

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 247**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2013 PCT/IB2013/056439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14024136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2013 E 13827217 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2882434**

54 Título: **Un método de gestión de úlceras de pie diabético, úlceras por presión, úlceras venosas de pierna y complicaciones asociadas**

30 Prioridad:

07.08.2012 IN 2268MU2012

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

08.02.2019

73 Titular/es:

**INDUS BIOTECH PRIVATE LIMITED (100.0%)
1 Rahul Residency Plot No.6 & 7, Off Salunke
Vihar Road, Kondhwa
Pune 411 048, Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**BHASKARAN, SUNIL y
VISHWARAMAN, MOHAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 699 247 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

Un método de gestión de úlceras de pie diabético, úlceras por presión, úlceras venosas de pierna y complicaciones asociadas

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a la gestión de úlceras de pie diabético (UPD), úlceras por presión, úlceras venosas de pierna y complicaciones asociadas, tales como infección bacteriana, gangrena, necrosis tisular, amputación, pérdida de extremidad proximal y septicemia, mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende procianidina pentamérica de tipo A, procianidina trimérica y procianidina tetramérica, opcionalmente junto con un excipiente farmacéutico.

15 Antecedentes y técnica anterior

Las catequinas son metabolitos polifenólicos de plantas, que pertenecen a la familia de los flavonoides. La catequina y la epicatequina son epímeros, siendo la epicatequina(-) y la catequina(+) los isómeros ópticos más comunes encontrados en la naturaleza. Las procianidinas o taninos condensados son oligómeros de flavonoides cuyos bloques de construcción son catequina(+) y epicatequina(-). Están abundantemente presentes en el reino vegetal en las frutas, cortezas, hojas y semillas donde proporcionan protección contra la luz, la oxidación y los depredadores.

25 Las procianidinas se encuentran en muchas plantas, principalmente en manzanas, corteza de pino, corteza de canela, pericarpio de litchi, cacahuete, semilla de uva, cacao, piel de uva, arándano, ráspero, grosella negra, té verde y té negro. En función de la unión entre las unidades monoméricas sucesivas, las procianidinas se clasifican como polifenoles de tipos A, B o C. Generalmente la unión entre las unidades monoméricas sucesivas de las procianidinas es entre la 4ª posición de la unidad "superior" y la 8ª posición de la unidad "inferior", lo que conduce a una procianidina de tipo B.

30 Como alternativa, la unión puede producirse entre el C4 de la unidad "superior" y el C6 de la unidad inferior, lo que conduce a una procianidina de tipo C. Los polifenoles de tipo B y C se observan abundantemente en muchas fuentes botánicas. Cuando las unidades monoméricas sucesivas se unen mediante enlace éter entre el C2 y el C4 de la unidad "superior" y el oxígeno en la posición C7 y las posiciones C6/C8 (respectivamente) de la unidad inferior, se forma una procianidina de tipo A.

35 La diabetes mellitus, o simplemente, diabetes, es un grupo de enfermedades caracterizado por niveles altos de glucosa en sangre que se producen por defectos en la capacidad del cuerpo para producir y/o utilizar la insulina. La diabetes es una enfermedad asociada a complicaciones. Una de las complicaciones destacadas asociada a la diabetes es la ulceración del pie diabético que puede conducir a la amputación y septicemia. El *Journal of American Medical Association* describe Úlceras de Pie Diabético (UPD) como llagas o heridas en los pies que aparecen en personas con diabetes, una afección en la que los niveles de azúcar en sangre están anómalamente altos. Las úlceras de pie diabético aparecen normalmente en un pie con mala señalización nerviosa y mala circulación, a menudo causadas por una presión dañina en partes del pie.

45 Las personas con diabetes tienen un porcentaje de riesgo de por vida de 12-25 % de desarrollar una úlcera en el pie. El porcentaje de aparición de una Úlcera de Pie Diabético (UPD) crónica no curativa es de aproximadamente el 15 % de todas las personas con Diabetes. La Úlcera de Pie Diabético es una complicación grave de la diabetes y precede al 84 % de todas las amputaciones de la parte inferior de la pierna relacionadas con la diabetes. (S. Guo y L. A. DiPietro 2010). Las úlceras de pie causan morbilidad sustancial, afectan a la calidad de vida, generan altos costes de tratamiento y son el factor de riesgo más importante de amputación de la extremidad inferior. Desgraciadamente, el tratamiento ofrecido para las úlceras de pie es a menudo inadecuado; dando como resultado complicaciones y tiempos de curación innecesariamente prolongados.

55 La neuropatía diabética conduce a una disminución de la sensación de dolor en las etapas tardías de la diabetes. La pérdida de dolor y sensación se produce en presencia de neuropatía sensorial y el paciente continúa utilizando el pie a pesar de la presencia de una úlcera de pie. La enfermedad vascular periférica puede conducir a isquemia del pie y puede causar directamente ulceración isquémica del pie debido a una aterosclerosis inducida por hiperglucemia. Esto conduce adicionalmente a un estrechamiento y bloqueo de las arterias que afecta a la deformabilidad de los GR y produce un suministro deficiente de sangre y oxígeno a las piernas.

60 En esta fase, el aumento del nivel de glucosa en sangre, la reducción del suministro de sangre y oxígeno en el sitio de la lesión y el aumento de la infección, influyen en las etapas de cicatrización normales haciendo que la herida sea hipóxica. Esta hipoxia se prolonga y eleva la fase inflamatoria dando como resultado un aumento en la formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE, del inglés *advanced glycation end products*) que afectan a la formación de tejido granular y a la epitelización.

