. También había mal olor y edema, así como exudados purulentos.

Longitud: 27 mm

Ancho: 15 mm

- 45 Profundidad: 5 mm

Área: 405 mm<sup>2</sup>

Volumen: 2025 mm<sup>3</sup>

Había también una pequeña úlcera medialmente observada.

El dolor estimado no se realizó debido a las dificultades del lenguaje.

- 5 La preparación del tratamiento se aplicó dos veces y se incubó durante 5 minutos cada vez y se pudo eliminar parte de la pus y del tejido necrótico y la costra gruesa. La úlcera se vendó con una almohadilla antiadherente estéril seca que se fijó con cinta adhesiva

- 10 El cultivo de bacterias mostró la presencia de E. coli ESBL (Beta-lactamas de espectro extendido) produciendo un patrón de resistencia a R: Cefotaxim, Ceftazidim, Tobramicina, Ciprofloxacina, Pipera/tazobactam, S: TrimSulfa y Amikacina.

Segundo tratamiento (2012-05-31)

El sujeto sonreía y estaba muy contento porque ya no sentía ningún dolor y podía dormir durante la noche. Dijo que ahora se sentía saludable y feliz.

Descripción de la úlcera

- 15 La costra marrón oscura solo cubría 1/3 del área de la úlcera, y había menos pus y necrosis. Además, la úlcera ya no sangraba por más tiempo. También había menos mal olor y exudados.

Longitud: 24 mm

Ancho: 12 mm

Profundidad: 3 mm

- 20 Área: 228 mm<sup>2</sup>

Volumen: 864 mm<sup>3</sup>

El paciente no informó de dolor durante el tratamiento, pero dijo que podía sentir que funcionaba.

La pequeña úlcera observada anteriormente se curó medialmente.

- 25 La preparación del tratamiento se aplicó e incubó durante 9 minutos y luego se enjuagó con agua y se eliminaron la pus y la necrosis. La preparación del tratamiento se aplicó por segunda vez y se incubó durante 6,5 minutos y luego se enjuagó con agua. La úlcera se vendó con una almohadilla antiadherente estéril que se fijó con cinta adhesiva.

Tercer tratamiento (2012-06-04)

El paciente todavía estaba muy satisfecho con el tratamiento, porque no tenía dolor.

Descripción de la úlcera

- 30 No quedaba costra, así como tampoco había pus y se observaba tejido muerto en la parte inferior de la úlcera. No hubo mal olor y hubo menos exudado.

Longitud: 20 mm

Ancho: 9 mm

Profundidad: 3 mm

- 35 Área: 180 mm<sup>2</sup>

Volumen: 540 mm<sup>3</sup>

El paciente informó que no hubo dolor durante el tratamiento.

- 40 La preparación del tratamiento se aplicó dos veces, se incubó durante cinco minutos cada vez y se enjuagó con agua después de la incubación. Alguna pus y necrosis pudieron eliminarse sin dolor. La úlcera se cubrió con almohadillas antiadherentes secas fijadas con cinta adhesiva.

Ejemplo 5: tratamiento de una fístula anal

El sujeto era un hombre de 38 años que había sufrido de una fístula anal durante varios años. Una fístula anal es una ruta anormal que se extiende desde el recto hasta la superficie de la piel. Las fístulas anales típicamente se infectan por bacterias presentes en el recto, que a su vez también provocan la apertura de la fístula. El tratamiento de las fístulas a menudo implica una intervención quirúrgica combinada con terapia con antibióticos.

- 5 En el presente caso, el sujeto fue tratado con antibióticos y mediante el cierre quirúrgico de la fístula. Estos tratamientos no tuvieron éxito y la fístula anal aún estaba presente después del tratamiento.

- 10 A continuación, el sujeto se sometió a tratamientos de ensayo usando la preparación de tratamiento como se describió en este documento anteriormente, en donde la preparación se inyectó en la fístula y se dejó allí. Sorprendentemente, solo pareció necesitarse un tratamiento, ya que el sujeto, siete días después del tratamiento, informó a la institución de cuidado que la fístula de la herida se había curado y que no había necesidad de tratamientos adicionales.

