(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 719 847**

(51) Int. CI.:

A61K 31/07	(2006.01)	***A61K 31/715***	(2006.01)
A61K 31/355	(2006.01)	***A61K 33/30***	(2006.01)
A61K 31/722	(2006.01)	***A61L 26/00***	(2006.01)
A61K 31/728	(2006.01)	***A61K 47/02***	(2006.01)
A61K 33/38	(2006.01)	***A61K 47/36***	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	***A61K 9/107***	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)		
A61P 17/02	(2006.01)		
A61K 31/38	(2006.01)		
A61K 31/216	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2012 PCT/FR2012/051838**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13017807**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2012 E 12750471 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2739275**

(54) Título: **Composición antiséptica**

(30) Prioridad:

04.08.2011 FR 1157144

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2019

(73) Titular/es:

PETCARE INNOVATION (100.0%)
309 route de Linselles
59118 Wambrechies, FR

(72) Inventor/es:

ALLART, JEAN-CLAUDE;
LEFEVRE, JEAN-MARIE y
PEYROT, JACQUES

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

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

Composición antiséptica

La presente invención se refiere a una nueva composición con propiedades antiséptica y cicatrizante, y más particularmente a una nueva composición dermatológica a base de plata y de ácido hialurónico, útil especialmente en medicina veterinaria, para el tratamiento de las heridas cutáneas y su cicatrización.

La piel constituye al mismo tiempo una barrera anatómica viva y una zona de intercambio entre el cuerpo y su entorno, cuya eficacia condiciona el mantenimiento de un buen equilibrio homeostático. La piel es un verdadero órgano que comprende varias capas integradas, que va de la capa superficial, la epidermis, hasta las capas más profundas, la dermis y la hipodermis, en las que cada una de estas capas tiene funciones que permiten al conjunto reaccionar y adaptarse a su entorno.

La epidermis, principalmente compuesta de queratinocitos, de melanocitos y de células de Langerhans, tiene un grosor variable según las diferentes partes del cuerpo, y constituye la capa externa de la piel para asegurar la protección del cuerpo frente a su entorno exterior. La dermis es la capa más gruesa, atravesada por unas fibras nerviosas y unos vasos sanguíneos, que se compone principalmente de colágeno, de elastina, de proteoglicanos y de glicosaminoglicanos, principalmente sintetizados por los fibroblastos dérmicos. Las fibras de colágeno aseguran la resistencia mecánica y la textura de la piel, la elastina es responsable de su elasticidad, los glicosaminoglicanos y los proteoglicanos juegan un papel principal de estructura y de hidratación de la piel. La capa más profunda de la piel forma la hipodermis, que contiene los adipocitos que producen unos lípidos que aseguran la formación de una capa grasa que protege los músculos, los huesos y los órganos internos contra los choques.

En el animal tal como el caballo, el perro y el gato, la piel comprende también unos folículos pilo-sebáceos muy desarrollados que juegan un papel importante en la protección y el equilibrio homeostásico. La presencia del pelaje, que debe lubricarse y protegerse, explica la función importante de la glándula sebácea en el equilibrio fisiológico del animal. Los trastornos de la queratinización (genéticos o adquiridos relacionados con las condiciones de vida del animal), frecuentes en los animales de compañía, se acompañan de un debilitamiento del pelaje y del desarrollo de superpoblaciones bacteriana y fúngica. Además, las infecciones primitivas, las superinfecciones de dermatosis y de heridas, y las parasitosis, son frecuentes. Algunas zonas anatómicas en el gato y el perro, como las orejas, el ojo, las zonas de unión mucosa-piel y las almohadillas, están expuestas y se ven afectadas con más frecuencia por una infección.

Las heridas cutáneas, en el animal como en el hombre, inducen a unos fenómenos inflamatorios de cicatrización que pueden alterarse por la hipoxia aguda generada por el traumatismo y por la pululación microbiana iniciada por la efracción cutánea. Una superpoblación bacteriana tiene como efecto modificar las condiciones de la cicatrización retardándola o bloqueándola, y favorece la difusión de una infección a partir de la herida inicial.