65

- 5 Mientras tanto, funciones celulares desreguladas inducidas por hiperglucemia, tales como defectos en la quimiotaxis y fagocitosis de los leucocitos, afectan a la capacidad de los leucocitos del huésped para luchar contra la infección bacteriana. La infección bacteriana tiende a producir endotoxinas, lo que produce un edema local y trombosis que además puede causar una necrosis isquémica que conduce a la formación de tejido gangrenoso que puede estar en forma de gangrena seca o húmeda. La gangrena húmeda es la forma más frecuente, ya que se presenta en las extremidades debido a obstrucción arterial e infección bacteriana grave de la zona necrótica.
- 10 Una úlcera de pie diabético no curativa con niveles extremadamente elevados de bacterias debido a necrosis, puede conducir a septicemia. A menudo los médicos deciden amputar la zona de la úlcera de pie diabético para impedir una situación mortal de septicemia. Sin embargo, la herida creada por la amputación también puede producir una herida diabética no curativa.
- 15 Una úlcera por presión es una zona de la piel que se degrada cuando hay presión constante contra la piel. El factor de riesgo primario en la patogénesis de las lesiones es una presión continua. Las úlceras por presión se desarrollan cuando los capilares que llegan a la piel y a los tejidos subcutáneos se comprimen lo suficiente para impedir la perfusión, lo que conduce finalmente a necrosis tisular. Comúnmente conocida como escara de decúbito, una úlcera por presión no llega a curarse debido a una estasis sanguínea en la zona afectada. Las úlceras por presión son difíciles de curar debido a la ausencia de aporte sanguíneo y nutrición a la zona afectada. Si no se tratan adecuadamente, las úlceras por presión abiertas pueden convertirse en una fuente de dolor, incapacidad física, infección y septicemia.
- 20 Los tratamientos actuales para tratar las UPD, las úlceras por presión y complicaciones relacionadas, son aplicaciones sistémicas o tópicas. Las aplicaciones sistémicas incluyen el uso de antibióticos para tratar las UPD. Como se ha explicado anteriormente, debido a la naturaleza intrínseca de la UPD y de la úlcera por presión, la circulación del fármaco en las zonas distales del cuerpo se ve afectada y es posible que la administración de antibióticos por vía oral o parenteral no sea eficaz. Por tanto puede que un régimen con antibióticos no sea eficaz en el caso de las UPD y úlceras por presión ya que el fármaco no alcanza las zonas afectadas dando como resultado la necrosis y complicaciones adicionales.
- 25 De manera similar, tampoco son útiles las aplicaciones tópicas de antibióticos.
- 30 En las aplicaciones tópicas, para tratar las UPD, se ha utilizado la crema REGRANEX Gel al 0,01 % (becalpermin). REGRANEX es un factor de crecimiento humano recombinante derivado de plaquetas fabricado por *Healthpoint Biotherapeutics*. La información de prescripción del producto REGRANEX lleva una advertencia que indica que, en un estudio de cohorte retrospectivo posterior a la comercialización, se observa un aumento de la tasa de mortalidad secundaria a neoplasia en pacientes tratados con 3 tubos o más de gel Regranex.
- 35 La empresa *Advanced Tissue Sciences* fabricó DERMAGRAFT, un sustituto de piel que se utiliza para ayudar a cerrar las heridas de las UPD. El gel Plermin es un factor de crecimiento humano recombinante derivado de plaquetas, recientemente introducido por Dr. Reddy's Laboratories para el tratamiento de las UPD. Estas aplicaciones tópicas no pueden actuar ya que no hay circulación sistémica que proporcione oxígeno y nutrientes a la UPD. Por tanto siempre hay una falta de oxígeno y nutrientes lo que conduce a la muerte celular necrótica causando septicemia. Los agentes tópicos y los apósitos pueden reducir, pero no prevenir, la progresión inexorable de lesión a capas más profundas. La regeneración no puede tener lugar hasta alcanzar el equilibrio; por lo tanto, se retrasa la curación.
- 40 Las opciones de gestión de las úlceras por presión incluyen aplicaciones tópicas, dispositivos reductores de presión y el uso de antibióticos. Aplicaciones tales como películas transparentes, hidrogeles y apósitos hidrocoloidales actúan por vía tópica, pero no pueden proporcionar oxígeno y nutrientes necesarios a la herida. Los dispositivos reductores de presión se utilizan para redistribuir presión localizada pero son únicamente eficaces como una medida preventiva para las úlceras por presión. No hay una solución eficaz para una úlcera por presión ya existente. Un régimen con antibióticos no es eficaz en las úlceras por presión ya que el fármaco no llega a las zonas distales de la herida dando como resultado además una necrosis y complicaciones adicionales.
- 45 Las opciones de gestión de las úlceras por presión incluyen aplicaciones tópicas, dispositivos reductores de presión y el uso de antibióticos. Aplicaciones tales como películas transparentes, hidrogeles y apósitos hidrocoloidales actúan por vía tópica, pero no pueden proporcionar oxígeno y nutrientes necesarios a la herida. Los dispositivos reductores de presión se utilizan para redistribuir presión localizada pero son únicamente eficaces como una medida preventiva para las úlceras por presión. No hay una solución eficaz para una úlcera por presión ya existente. Un régimen con antibióticos no es eficaz en las úlceras por presión ya que el fármaco no llega a las zonas distales de la herida dando como resultado además una necrosis y complicaciones adicionales.
- 50 La terapia de compresión es el tratamiento de referencia para las úlceras venosas. Los métodos incluyen compresión neumática, inelástica, elástica e intermitente. Las contraindicaciones de la terapia por compresión incluyen arteriopatía clínicamente significativa e insuficiencia cardíaca descompensada. Se ha demostrado que, la presión negativa tópica, también denominada cierre asistido por vacío, ayuda a reducir la profundidad y el volumen de la herida en comparación con un régimen de gel hidrocoloidal y gasa para las heridas de cualquier etiología. Generalmente, la terapia no se ha utilizado en la práctica clínica debido al desafío de administrar presión negativa tópica y un vendaje compresivo en la pierna afectada.
- 55 Un injerto de piel es un tipo de cirugía constitutiva que puede utilizarse para reparar daños en la piel causados por la gangrena. La cirugía tiene algunas desventajas tales como diferencias de texturas y grosor, incapacidad de colocar un injerto de cartílago de soporte bajo el injerto de piel en el momento de la reconstrucción y molestias adicionales en el sitio donante.
- 60 Otras opciones incluyen la extracción de tejido muerto por cirugía, el uso de antibióticos con limitaciones de molestias quirúrgicas y aporte limitado de oxígeno y nutrientes en la herida con una propagación continua de la infección. La
- 65

oxigenoterapia hiperbárica es otra opción para superar la influencia de la hipoxia tisular pero el tratamiento tiene la limitación de la disponibilidad y requiere mecanismos orientados a investigación de transferencia para evaluar la relación entre beneficio y riesgo de la oxigenoterapia sistémica en tratamiento.

5 Bhaskaran et al. (US 2011/0039923 A1) desvelan una composición que comprende el flavonoide procianidina pentamérica a una concentración que varía de aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 99 % p/p, trímeros y tetrámeros cada uno a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 35 % p/p. Este documento también desvela un procedimiento para la preparación de dicha composición. Además, este documento enseña el uso de dicha composición para el tratamiento y gestión de infección por VIH, SIDA e infección por virus de la gripe. Sin embargo, este documento no sugiere ni enseña el uso de dicha composición en la curación de úlceras de pie diabético a través de la administración oral de la composición, para impedir una infección bacteriana que conduce a gangrena en úlceras de pie diabético y reducir la probabilidad de amputación y pérdida de extremidades.

15 Bhaskaran et al. (WO2012/014165 A1) desvelan un método para gestionar una afección broncoconstrictora, comprendiendo dicho método actuar administrando una composición que comprenda procianidina pentamérica de tipo A que varía de aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 99 % p/p, procianidina trimérica y procianidina tetramérica cada una a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 35 % p/p; opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticos. También desvelan que la afección broncoconstrictora se selecciona del grupo que comprende rinitis alérgica, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cualquiera de sus combinaciones. Sin embargo, este documento no sugiere ni enseña el uso de dicha composición en la curación de úlceras de pie diabético.