Ejemplo 6: tratamiento de úlceras infectadas en la parte inferior de la pierna y los pies

- 15 El sujeto era una mujer de 36 años diagnosticada con una enfermedad reumática desconocida, así como inflamación en las arterias vasculares. El sujeto tenía varias úlceras esféricas infectadas en ambas piernas y pies, las úlceras variaban entre 20 mm - 40 mm de diámetro. Ella tuvo las úlceras por más de 6 años.

El sujeto fue tratado previamente con tabletas antirreumáticas de Sendoxan. Además, las úlceras se habían limpiado previamente dos veces al día en la Clínica de Reumatología, Hospital Universitario de Sahlgrenska, Gotemburgo. Se usó Sorbact® (Abigo Medical AB) para limpiar las úlceras. Sin embargo, el sujeto sufrió una intensa cantidad de dolor y la pus y la necrosis se mantuvieron después de los tratamientos y la limpieza.

- 20 A continuación, el sujeto se sometió a tratamientos de ensayo utilizando la preparación de tratamiento descrita anteriormente en la presente en general siguiendo un procedimiento de tratamiento como se describió anteriormente. La vaselina también se aplicó en los bordes de la úlcera y las úlceras se cubrieron con almohadillas secas entre los tratamientos. En total, se llevaron a cabo tres tratamientos. Los comentarios y resultados se detallan a continuación.

- 25 Ejemplo 6 - comentarios y resultados

Primer tratamiento

Se aplicó una preparación de tratamiento recién preparada de la invención a las úlceras durante 5 minutos, y esto fue seguido por la eliminación de la pus y la necrosis con la posibilidad de no causar ningún dolor al sujeto.

Dolor

- 30 Clasificación del dolor antes del tratamiento EVA: 8/10

Clasificación del dolor después del tratamiento VAS: 1/10

Segundo tratamiento (7 días después del primer tratamiento inicial)

Estado de la úlcera:

Los diámetros de la úlcera se habían reducido a 10 mm-20 mm.

- 35 No hubo signos de necrosis y hubo pequeñas cantidades de pus.

Después de la segunda aplicación de tratamiento:

- 40 Se aplicó una preparación de tratamiento recién preparada de la invención durante 5 minutos, después de los cuales la pus se eliminó fácilmente sin infligir ningún dolor al paciente. Las úlceras se enjuagaron con agua y luego se aplicó una preparación recién preparada durante otros 5 minutos para eliminar las posibilidades de infecciones bacterianas. Las úlceras parecían estar listas para sanar.

Dolor

Clasificación del dolor antes del tratamiento EVA: 2/10

Clasificación del dolor después del tratamiento VAS: 0/10

Tercer tratamiento (7 días después del segundo tratamiento)

- 45 Estado de la úlcera:

Las úlceras estaban completamente curadas o tenían un diámetro máximo de 10 mm.

No hubo signos de pus

Tratamiento

La preparación del tratamiento se aplicó dos veces y se incubó durante 5 minutos cada vez para reducir cualquier posibilidad de infecciones bacterianas.

5 Dolor

Evaluación del dolor antes del tratamiento EVA: 0/10

Clasificación del dolor después del tratamiento VAS: 0/10

Resultado

10 Una semana después del tercer tratamiento, todas las úlceras se curaron. Se llama la atención sobre el hecho de que estas úlceras han estado presentes alrededor de seis años, sin importar el tratamiento que se haya administrado.

Ejemplo 7: tratamiento de una quemadura infectada

El sujeto tenía en su parte posterior una quemadura infectada con un tamaño de 5,5 x 6,6 cm.

15 El sujeto estaba experimentando tratamientos de ensayo utilizando la preparación de tratamiento descrita anteriormente, en general siguiendo un procedimiento de tratamiento como se describió anteriormente, excepto que la preparación se aplicó primero en la quemadura y se incubó durante 3 minutos, luego se limpió la quemadura con una almohadilla y una vez más aplicando de nuevo la preparación y permitiendo que se incubara durante 2 minutos. El sujeto reportó menor sufrimiento y el tamaño de la quemadura se redujo a 3x4 cm tres días después del tratamiento. Se pudo ver un nuevo tejido de la piel y no había pus presente. La preparación del tratamiento se aplicó 20 una vez más, pero debido al dolor experimentado por el sujeto cuando la preparación se puso en contacto con el tejido cutáneo recién formado, el tratamiento se interrumpió después de 2 minutos. La quemadura se curó ocho días después del tratamiento.