La mayoría de las colonias bacterianas se transforman en biopelículas, estructura membranaria de supervivencia microbiana, desviando los factores de crecimiento y de cicatrización creando una inflamación que impide el proceso de defensa antimicrobiana de actuar eficazmente. Las bacterias de las biopelículas resisten a la mayoría de los antibióticos y de los antisépticos, y por lo tanto es necesario realizar unas composiciones susceptibles de gestionar la flora microbiana y facilitar la cicatrización de las heridas.

La plata es conocida como antiséptico y se ha utilizado durante muchos años, especialmente en cremas para tratar infecciones neonatales y más ampliamente como antiséptico eficaz contra las bacterias gram positivas y gram negativas, aerobias y anaerobias. La forma activa es el ion plata Ag^+ que puede aportarse por diversas sales y complejos de plata tales como el nitrato, el cloruro o el tiosulfato de plata, o también diversos carboxilatos tales como el acetato, o unos complejos derivados de sulfamidas como la sulfadiazina argéntica. Unos ejemplos de sales de plata con propiedades antimicrobiana se describen en la solicitud de patente US 2006051385.

Estas sales de plata se han utilizado por que son relativamente fáciles de formular en forma farmacéutica y su precio de fabricación es generalmente poco elevado. Sin embargo, presentan una toxicidad por resorción sistémica que limita su uso, o bien a baja concentración, lo que limita fuertemente su eficacia. La plata puede también utilizarse en forma metálica, pero el precio de fabricación de composiciones que comprenden plata metálica es entonces muy elevado y, además, la solubilización de la plata metálica es muy difícil. Sin embargo, a pesar de que las composiciones conocidas a base de plata, tales como la sulfadiazina argéntica, presentan frecuentemente una buena tolerancia cutánea, éstas no tienen ventaja bactericida con respecto a los antisépticos de referencia tales como la clorhexidina, especialmente sobre las bacterias gram negativas. La patente EP 241175 describe la asociación de sulfadiazina argéntica con miconazol o clotrimazol en una composición antimicrobiana de más amplio espectro. La clorhexidina y la sulfadiazina argéntica se han propuesto también en asociación, más particularmente como antiséptico en medio hospitalario para la prevención de infecciones, sin proporcionar avance significativo (Hockenhull JC *et al*., Health Technol. Assess. 2008:12).

El ácido hialurónico es un polímero natural a base de disacárido que comprende unas unidades ácido D-glucurónico y N-acetilglucosamina, unidas por enlace glucosídico. Sus propiedades son muy variables según su peso molecular. Los ácidos hialurónicos de alto peso molecular, suprior a 1000 kDa, son esencialmente utilizados para favorecer la hidratación de la piel gracias a la red glucídica hidrófila que constituyen. Los ácidos hialurónicos de bajo peso molecular, inferior a 50 kDa aproximadamente, pueden superar la barrera del estrato córneo y estimulan los receptores CD44 responsables de la neosíntesis del ácido hialurónico en la dermis.

El ácido hialurónico, como el colágeno, es uno de los constituyentes principales de la matriz extracelular de la dermis y juega un papel importante en el crecimiento celular y en el mantenimiento de la hidratación. Durante el envejecimiento de la piel, se observa una disminución de su concentración en la dermis. El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano frecuentemente utilizado en composiciones cosméticas y dermatológicas, generalmente en forma de hialuronato de sodio, especialmente para favorecer la hidratación, y para estimular la cicatrización y las defensas naturales de la piel. Se utiliza también en cirugía estética para el relleno de las arrugas, en tratamientos médicos contra la artrosis, y en oftalmología. Diversos derivados de ácido hialurónico, reticulados o no reticulados, susceptibles de presentar una buena resistencia a la degradación enzimática, y utilizables en particular en composiciones cosméticas, se describen por ejemplo en la solicitud WO 2011080450.

Se ha propuesto también asociar el ácido hialurónico o unos derivados con el condroitina sulfato, como en la solicitud WO 2009073437, con un derivado C-glicósido como en la solicitud WO 2009024719, o con un retinoide y un oligosacárido como en la patente FR 2.894.827. Unas sales de metales pesados de ácido hialurónico también se han propuesto en unas composiciones antimicrobianas, como se describe en la solicitud WO 8705517.

Las patentes DE 102007044583 y DE 102007044202 describen unas composiciones que asocian plata coloidal con urea, eventualmente adicionadas de ácido hialurónico o de hialuronato de sodio, para el tratamiento de heridas cutáneas. La patente DE 102005008299 se refiere a una composición que comprende plata, como antiséptico, en asociación con un hidratante tal como el pantenol y el ácido hialurónico.