Declaración de la divulgación

25 De acuerdo con esto, la presente divulgación se refiere a un método de gestión de úlceras de pie diabético (UPD), úlceras por presión, úlceras venosas de la pierna y complicaciones asociadas, comprendiendo dicho método administrar, a un sujeto que lo necesite, la composición que comprende procianidina pentamérica de tipo A, procianidina trimérica y procianidina tetramérica, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras adjuntas

35 Para que la divulgación pueda entenderse fácilmente y llevarse a un efecto práctico, se hará ahora referencia a realizaciones ejemplares como se ilustra con referencia a las figuras adjuntas. Las figuras, junto con una descripción detallada a continuación, se incorporan en la memoria descriptiva y forman parte de la misma, y sirven para ilustrar adicionalmente las realizaciones y explicar diversos principios y ventajas, de acuerdo con la presente divulgación, en las que:

40 La Figura 1 presenta una úlcera de pie diabético que produjo gangrena en los dedos del pie y la amputación de dos dedos.

La Figura 2 presenta la eficacia de la presente composición en la gestión de la úlcera de pie Diabético basándose en una prueba fotográfica tomada durante intervalos de la línea de base.

45 La Figura 3 presenta la eficacia de la presente composición en la gestión de la úlcera de pie Diabético basándose en una prueba fotográfica tomada durante el intervalo de aproximadamente 2 meses.

La Figura 4 presenta la eficacia de la presente composición en la gestión de la úlcera de pie Diabético basándose en una prueba fotográfica tomada durante el intervalo de aproximadamente 3 meses.

La Figura 5 presenta la eficacia de la presente composición en la gestión de la úlcera de pie Diabético basándose en una prueba fotográfica tomada durante el intervalo de aproximadamente 7 meses.

50 La Figura 6 presenta la eficacia de la presente composición en la gestión de la úlcera de pie Diabético basándose en una prueba fotográfica tomada durante el intervalo de aproximadamente 11 meses.

La Figura 7 presenta un gráfico de % de cierre de la herida frente al tiempo el Día 13 después de la creación de la herida.

55 La Figura 8 presenta gráficos de un análisis de regresión lineal de (a) un grupo con herida normal (b) un grupo con HD (herida diabética) de control (c) un grupo tratado con la presente composición a una dosis de 10 mg/kg (d) un grupo tratado con la presente composición a una dosis de 30 mg/kg y (e) un grupo tratado con la presente composición a una dosis de 100 mg/kg.

Descripción detallada de la divulgación

60 La presente divulgación se refiere a un método de gestión de úlceras de pie diabético (UPD), úlceras por presión, úlceras venosas de la pierna y complicaciones asociadas; comprendiendo dicho método administrar, a un sujeto que lo necesite, la composición que comprende procianidina pentamérica de tipo A, procianidina trimérica y procianidina tetramérica, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 En una realización de la presente divulgación, la procianidina pentamérica de tipo A está a una concentración que varía de aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 99 % en peso; la procianidina trimérica y la procianidina

tetramérica están cada una a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 35 % en peso; y el excipiente farmacéuticamente aceptable está a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % aproximadamente 99,9 %.

5 En otra realización de la presente divulgación, la procianidina pentamérica de tipo A está a una concentración que varía de aproximadamente 80 % en peso a aproximadamente 90 % p/p; la procianidina trimérica y la procianidina tetramérica están cada una a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 20 % en peso.

10 En otra realización adicional de la presente divulgación, la complicación asociada se selecciona del grupo que comprende infección bacteriana, gangrena, necrosis tisular, amputación, pérdida de extremidades proximales y septicemia o cualquiera de sus combinaciones.

15 En otra realización más de la presente divulgación el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que comprende goma, agente granulante, aglutinante, lubricante, agente disgregante, agente edulcorante, aditivo, disolvente, emoliente, antiadherente, agente antiestático, antioxidante, tensioactivo, potenciador de viscosidad, material celulósico vegetal, agente colorante, agente aromatizante, agente de recubrimiento, plastificante, conservante, agente de suspensión, agente emulsionante y agente de esferonización o cualquiera de sus combinaciones.

20 En otra realización adicional de la presente divulgación, la composición se formula en formas posológicas seleccionadas del grupo que comprende formulación oral sólida, formulación oral líquida, formulación parenteral, alimentos fitocéticos, nutraceuticos y medicinales o cualquiera de sus combinaciones.

25 En otra realización adicional de la presente divulgación, la formulación oral sólida se selecciona del grupo que comprende un comprimido, una cápsula, un trocisco, una pastilla para chupar, un polvo dispersable, un gránulo dispersable o cualquiera de sus combinaciones.

30 En otra realización adicional de la presente divulgación, la formulación oral líquida se selecciona del grupo que comprende una solución acuosa u oleaginosa, una emulsión, gotas, una emulsión en cápsulas de gel duro o blando, jarabe, elixir o cualquiera de sus combinaciones.

35 En otra realización adicional de la presente divulgación, la formulación parenteral se selecciona del grupo que comprende inyección intravenosa, inyección intramuscular, depósito intramuscular, inyección subcutánea, inyección percutánea o cualquiera de sus combinaciones.

40 En otra realización adicional de la presente divulgación, la composición se administra una dosis diaria que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, variando preferentemente de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal de dicho sujeto.

45 En otra realización adicional de la presente divulgación, el sujeto es un mamífero, incluyendo seres humanos.

50 En otra realización de la presente divulgación, se realiza la administración de una composición farmacéutica oral que comprende procianidina pentamérica de tipo A, procianidina trimérica y procianidina tetramérica, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 En otra realización adicional de la presente divulgación, también se preparan otras formulaciones orales tales como comprimidos, productos orales líquidos y polvos o gránulos, utilizando otros excipientes seleccionados de la lista que comprende excipientes.

60 En otra realización adicional de la presente divulgación, la presente composición se refiere a procianidina pentamérica de tipo A a una concentración que varía de aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 99 % p/p; estando la procianidina trimérica y procianidina tetramérica cada una a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 35 % en peso; y estando el excipiente farmacéuticamente aceptable a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 99,9 %.

65 En una realización de la presente divulgación, el término “gestión” o “gestionar” incluye la prevención, el tratamiento y la curación de una patología o trastorno o efectos de dolencia o efectos secundarios. El término también incluye el mantenimiento del estado óptimo y la prevención del avance posterior en la patología o trastorno o efectos de dolencia o efectos secundarios.

70 En otra realización de la presente divulgación, la presente composición se formula en una formulación de dosificación adecuada para la gestión de úlceras de pie diabético (UPD), úlceras por presión, úlceras venosas de la pierna y complicaciones asociadas, utilizando una dosis diaria que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del sujeto, variando preferentemente de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto.

En una realización de la presente divulgación, la dosis de la presente composición para los sujetos se calcula según las directrices de la USFDA para la industria.

En una realización de la presente divulgación, se realizan estudios con animales con dosis de la presente composición a 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg dos veces al día.

La presente divulgación se elabora adicionalmente utilizando los siguientes ejemplos. Sin embargo, no debe considerarse que estos ejemplos limitan el alcance de la presente divulgación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación de la presente composición

La presente composición comprende flavonoide de procianidina pentamérica de tipo A a una concentración que varía de aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 99 % p/p, trímeros y tetrámeros de flavonoide de procianidina, cada uno a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 35 % p/p, formulados en cápsulas mezclados con aproximadamente 2 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 0,5 % en peso de crospovidona y aproximadamente 0,2 % en peso de estearato de magnesio. Esta mezcla se introduce en cápsulas.