Ejemplo 8 - Medición del contenido de pH y clorina de la preparación del tratamiento en diferentes momentos

25 La preparación del tratamiento se preparó como se describió anteriormente. El contenido de cloro y el pH de la preparación se midieron a 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos y 60 minutos después de mezclar los componentes. La prueba de cloro utilizada fue Cl<sub>2</sub> 1.005999.00, espectrointervalo (Merck) y fue medido por un espectrofotómetro (Shimadzu 160) en la longitud de onda de 557 nm, donde el cloro activo se estableció en las alícuotas de la solución mixta. El pH se midió en atmósferas inertes utilizando un medidor de pH de Mettler-Toledo y un electrodo de Orion. Los resultados se muestran en la tabla a continuación, donde min significa minuto(s) y M 30 representa molar (es decir, mol por litro).

| Tiempo (min) | pH    | Contenido de cloro activo (M) |
|--------------|-------|-------------------------------|
| 1            | 11,15 | 0,086                         |
| 5            | 10,87 | 0,071                         |
| 10           | 10,56 | 0,061                         |
| 15           | 10,37 | 0,053                         |
| 60           | 9,15  | 0,041                         |

Ejemplo 9 - tratamiento del líquido de un absceso con la preparación de tratamiento

Se empaparon aplicadores de algodón con el líquido en un absceso después del cual se expusieron a la preparación del tratamiento de la siguiente manera.

35 El aplicador de algodón No. 1 no se trató con la preparación de tratamiento y se usó como referencia.

Aplicador de algodón No. 2. La preparación del tratamiento se preparó como se describió anteriormente y se aplicó inmediatamente (es decir, se aplicó en un minuto) al aplicador de algodón No. 2.

Aplicador de algodón No. 3. La preparación del tratamiento se preparó como se describió anteriormente y se dejó reposar durante 5 minutos después de lo cual se aplicó al aplicador de algodón No. 3.

Aplicador de algodón No. 4. La preparación del tratamiento se preparó como se describe anteriormente y se dejó reposar durante 15 minutos, después de lo cual se aplicó al aplicador de algodón No. 4.

5 Todos los aplicadores de algodón fueron enviados al laboratorio Unilab para establecer el tipo y la cantidad de bacterias. El análisis bacteriano siguió un procedimiento normal de crecimiento de células bacterianas en el que se cultivaron colonias de células bacterianas en placas de agar, se identificaron y contaron por números. La cantidad de bacterias se clasificó como rica, moderada o dispersa. Se definió una gran cantidad de bacterias como más de 50 colonias en la placa de agar, identificadas y contadas bajo un microscopio. Se definió una cantidad moderada de bacterias como desde 10 hasta aproximadamente 50 colonias por placa de agar, identificadas y contadas bajo un microscopio. Una cantidad escasa de bacterias se definió como menos de 10 colonias en la placa de agar, identificadas y contadas bajo un microscopio.

10 Los resultados mostraron que las muestras contenían principalmente la bacteria MRSA (es decir, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina) en el líquido de absceso. Se encontró que el aplicador de algodón No. 1 contenía una gran cantidad de bacterias MRSA. Se encontró que el aplicador de algodón No. 2 contenía una cantidad escasa de bacterias MRSA. Se encontró que el aplicador de algodón No. 4 contenía una cantidad moderada de bacterias MRSA. Se encontró que el aplicador de algodón No. 3 contenía una cantidad de bacterias MRSA que se encuentra entre una cantidad escasa y una cantidad moderada. Se puede concluir que la preparación de tratamiento tiene un efecto bactericida, y el efecto bactericida es significativamente mejor para una preparación de tratamiento recién preparada que para una preparación de tratamiento que se ha dejado reposar durante algún tiempo antes de su uso.