Sin embargo, ninguno de estos documentos da precisión en cuanto a las características del ácido hialurónico, en particular su peso molecular.

Los documentos EP0138572 y US 2003175332 divulgan la utilización de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 100 y 500 kDa para el tratamiento de heridas cutáneas, incluso en medicina veterinaria.

El objeto de la presente invención es poner a punto una nueva composición tópica que presenta unas propiedades antiséptica y cicatrizante que permiten tratar eficazmente las heridas cutáneas contra la proliferación microbiana y favorecer la cicatrización, más particularmente en el animal.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto una composición dermatológica para la utilización en medicina veterinaria, que comprende, en asociación, al menos plata metálica en forma de partículas metálicas de dimensión comprendida entre 1 y 20 μm, y ácido hialurónico o una de sus sales de peso molecular comprendido entre 100 kDa y 500 kDa.

La presente invención tiene también por objeto una composición dermatológica tópica, antiséptica y cicatrizante, que comprende, en asociación, al menos plata metálica en forma de partículas metálicas de dimensión comprendida entre 1 y 20 μm, y ácido hialurónico o una de sus sales de peso molecular comprendido entre 100 kDa y 500 kDa.

Finalmente, la presente invención tiene por objeto una composición que comprende al menos plata metálica en forma de partículas metálicas de dimensión comprendida entre 1 y 20 μm, y ácido hialurónico o una de sus sales de peso molecular comprendido entre 100 kDa y 500 kDa, en asociación para su utilización en el tratamiento de las heridas cutáneas y su cicatrización, más particularmente en medicina veterinaria.

La plata metálica está en forma micronizada, lo que facilita la dispersión en una composición que puede ser hidrófila o lipófila.

Según una forma ventajosa de realización, la composición de la invención comprende además un derivado de acetilglucosamina seleccionado entre la quitina y el quitosano.

Tal composición es particularmente útil en dermatología veterinaria para el tratamiento de heridas cutáneas gracias a sus propiedades antisépticas y cicatrizantes.

La plata metálica en forma micronizada puede ser fácilmente dispersada en la composición de la invención, que puede ser hidrófila o lipófila, a concentraciones suficientes para proporcionar una buena eficacia antiséptica. Los ensayos efectuados con las composiciones de la invención han puesto en evidencia un espectro de acción antimicrobiana muy amplio, con una acción específica sobre las bacterias anaeróbicas de las biopelículas, que no permiten alcanzar las sales de plata antimicrobianas conocidas, incluso en asociación con un antiséptico tal como la

clorhexidina. La concentración en plata está generalmente comprendida entre el 0,001% y el 1,0% en peso con respecto al peso total de la composición.

La plata metálica utilizada en la invención está ventajosamente en forma micronizada, siendo la dimensión de las partículas de 1 a 20 μm, de pureza superior al 99,5%, y preferentemente superior al 99,8%, que presenta una actividad antibacteriana y antimicrobiana eficaz. Una forma de plata metálica apropiada está constituida por una estructura porosa que libera progresivamente los iones de plata, como por ejemplo la estructura de micro-esponja del producto disponible en el comercio bajo l marca MicroSilver BG.

Según la presente descripción, por ácido hialurónico, se entiende el ácido hialurónico en forma libre o una de sus sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo el hialuronato de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio, de peso molecular medio, comprendido entre 100 kDa y 500 kDa.

El ácido hialurónico utilizable en la invención está disponible en el comercio bajo diversas formas adaptadas según las utilizaciones consideradas. Puede ser producido industrialmente en cantidades importantes por extracción a partir de tejidos animales tales como crestas de gallo, o por fermentación bacteriana, o también mediante un procedimiento biotecnológico a partir de sustancias vegetales, por ejemplo el trigo.

Se puede utilizar, por ejemplo, el ácido hialurónico hidrolizado o una sal de sodio de ácido hialurónico, de peso molecular comprendido entre 100, preferentemente 300 y 500 kDa. Los ensayos comparativos efectuados han mostrado que los mejores resultados se obtienen con tales ácidos, como los disponibles en el comercio bajo la marca PrimalHyal 300 de peso molecular igual a 300 kDa y PrimalHyal 450 de peso molecular igual a 450 kDa.