Una formulación similar de la presente composición se prepara añadiendo uno o más excipientes apropiados seleccionados de la lista que comprende: agente granulante, agente aglutinante, agente lubricante, agente disgregante, agente edulcorante, emoliente, antiadherente, agente antiestático, tensioactivo, antioxidante, goma, agente de recubrimiento, agente colorante, agente aromatizante, agente de recubrimiento, plastificante, conservante, agente de suspensión, agente emulsionante, material celulósico vegetal y agente de esferonización o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización de la presente divulgación, como excipiente farmacéuticamente aceptable, se utilizan sacáridos y sus derivados, celulosa o ácido esteárico.

El tipo de formulación se selecciona del grupo que comprende formulación oral sólida, formulación oral líquida, formulación parenteral, alimentos fitocéticos, nutracéuticos y medicinales o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización de la presente divulgación, la formulación oral sólida se selecciona de grupo que comprende un comprimido, una cápsula, un trocisco, una pastilla para chupar, un polvo dispersable, un gránulo dispersable o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización de la presente divulgación, la formulación oral líquida se selecciona del grupo que comprende una suspensión acuosa u oleaginoso, una emulsión, una gota, una emulsión en una cápsula de gel duro o blando, jarabe, elixir o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización de la presente divulgación, la formulación parenteral se selecciona del grupo que comprende inyección intravenosa, inyección intramuscular, depósito intramuscular, inyección subcutánea, inyección percutánea o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización de la presente divulgación, un experto en la materia podrá obtener una eficacia similar de la presente composición utilizando formulaciones distintas a las indicadas anteriormente. Dependiendo de la vía de administración, se utilizan diferentes excipientes/transportadores.

Los expertos en la técnica sabrán seleccionar una formulación adecuada de la presente composición para tratar las úlceras de pie diabético (UPD), úlceras por presión, úlceras venosas de la pierna y complicaciones asociadas, utilizando una dosis diaria que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del sujeto o preferentemente, una dosis diaria que varía de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto.

Ejemplo 2: Evaluación de la actividad de curación de una úlcera de pie diabético de la presente composición en ratas diabéticas inducidas con Estreptozotocina (STZ) con úlceras de pie

Se indujo la diabetes en ratas Sprague-Dawley (6-7 semanas de vida aproximadamente y con un peso aproximado de 180-200 g) utilizando el procedimiento convencional de una inyección intraperitoneal (i.p) de Estreptozotocina (STZ) (aproximadamente 50 mg/kg, i.p). Después de aproximadamente 48 horas, las ratas que tenían un nivel de glucosa más alto de 300 mg/dl (indicativo de diabetes) se seleccionaron para el estudio.

Después de aproximadamente 14 días de la administración de STZ, se creó una herida y el día se definió como día 0. La herida se creó en la pata trasera (pie) derecha de cada rata. Cada rata se anestesió con una inyección intraperitoneal de quetamina de aproximadamente 80 mg/kg. Se marcó un patrón rectangular en la superficie dorsal

de la pata trasera (pie) derecha utilizando un molde de plástico transparente y flexible, y después se extrajo una capa de piel en grosor completo con un área estándar de aproximadamente 2 mm x 5 mm.

5 Las ratas recibieron una administración de vehículo-agua destilada, aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal (herida diabética, HD de control) o la presente composición (aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg o aproximadamente 100 mg/kg, por vía oral) durante aproximadamente 13 días después de la inducción de la herida diabética. También se mantuvieron grupos distintos de ratas sin inducción de diabetes con creación de herida (definido como herida normal de control).

10 Varios días después de la creación de la herida se midieron los siguientes parámetros:

- peso corporal (g),
- nivel de glucosa en suero (mg/dl), y
- área de la herida (mm²).

15 El día 13 del tratamiento, se realizó un examen histológico en el tejido herido y el nervio ciático de algunas ratas después de sacrificarlas.

20 El día 0, 3, 6, 9 y 13, las heridas se fotografiaron digitalmente utilizando una cámara Nikon S9100. El área de la herida (AH) se calculó mediante un programa de análisis de imágenes (ImageJ, NIH, USA). El porcentaje (%) de cierre de la herida se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de cierre de la herida} = -100 \times [(AH2) - (AH1)/(AH1)]$$

25 En la que,

AH1 = Área de herida el día 0 (tamaño máximo de la herida); y
 AH2 = Área de la herida los días 3, 6, 9 o 13.

30 El gráfico del % de cierre de la herida frente al tiempo en días a partir de la creación de la herida se representó gráficamente en el programa informático (Graphpad Prism v 5) y se realizó análisis de regresión lineal [Figura 7]. El valor de X a Y = 50 % se tomó como TC50 (mitad del tiempo de cierre, tiempo que tarda la herida en cerrarse al 50 %).

Resultados:

35 Tabla 1: Efecto del tratamiento de la presente composición sobre el % del cierre de la herida en una herida diabética

Días después de la creación de la herida	% de cierre de la herida (mm ²) – Media ± ETM				
	Herida normal	HD de control	HD+ presente composición (10 mg/kg, vía oral)	HD+ presente composición (30 mg/kg, vía oral)	HD+ presente composición (100 mg/kg, vía oral)
3	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
6	-9,52 ± 14,89	-7,12 ± 15,06	30,26 ± 6,67	40,42 ± 6,39	15,40 ± 7,45
9	69,78 ± 8,68	-85,36 ± 41,84####	46,38 ± 14,39***	40,94 ± 11,24***	44,68 ± 11,62***
13	91,08 ± 2,99	-129,01 ± 44,27####	47,49 ± 24,49***	31,34 ± 25,53***	77,47 ± 5,98***

n = 4 a 6, siendo n = el número de ratas en cada grupo.
 HD de control - Herida Diabética de control

40 El tratamiento utilizando la presente composición se administró dos veces al día durante aproximadamente 13 días comenzando desde la creación de la herida en ratas diabéticas. Los datos se analizaron mediante ANOVA de dos vías seguido de ensayo de Bonferroni.

Los valores de *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 se compararon con los del grupo de HD de control y los valores de #P < 0,05, ###P < 0,01, ####P < 0,001 se compararon con los del grupo de herida normal.

- 45
- El signo positivo (+vo) indica tamaño reducido de la herida (cierre de la herida),
 - El signo negativo (-vo) indica tamaño aumentado de la herida.

50 Conclusión: El cierre de la herida es negativo para el grupo de herida diabética de control, lo que indica un empeoramiento de la herida. El cierre de la herida es positivo para el grupo de herida normal y el tratado con la presente composición, lo que indica la curación de la herida. El porcentaje de cierre de la herida del grupo de herida

normal es de aproximadamente 91,8 % en aproximadamente 13 días. La herida diabética no tratada (grupo de control) muestra empeoramiento ya que el tamaño de la herida aumenta a un porcentaje de aproximadamente 129 %.