Ejemplos - observaciones finales

20 La preparación de tratamiento de la invención descrita anteriormente en la presente memoria ha demostrado que es capaz de disolver tejido muerto y erradicar bacterias sin dañar el tejido sano.

25 Las heridas, úlceras y fístulas anales en los ejemplos anteriores sanaron o estaban en vías de sanación unas semanas después del primer tratamiento con la preparación del tratamiento y parece que la curación fue más rápida sin antibióticos. El período de cicatrización también pareció acortarse, cuando las úlceras y las heridas se vendaron sueltas con almohadillas antiadherentes secas en lugar de un vendaje bien sellado. Las heridas y úlceras con un vendaje bien cerrado parecen proporcionar un entorno para que las bacterias crezcan (no se muestra).

30 Para dos sujetos con úlceras y heridas infectadas que se habían tratado durante mucho tiempo con tratamientos convencionales y que el único tratamiento restante fue la amputación, se ha demostrado claramente que la presente invención es un método eficaz de preparación y tratamiento. Las heridas se curaron o estaban en vías de curarse y los sujetos informaron importantes reducciones en los dolores experimentados.

Los signos de que la infección local y la infección diseminada estaban disminuyendo eran: menos dolor, menos edema, menos mal olor, menos exudados, menos embolsamiento, menos eritema y ausencia de malestar general. Esto a su vez indicó que las úlceras y las heridas se estaban curando.

35 Parece que la preparación inventiva puede usarse para limpiar fístulas, úlceras y heridas de bacterias, tejido muerto y pus. Cuando la úlcera y la herida están limpias, le permite al sistema inmune sanar aún más las fístulas, úlceras y heridas, en donde el tratamiento con la preparación inventiva parece mejorar el proceso de curación.

## REIVINDICACIONES

1. Un kit en partes para uso no oral en la prevención y/o el tratamiento de llagas, heridas, úlceras o una fístula u otitis, en donde el kit en partes comprende:
  - a. un primer componente acuoso que comprende uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, isoleucina, leucina, lisina y/o valina, y
  - b. un segundo componente acuoso que comprende un compuesto de cloro activo seleccionado del grupo que consiste en  $\text{Cl}_2$ , hipoclorito, clorito, clorato, perclorato y/o un compuesto de hipoclorito,en donde el pH del primer componente y/o el segundo componente es de 9 a 11,5.
2. El kit en partes para uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 1, en el que dicho uso no oral es para la prevención y/o el tratamiento de llagas.
3. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 1, en el que dicho uso no oral es para la prevención y/o el tratamiento de heridas.
4. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 1, en el que dicho uso no oral es para la prevención y/o el tratamiento de úlceras.
5. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha llaga es una úlcera de decúbito.
6. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 1 ó 3, en el que dicha herida es una herida por amputación.
7. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 1 ó 4, en el que dicha úlcera es una úlcera en la pierna y/o los pies.
8. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 1, 4 ó 7, en el que dicha úlcera es una úlcera de pie diabético.
9. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 1, en el que dicha fístula es una fístula anal.
10. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dichas llagas, heridas o úlceras provienen de una quemadura infectada.
11. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el segundo componente acuoso que comprende un compuesto de cloro activo se selecciona del grupo que consiste en  $\text{Cl}_2$ , hipoclorito y/o un compuesto de hipoclorito.
12. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho pH es de 9 a 11, o de 9 a 10,5, o de 9,5 a 10,5, o de 9,5 a 11,5, o de 10 a 11,5, o de 10,5 a 11,5, o de 11 a 11,5.
13. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha prevención y/o tratamiento implican efectos analgésicos y/o antibacterianos.
14. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas llagas, úlceras, fístulas u otitis son crónicas e implican inflamaciones, infecciones y/o necrosis.
15. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad del compuesto de cloro activo en el segundo componente es 0,5-5, 0,5-3 ó 1-2% (en peso).
16. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichos uno o más aminoácidos comprenden o consisten en ácido glutámico, leucina y lisina.
17. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el primer componente comprende 0,1-1% (en peso) de dicho uno o más aminoácidos.

18. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el primer componente acuoso comprende además una sustancia en gel.
19. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 18, en el que la sustancia gel comprende o es polietilenglicol (PEG) y/o carboximetil celulosa y/o una sustancia polisacárida o una sal de los mismos, tales como carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC).
20. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en el que el primer componente comprende 2-4% (en peso) de la sustancia de gel.
21. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho kit en partes comprende:
- a. un primer componente acuoso que comprende 0,1-1% (en peso) de ácido glutámico, leucina y lisina y 2-4% (en peso) de carboximetilcelulosa sódica, y
- b. un segundo componente que comprende 1-2% (en peso) de hipoclorito de sodio.
22. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además  $\text{TiO}_2$  y/o NaCl.
23. El kit en partes para su uso no oral en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho kit en partes comprende:
- a. un primer componente acuoso que comprende:
- de 0,4 a 0,8% en peso de ácido glutámico, leucina y lisina, estando presentes dichos aminoácidos en una relación en peso de 1:1:1,
- 2-4% en peso de carboximetilcelulosa sódica,
- de 0 ó 0,03 a 0,1% en peso de  $\text{TiO}_2$ ,
- de 0,3 a 0,6% en peso de NaCl,
- NaOH añadido en una cantidad que proporciona un pH  $10 \pm 0,5$ , y
- el agua está presente hasta 100% en peso,
- b. un segundo componente acuoso que comprende 1-2% en peso de hipoclorito de sodio,
- NaOH añadido en una cantidad que proporciona un pH  $10 \pm 0,5$ , y
- el agua está presente hasta 100% en peso.
24. Una preparación de tratamiento para su uso no oral en la prevención y/o tratamiento de llagas, heridas, úlceras o una fístula u otitis, en donde la preparación de tratamiento se puede obtener mezclando:
- a. un primer componente acuoso que comprende uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, isoleucina, leucina, lisina y/o valina, y
- b. un segundo componente acuoso que comprende un compuesto de cloro activo seleccionado del grupo que consiste en  $\text{Cl}_2$ , hipoclorito, clorito, clorato, perclorato y/o un compuesto de hipoclorito,
- en las relaciones de volumen de 1:2 a 2:1, preferiblemente en la relación de volumen de aproximadamente 1:1, en donde el pH del primer componente y/o el segundo componente es de 9 a 11,5.
25. La preparación de tratamiento para su uso en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 24, en la que el segundo componente acuoso que comprende un compuesto de cloro activo se selecciona del grupo que consiste en  $\text{Cl}_2$ , hipoclorito y/o un compuesto de hipoclorito.
26. La preparación de tratamiento para su uso en dicha prevención y/o tratamiento según la reivindicación 24 ó 25, en donde dicha preparación de tratamiento, dentro de los 30 segundos después de que los componentes se hayan mezclado juntos y a temperatura ambiente y 1 atm de presión (101325 Pa), tiene un pH de 9 a 11,5, preferiblemente de 9 a 11, o de 9 a 10,5, o de 9,5 a 10,5, o de 9,5 a 11,5, o de 10 a 11,5, o de 10,5 a 11,5, o de 11 a 11,5.
27. La preparación de tratamiento para su uso en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en la que dicha prevención y/o tratamiento implican efectos analgésicos y/o antibacterianos.

28. La preparación de tratamiento para su uso en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en la que dichas llagas, úlceras, fístulas u otitis son crónicas e implican inflamaciones, infecciones y/o necrosis.
- 5 29. La preparación de tratamiento para su uso en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en donde el primer componente acuoso comprende 0,1-1% (en peso) de ácido glutámico, leucina y lisina y 2-4% (en peso) de carboximetilcelulosa de sodio, y el segundo componente comprende 1-2% (en peso) de hipoclorito de sodio.
30. La preparación de tratamiento para su uso en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, en la que el primer componente comprende además NaCl y/o  $\text{TiO}_2$ .
- 10 31. La preparación de tratamiento para su uso en dicha prevención y/o tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en la que dichas llagas, heridas, úlceras y fístula son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10.



**FIG. 1**



**FIG. 2**