Las composiciones según la presente invención pueden comprender una cantidad eficaz de cada uno de los activos anteriores, y por ejemplo entre el 0,05 y el 2% en peso de ácido hialurónico, entre el 0,001 y el 1% en peso de plata metálica y entre el 0,1 y el 15% en peso de quitosano o de quitina, con respecto al peso total de la composición.

El quitosano, y la quitina, llegado el caso, combinándose con el ácido hialurónico, presenta un efecto de red reticulada protectora que favorece la producción endógena de los factores de crecimiento queratinocitario que inducen la actividad fibroblástica, aumentando la producción de colágeno y acelerando la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos.

Las composiciones según la invención pueden contener además uno o varios activos secundarios que refuerza o complementa ventajosamente la actividad de la asociación de ácido hialurónico y de plata metálica, y compatibles, es decir no susceptible de reaccionar los unos sobre los otros u ocultar o limitar sus efectos respectivos.

Los activos secundarios pueden ser ventajosamente seleccionados entre, por ejemplo, un agente cicatrizante, un antiinflamatorio, un anti-infeccioso, y una vitamina tal como la vitamina A o E. La plata cicatrizante puede ser, por ejemplo, una sal de zinc, un extracto de semilla de algarroba rica en oligogalactomananos. El antiinflamatorio puede ser un polisacárido tal como Rhamnosoft® (Solabia) que inhibe la adhesión celular y limita las reacciones inflamatorias, o un extracto de goma de *Boswellia serrata* (Soothex®) que actúa por inhibición enzimática de la síntesis de los leucotrienos. El anti-infeccioso complementario se puede seleccionar entre un silanol y un activador de formación de péptido antimicrobiano tal como el metil caproil tirosinato (Defensamide®).

Como lo muestran los resultados expuestos a continuación, la composición de la invención tiene una actividad antiséptica directa sobre las biopelículas y aumenta la actividad de la inmunidad innata por las β-defensinas.

Unas extracciones bacteriológicas efectuadas sobre herida crónica en el animal, antes de cualquier intervención y después de la aplicación de la composición de la invención, se pusieron en cultivo en medio aerobio y en medio anaerobio, y se estudiaron por PCR (reacción en cadena de polimerasa) microbiana, técnica que consiste en amplificar específicamente un fragmento de ADN para hacerlo detectable, poniendo en evidencia una disminución significativa del número de bacterias durante el tratamiento.

Unos estudios por micro-chip ADN de la expresión genómica de las β-defensinas han demostrado el aumento de su secreción bajo la acción de la composición de la invención.

Los estudios efectuados han mostrado que las composiciones según la invención tienen por efecto reforzar las defensas naturales de la piel por liberación de β-defensinas-2 y -3 por los queratinocitos, que limitan la proliferación microbiana, en particular debido a su acción sobre las bacterias gram negativas aerobias y anaerobias. Además, el ácido hialurónico utilizado tiene una acción antiinflamatoria que limita las reacciones dolorosas por bloqueo de los receptores TRPV 1 y 3.

Los estudios clínicos sobre animales que sufren heridas traumáticas o crónicas, han puesto en evidencia una reducción considerable del tiempo de cicatrización de la herida por comparación con un producto de referencia a base de una asociación de Centella asiática con acción cicatrizante y de aceites esenciales de romero, de tomillo y

de lavanda con acción antiséptica. La duración de la cicatrización, generalmente comprendida entre 7 y 15 días para las heridas agudas, se disminuye de 3 a 4 días con la composición de la invención. En el caso de heridas crónicas, un principio de cicatrización se observa a partir del 5º día con la composición de la invención, al contrario de las composiciones habituales, tales como la sulfadiazina, que se muestran poco eficaces. La eficacia de la cicatrización se confirma por un estudio de marcado de los factores de crecimiento que muestran una secreción acelerada de estos factores.

Las composiciones según la presente invención pueden presentarse en todas las formas galénicas habituales para una aplicación tópica, especialmente para la aplicación tópica externa. Pueden presentarse por ejemplo en forma de soluciones acuosas o hidroalcohólicas, de lociones micelares, de soluciones para pulverización, de champús, de dispersiones, de sueros, de toallitas húmedas, de parches, tules o apósitos de liberación controlada, de geles (acuosos, anhidros o lipófilos), de oleogeles (geles lipídicos), de pomadas, de suspensiones, de dispersiones vesiculares iónicas o no iónicas, de emulsiones líquidas o semi-líquidas (por ejemplo una leche), sólida o semi-sólida. Las emulsiones pueden ser de tipo aceite en agua (H/E) o agua en aceite (E/H), por ejemplos unos geles o unas cremas.