5 Las heridas diabéticas en el grupo tratado con la presente composición muestran un % de cierre de herida de aproximadamente 47 %, de aproximadamente 31 % y de aproximadamente de 77 %, a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 30 mg/kg y de aproximadamente 100 mg/kg, por vía oral, dos veces al día, respectivamente, en el mismo periodo. El tratamiento con la presente composición muestra un cierre significativo de la herida diabética (curación de la herida) después del tratamiento durante aproximadamente 9 días y posteriores.

10 A partir de este experimento, cabe destacar que en el grupo de control, el mecanismo natural de curación de una herida normal queda demostrado. Sin embargo, el proceso de curación natural está afectado o anulado en una herida diabética no tratada (grupo de control) y la herida diabética empeora sustancialmente. No obstante en los grupos tratados con la presente composición, no se observa empeoramiento de la herida diabética y el proceso de curación ha comenzado. Los grupos tratados con la presente composición muestran un proceso de curación muy bueno en comparación con el grupo de herida diabética de control.

Tabla 2: Efecto del tratamiento por la presente composición sobre la pendiente de la línea de regresión y TC50 (mitad del tiempo de cierre)

Parámetro	Herida normal	HD de control	Presente composición (10 mg/kg, por vía oral)	Presente composición (30 mg/kg, por vía oral)	Presente composición (100 mg/kg, por vía oral)
Pendiente	5,94 ± 1,84	-8,43 ± 1,84	4,12 ± 0,58	3,45 ± 0,93	5,09 ± 0,81
TC50 (días)	8,40	-5,92	12,13	14,48	9,82

n = 4 a 6, siendo n = el número de ratas en cada grupo.
HD de control - Herida Diabética de control.

20 El gráfico del % de cierre de la herida frente al tiempo en días se representó gráficamente en el programa informático (Graphpad Prism v 5) y se realizó análisis de regresión lineal. El valor de X a Y = 50 % se tomó como TC50 (mitad del tiempo de cierre, tiempo que tarda la herida en cerrarse al 50 %). El signo Positivo (+vo) de la pendiente y el TC50 indican el cierre de la herida, el signo Negativo (-vo) de la pendiente y el TC50 indican que no hay cierre y por tanto la herida empeora. El gráfico se presenta en la figura 8.

25 Conclusión: La pendiente positiva de la línea de regresión indica la tasa del cierre de la herida (curación). La pendiente del grupo de herida normal (figura 8a) es positiva (lo que indica el cierre de la herida) mientras que la pendiente del grupo de HD de control (figura 8b) es negativa (lo que indica que no hay curación con empeoramiento de la herida). El tratamiento de la presente composición muestra una pendiente de línea positiva lo que indica la curación de la herida.

30 Un TC50 (tiempo necesario para cerrar la herida al 50 %) de aproximadamente 8,4 días, muestra curación de la herida en el grupo de herida normal. Sin embargo, en el grupo de HD, un TC50 de aproximadamente 5,2 días no muestra cierre y empeoramiento de la herida. Esto lleva a la conclusión de que se requiere un tratamiento específico cuyo objetivo se dirija a heridas en pacientes diabéticos. El grupo tratado con la presente composición, a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg (figura 8c), de aproximadamente 30 mg/kg (figura 8d) y de aproximadamente 100 mg/kg (figura 8e), muestra un TC50 de aproximadamente 12,13 días, de aproximadamente 14,48 días y de aproximadamente 9,82 días, respectivamente. Esto demuestra la eficacia de la presente composición en la curación de heridas diabéticas (úlceras de pie diabético).

40 Ejemplo 3: Efecto de la presente composición en un sujeto que padece Úlcera de Pie Diabético

45 Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de la presente composición en un sujeto humano que padecía Úlcera de Pie Diabético. La persona seleccionada (varón, 85 años) era un paciente diabético crónico diagnosticado con Diabetes Mellitus de Tipo 2 durante más de 25 años. El hombre tomaba insulina junto con múltiples fármacos orales antidiabéticos. El hombre desarrolló una úlcera de pie diabético que produjo gangrena en los dedos del pie y la amputación de dos dedos (Figura 1).

50 Además, la herida por amputación se convirtió en una úlcera no curativa con un entorno necrótico en la zona de la herida. Al inicio del estudio, el hombre tenía un mayor riesgo de amputación adicional para reducir el avance de la condición séptica.

55 La pauta posológica se calculó de acuerdo con las directrices de la USFDA para la industria, así como según el peso del sujeto y el hombre recibió cápsulas de la presente composición a una dosis de aproximadamente 300 mg dos veces al día durante un periodo de aproximadamente 11 meses. La eficacia de la presente composición se analizó basándose en las pruebas fotográficas tomadas durante intervalos, tales como inicial (Figura 2), aproximadamente 2

meses (Figura 3), aproximadamente 3 meses (Figura 4), aproximadamente 7 meses (Figura 5) y aproximadamente 11 meses (Figura 6).

5 Después de iniciar la administración de la presente composición; el hombre refirió queratinización de la úlcera de pie diabético y reducción gradual de la necrosis. Además, este tratamiento impide cualquier necesidad adicional de amputación y cualquier complicación que conduzca a septicemia. Las pruebas fotográficas [en las figuras 1 a 6] muestran que la Úlcera de Pie Diabético ha comenzado el proceso de curación y, en un tiempo de aproximadamente 11 meses después, la úlcera se consolida por completo. Se observa que la úlcera se ha curado por completo y que, después de finalizar el tratamiento, no se requiere ninguna otra amputación, por lo que el tratamiento ha logrado salvar una mayor pérdida de extremidades proximales.

Ejemplo 4: Efecto de la presente composición en una persona que padece úlcera por presión

15 Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de la presente composición en un sujeto humano que padecía úlcera por presión. La persona seleccionada (mujer, 80 años) se sometió a cirugía de reemplazo de cadera y estuvo hospitalizada. La mujer desarrolló escaras de decúbito en la región lumbar y el tamaño de la úlcera tenía un diámetro de aproximadamente 50,8 mm y una profundidad de aproximadamente 38,1 mm. Al inicio del estudio, la úlcera por presión casi había alcanzado la columna vertebral de la mujer.

20 La pauta posológica se calculó de acuerdo con las directrices de la USFDA para la industria, así como según el peso de la persona quien recibió cápsulas de la presente composición a una dosis de aproximadamente 300 mg dos veces al día durante un periodo de aproximadamente 9 meses. La eficacia de la presente composición se analizó basándose en la medición de la úlcera por presión durante intervalos, tales como inicial, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 6 meses y aproximadamente 8 meses.

25 Después de iniciar la administración de la presente composición; la persona refirió queratinización de la úlcera y reducción gradual de la necrosis. La siguiente tabla muestra que la úlcera por presión ha comenzado el proceso de curación y que, en un tiempo de aproximadamente 6 meses, la úlcera se consolida por completo. Después de aproximadamente 8 meses, la persona refirió el cierre completo de la úlcera por presión.