Los excipientes y soportes utilizables para la preparación de las composiciones conformes a la presente invención son los habitualmente utilizados en las preparaciones par uso dermatológico o veterinario, y seleccionados en función de la forma de administración retenida. A título de ejemplo, se pueden citar unos emulsionantes, unos espesantes, unos gelificantes, unos suavizantes, unos conservantes, unos solubilizantes, unos agentes de suspensión así como unas bases detergente y unos perfumes.

El agente emulsionante se puede seleccionar por ejemplo entre unos polímeros carboxivinílicos de alto peso molecular tales como el Carbopol®, unos polisorbatos tales como el Tween 20® o Tween 60®, un alquilpoliglucósido tal como el Montanov®, unos ésteres de sorbitán y más particularmente un estearato, un palmitato o un laurato de sorbitán tal como Arlacel®. Se puede también utilizar como agente emulsionante un derivado de ácido esteárico o palmítico, por ejemplo el estearato de polietilenglicol, el estearato de glicerol, el estearato de PEG 100® (por ejemplo Arlacel 165®), un esteareth o un ceteareth, un alcohol graso tal como un alcohol estearílico, caprílico o cetearílico, o también una silicona emulsionable.

Los gelificantes y espesantes se incorporan en la composición para mejorar la fluidez. Pueden seleccionarse, por ejemplo, entre las poliacrilamidas de tipo Carbopol, unos copolímeros acrilato/ácido acrílico como Aculyn®, unos acrilatos reticulados como el Carbopol Ultrez®, unos derivados de celulosa como la hidroxipropilcelulosa, o las gomas naturales como la goma de xantana.

Diversos conservantes pueden utilizarse en la composición de la invención, tales como el fenoxietanol, el parahidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), el para-hidroxibenzoato de etilo (etilparanemo), y el Seppicide HB® que asocia fenoxietanol y parahidroxibenzoatos y que presenta un espectro antimicrobiana extendido.

Los agentes hidratantes y suavizantes utilizados en la composición se pueden seleccionar por ejemplo entre el propilenglicol, la glicerina, el butilenglicol, y la manteca de karité, así como los alcoholes grasos. Un agente de suspensión apropiado es, por ejemplo, una arcilla tal como bentonita o smectita.

Las composiciones conformes a la presente invención se preparan mediante las técnicas habituales, en función de la forma de administración elegida, las cantidades deseadas de ácido hialurónico, o de sus sales, mezclándose con la plata, y eventualmente la quitina o el quitosano, y los soportes y excipientes, en un medio fisiológicamente aceptable.

Por fisiológicamente aceptable, en el sentido de la presente invención, se entienden unos soportes y excipientes de un tipo habitualmente utilizado en las composiciones dermatológicas en medicina humana y veterinaria, neutros frente a principios activos utilizados, que no presentan efecto tóxico y que no ocasiona ningún efecto secundario nefasto sobre la piel.

Por ejemplo, en el caso de una crema, se puede proceder por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa para obtener una emulsión aceite en agua, o inversamente para preparar una emulsión agua en aceite, estando los principios activos en una u otra fase.

La composición de la invención, por ejemplo en forma de crema, se aplica preferentemente dos a tres veces por día sobre la zona de la piel que necesita el tratamiento, durante un periodo de tiempo que puede ir de algunos días hasta cuatro semanas según la gravedad de la afección. Es muy particularmente útil para el tratamiento de las heridas agudas traumáticas o crónicas en animales tales como el caballo, el perro, el gato y el conejo.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención más en detalle sin limitar su alcance. En todos los ejemplos de composiciones a continuación, las partes se expresan en peso, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Se prepara una solución acuosa mezclando a temperatura ambiente los componentes indicados a continuación.

Plata metálica micronizada (10 µm)		0,05
Ácido hialurónico PM 300		0,20
Quitosano		3,50
PEG 80 sorbitán laurato		5,00
Smectita		0,20
Agua desmineralizada	c.s.p.	100,00

La plata metálica micronizada es un producto disponible en el comercio bajo la marca MicroSilver BG® (Impag). El ácido hialurónico posee un peso molecular de 300 kDa (PrimalHyal 300®, Soliance).

Ejemplo 2

Mediante una técnica clásica, se prepara una emulsión fluida (leche) que tiene la composición siguiente.

Plata metálica micronizada (10 µm)		0,02
Ácido hialurónico PM 300		0,10
Quitosano		2,50
Estearato de polietilenglicol		2,00
Caprilil meticona		5,50
Agua desmineralizada	c.s.p.	100,00

La plata micronizada y el ácido hialurónico son idénticos a los del ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se prepara una crema antiséptica mediante las técnicas habituales mezclando sucesivamente las fases que contienen los componentes indicados a continuación, mezclándose las fases A y B en caliente (65-70°C).

Fase A		
Arlacel 165®		5,00
Lanette O®		2,00
Mateca de karité		2,00
Isonanoato de isononilo		6,00
Fase B		
Agua	c.s.p.	100,00
Carbopol Ultrez®		0,25
Fase C		
Glicerina		5,00
Plata metálica micronizada (MicroSilver)		0,10
Fase D		
Ácido hialurónico (PrimalHyal 300)		0,05
Agua		10,00
Fase E		
Conservante		0,80
Perfume		0,25

El pH de la composición se ajusta a 5,8 por adición de sosa al 32%.

Esta crema se puede utilizar en aplicación sobre las zonas a tratar, una a dos veces por día durante un periodo de tiempo que se determina por el práctico, y que puede ir de una a tres semanas según la afección tratada.

Ejemplo 4

Se prepara una crema antiséptica mediante las técnicas habituales mezclando sucesivamente las fases que contienen los componentes indicados a continuación.

Fase A	
Cetearil Alcohol & Cetearil Glucósido (Montanov 68®)	4,00
Cetearil alcohol	2,50

Cetiol RLF®	3,00
Estearato de glicerilo	3,00
Aceite de girasol oleico	6,00
Fase B	
Agua	70,56
Carbopol Ultrez 21®	0,10
Goma xantana	0,10
Propanodiol	2,00
Conservante	1,00
Fase C	
Sosa (solución acuosa al 32%)	0,04
Fase D	
Glicerina	2,00
Plata metálica micronizada (MicroSilver)	0,10
Fase E	
Ácido hialurónico (PrimalHyal 450)	0,10
Agua	5,00
Fase F	
Quitosano succinamida	0,50

Esta crema se prepara mezclando las fases sucesivas como la del ejemplo anterior.

Ejemplo 5

Un estudio clínico del efecto de la asociación utilizada en la presente invención se lleva a cabo sobre 6 perros portadores de patologías inflamatorias que han provocado unas heridas agudas traumáticas o crónicas por lesión de rascado con retraso de cicatrización.

Los tratamientos efectuados anteriormente, especialmente con la sulfadiazina, se han mostrado ineficaces.

La composición de la invención se ha aplicado en forma de loción para pulverización, dos veces por día, directamente sobre la herida a tratar. Los resultados se observaron a 1(D1), 2(D2), 3(D3), 5(D5) y 7(D7) días después de la 1ª aplicación.

Estos resultados se agrupan en la tabla siguiente.

Caso	Patología	Observaciones clínicas
1	Piodermitis profunda	Cicatrización efectiva a D5
2	Retraso de cicatrización tras una exeresis	Reinicio de cicatrización a D3
3	Herida de lametones tras una herida por espiguilla	Mejora a D2 Cicatrización a D7
4	Piodermitis interdigitada recurrente	Mejora a D2 Cicatrización a D7
5	Herida quirúrgica sobreinfectada por lametones después de una amputación por tumor	Mejora a D2 Cicatrización al 80% a D5
6	Excoriaciones múltiples relacionadas a un prurito crónico atópico	Mejora a partir de la primera aplicación

Un estudio de los grados de re-epitelialización y de contracción de las heridas traumáticas se ha efectuado sobre los miembros de seis caballos.

En cada caballo, se ha tratado una herida y otra no se ha tratado, y se ha medido la evolución cada día durante 14 días, por la mañana y por la tarde durante 36 horas, después una vez por día. Al final del estudio, se ha efectuado una extracción bacteriana.