30 Tabla 3: Efecto del tratamiento por la presente composición sobre el cierre de una herida de una persona con úlcera por presión

Intervalos sucesivos	Inicial	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses
Diámetro de la úlcera por presión	50,8 mm	48,2 mm	30,4 mm	15,2 mm	Cierre completo de la úlcera
Profundidad de la úlcera por presión	38,1 mm	27,9 mm	17,7mm	7,6 mm	Cierre completo de la úlcera

35 Por tanto, a partir de los resultados de la tabla anterior, se puede llegar a la conclusión de que la administración de la presente composición a la persona ha impedido cualquier complicación que conduzca a septicemia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende procianidina pentamérica de tipo A, procianidina trimérica y procianidina tetramérica, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en la gestión de úlceras de pie diabético (DFU), úlceras por presión, úlceras venosas de la pierna y complicaciones asociadas.
- 10 2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la procianidina pentamérica de tipo A está a una concentración que varía de aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 99 % en peso, la procianidina trimérica y la tetramérica están cada una a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 35 % en peso; y el excipiente farmacéuticamente aceptable está a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 99,9 %.
- 15 3. La composición para su uso según la reivindicación 2, en la que la procianidina pentamérica de tipo A está a una concentración que varía de aproximadamente 80 % en peso a aproximadamente 90 % en peso, estando la procianidina trimérica y la procianidina tetramérica cada una a una concentración que varía de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 20 % p/p.
- 20 4. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la complicación asociada se selecciona del grupo que comprende infección, gangrena, necrosis tisular, amputación y septicemia o cualquiera de sus combinaciones.
- 25 5. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que comprende: goma, agente de granulación, aglutinante, lubricante, agente disgregante, agente edulcorante, aditivo, disolvente, emoliente, antiadherente, agente antiestático, antioxidante, tensioactivo, potenciador de viscosidad, material vegetal celulósico, agente colorante, agente aromatizante, agente de recubrimiento, plastificante, conservante, agente de suspensión, agente emulsionante y agente de esferonización o cualquiera de sus combinaciones.
- 30 6. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se formula en formas posológicas seleccionadas del grupo que comprende, formulación oral sólida, formulación oral líquida, formulación parenteral, una sustancia fitocética, nutracéutica y alimentaria o cualquiera de sus combinaciones.
- 35 7. La composición para su uso según la reivindicación 6, en la que la formulación oral sólida se selecciona del grupo que comprende un comprimido, una cápsula, un trocisco, una pastilla para chupar, un polvo dispersable, un gránulo dispersable o cualquiera de sus combinaciones.
- 40 8. La composición para su uso según la reivindicación 6, en la que la formulación oral líquida se selecciona del grupo que comprende una suspensión acuosa u oleaginosa, una emulsión, una gota, una emulsión en una cápsula de gel duro o blando, un jarabe, un elixir o cualquiera de sus combinaciones.
- 45 9. La composición para su uso según la reivindicación 6, en la que la formulación parenteral se selecciona del grupo que comprende inyección intravenosa, inyección intramuscular, depósito intramuscular, inyección subcutánea, inyección percutánea o cualquiera de sus combinaciones.
- 50 10. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se administra a un sujeto que lo necesite a una dosis diaria que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de dicho sujeto, variando preferentemente de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal de dicho sujeto.
11. La composición para su uso según la reivindicación 10, en la que el sujeto es un mamífero, incluyendo seres humanos.