El tratamiento consistió en la aplicación de la crema del ejemplo 4, por la mañana y por la tarde durante 36 horas, después una vez por día.

Análisis histopatológico sobre coloración Hemalun-Eosina-azafrán: se observa un principio de re-epitelialización en el día 3 sobre las heridas tratadas pero no sobre las heridas control. En el día 7, las heridas están todavía abiertas pero retraídas, y la proliferación epitelial es visible, con principio de queratinización. En el día 14, la herida está retraída y la continuidad de la epidermis de superficie se asegura totalmente o casi totalmente por el epitelio neoformado.

Estudio histomorfométrico:

Se ha utilizado un programa de reconocimiento de formas y medición de las distancias y de las superficies (Axiovision 4.6.1) asociado al microscopio. Se han efectuado unas mediciones del ancho de la herida (MES1 distancia interepitelial y MES2 distancia intra-epitelial), de longitud del epitelio neoformado (MES3) y de superficie (SUR) de re-epitelialización.

	Medición	Heridas tratadas	Heridas no tratadas
D2	MES1 (µm)	6326	6641
	MES2 (µm)	6326	6641
	MES3 (µm)	0	0
	SUR (μm^2)	0	0
D3	MES1 (µm)	5635	5934
	MES2 (µm)	5386	3358
	MES3 (µm)	343	500
	SUR (μm^2)	8894	11884
D7	MES1 (µm)	6398	7325
	MES2 (µm)	4817	6039
	MES3 (µm)	4234	3346
	SUR (μm^2)	879989	651390
D14	MES1 (µm)	3528	4550
	MES2 (µm)	71	87
	MES3 (µm)	3635	4905
	SUR (μm^2)	922116	861126

La tabla siguiente indica las relaciones MES2/MES1 (2/1) y MES3/MES1 (3/1) que son significativas de la evolución de la herida tratada y no tratada.

	Relación	Heridas tratadas	Heridas no tratadas
D2	2/1	1	1
	3/1	0	0
D3	2/1	0,95	0,56
	3/1	0,06	0,08
D7	2/1	0,75	0,83
	3/1	0,66	0,46
D14	2/1	0,02	0,02
	3/1	1,03	1,08

Se observa que la herida está más contraída y la epitelialización más adelantada en el día 7 en presencia de tratamiento que permite obtener en 7 días una re-epitelialización equivalente a la que necesita 14 días sin el tratamiento.

Estos resultados muestran que la asociación de la invención es eficaz en el tratamiento de las heridas agudas o crónicas traumáticas post-quemaduras, infecciosas, o que complican algunas dermatosis (atopía, parasitosis), o post-intervencional y que aporta una solución en los casos en los que otros tópicos se mostraron ineficaces, especialmente la sulfadiazina. Cabe subrayar la rapidez de respuesta (constatada lo más frecuentemente en las primeras 48 horas) a las aplicaciones de la composición, lo que la diferencia de los productos de referencia como la sulfadiazina en la que no se constata jamás respuesta tan rápida.

REIVINDICACIONES

1. Composición dermatológica para utilización en medicina veterinaria, que comprende, en asociación al menos plata metálica en forma de partículas metálicas de dimensión comprendida entre 1 y 20 µm, y ácido hialurónico o una de sus sales de peso molecular comprendido entre 100 kDa y 500 kDa.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la sal de ácido hialurónico se selecciona entre las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos.

3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que la sal de ácido hialurónico es el hialuronato de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende entre el 0,05% y el 10% en peso de ácido hialurónico, y preferentemente entre el 0,1% y el 10% en peso de ácido hialurónico, con respecto al peso total de la composición.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende entre el 0,001% y el 1% en peso de plata metálica, con respecto al peso total de la composición.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además quitina o quitosano.

7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que comprende entre el 0,1% y el 15% en peso de quitosano o de quitina, con respecto al peso total de la composición.

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la plata metálica tiene una pureza superior al 99,5%.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que está presente en una forma para aplicación tópica externa.

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además uno o varios activos secundarios seleccionados entre un agente cicatrizante, un antiinflamatorio, un antiinfeccioso y una vitamina tal como la vitamina A o E.

11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se utiliza en medicina veterinaria en el tratamiento de heridas cutáneas y su cicatrización.

12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se utiliza para tratar al menos un animal seleccionado entre el caballo, el perro y el gato.