FIGURA 1

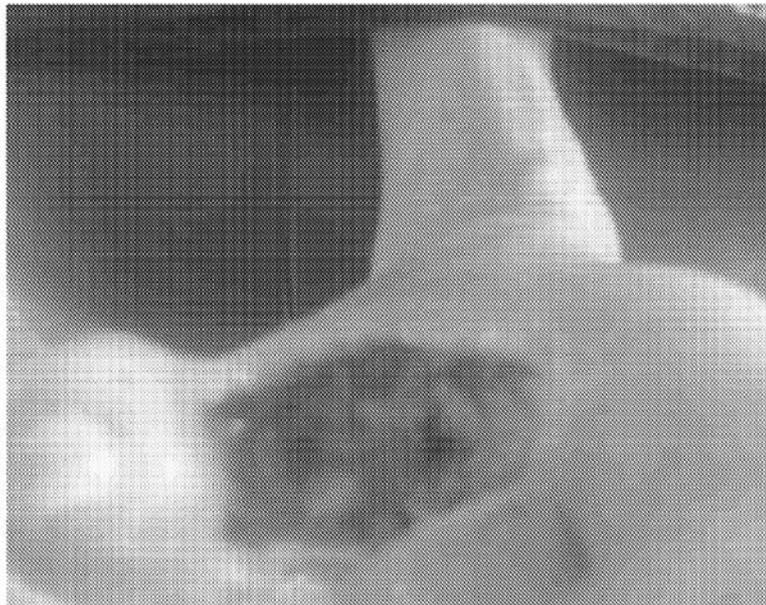


FIGURA 2

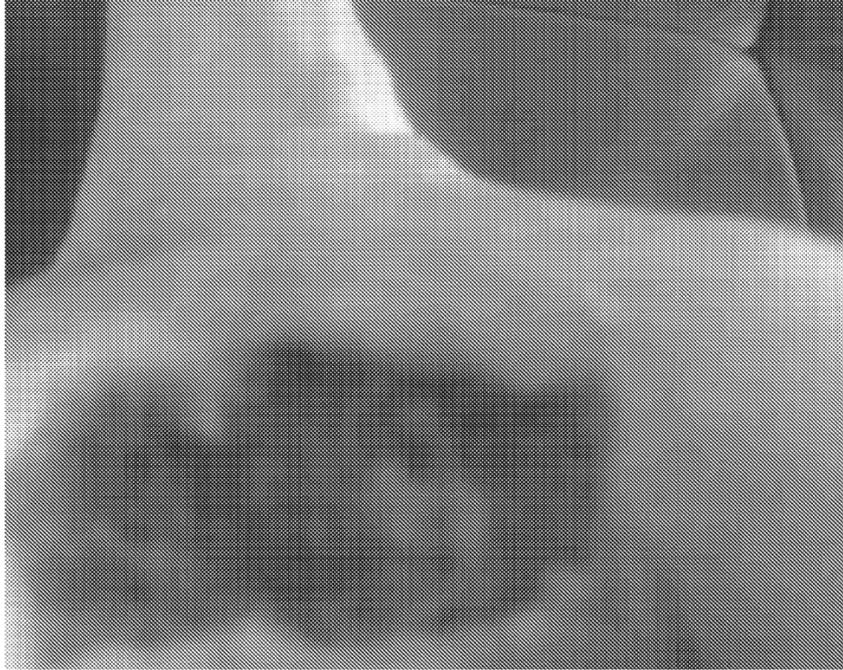


FIGURA 3

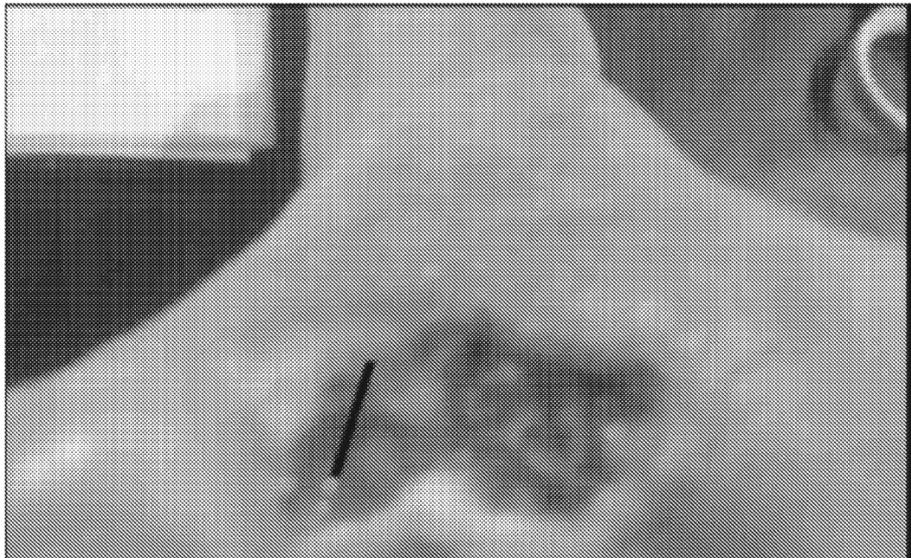


FIGURA 4



FIGURA 5

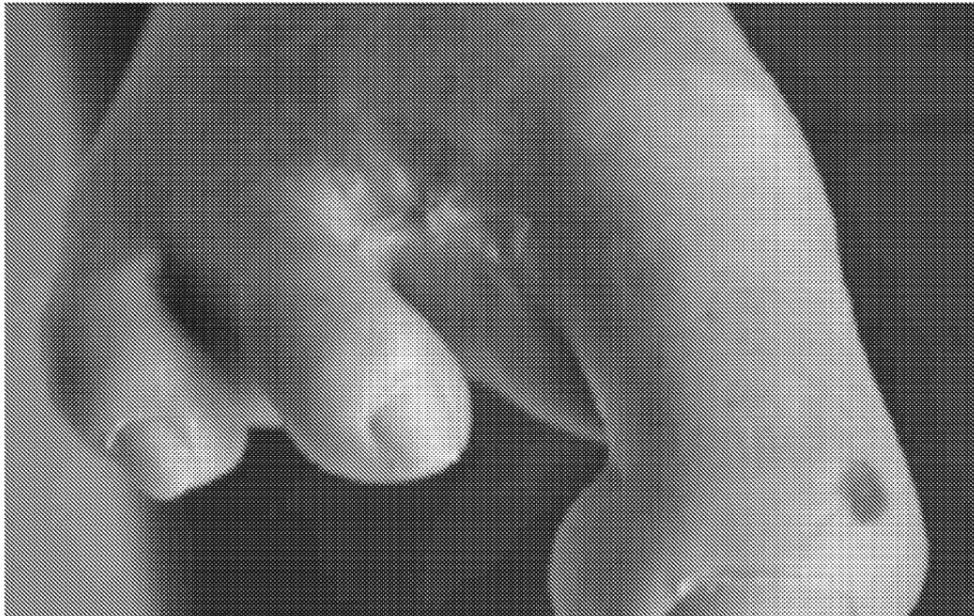


FIGURA 6

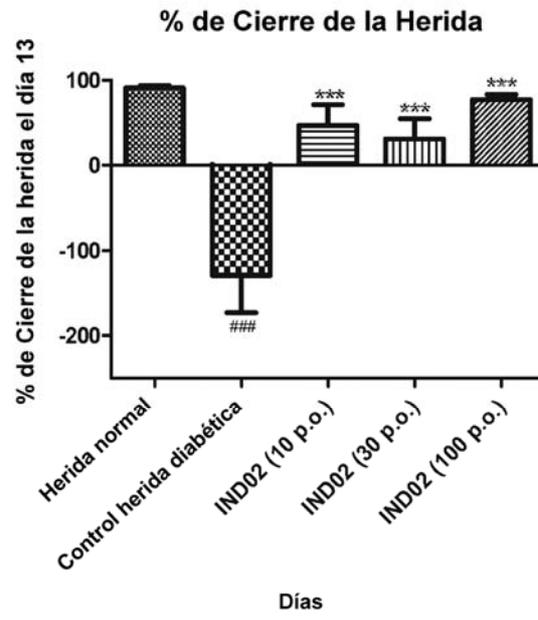


FIGURA 7

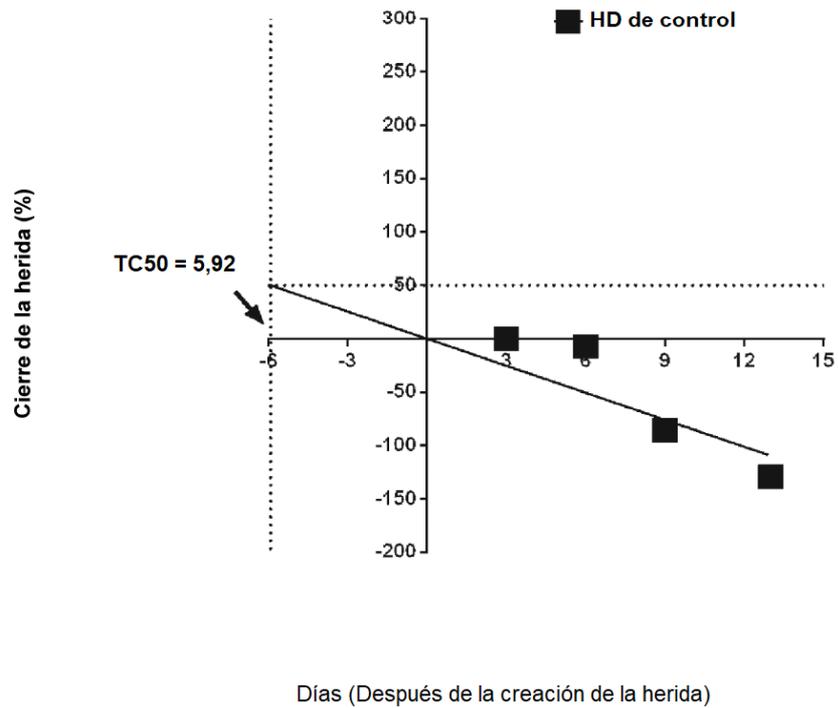
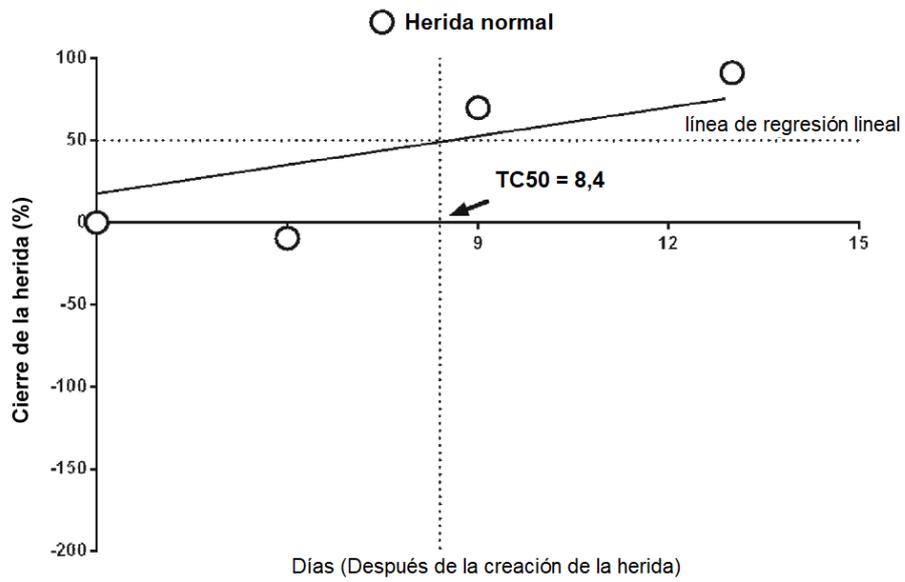


FIGURA 8 [A - B]

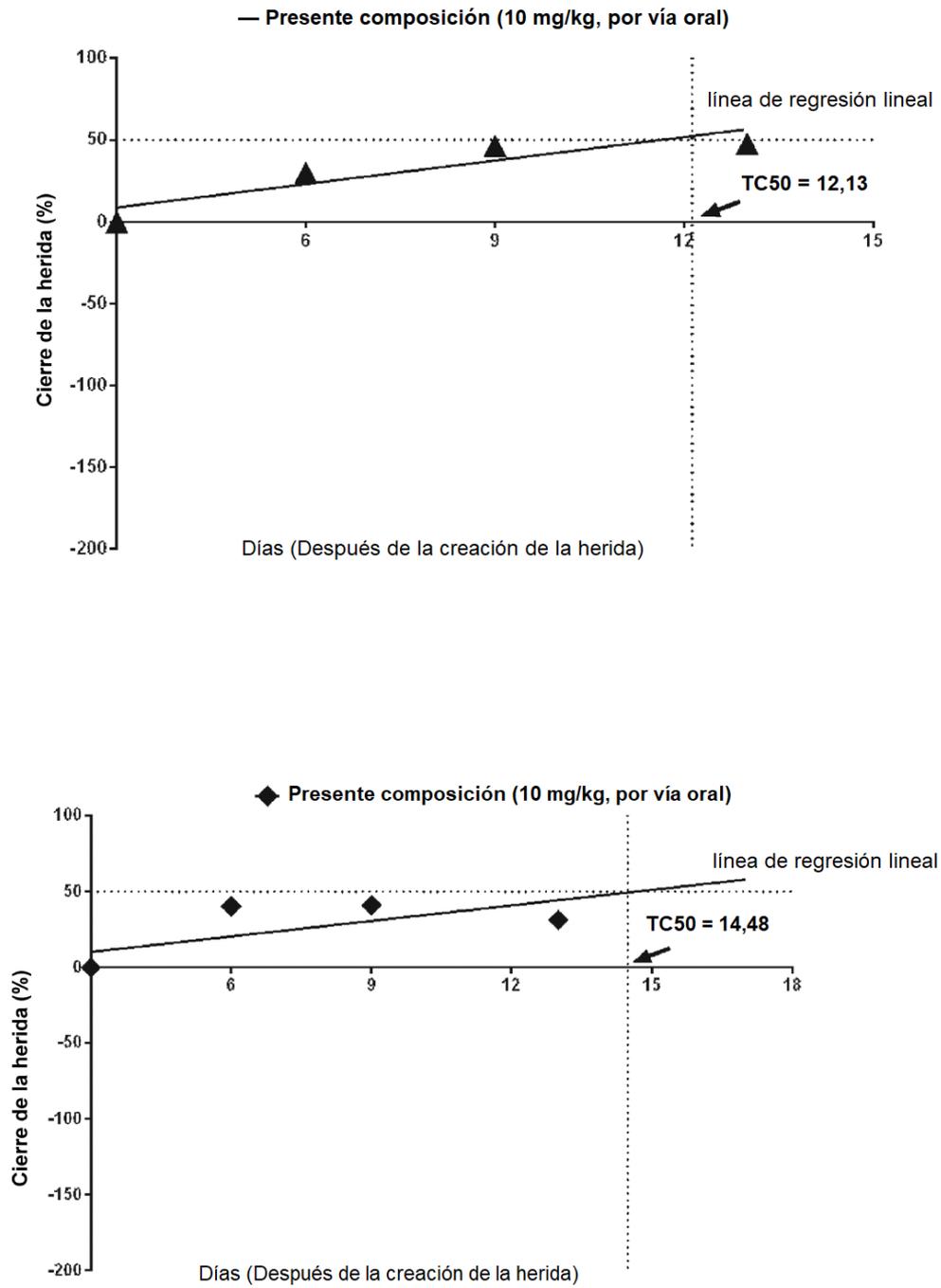


FIGURA 8 [C-D]

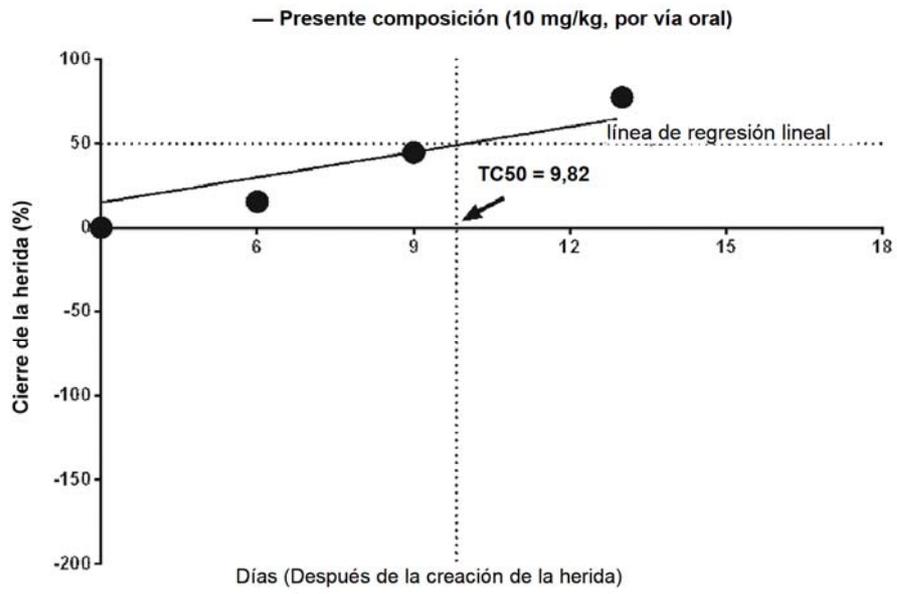


FIGURA 8 [E]