

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 110**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2018 PCT/CA2018/051679**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2019 WO19191830**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2018 E 18913490 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023 EP 3771313**

54 Título: **Formulaciones e instilados de cannabinoides tópicos, kits y métodos para tratar heridas tegumentarias y usos de los mismos**

30 Prioridad:

04.04.2018 US 201862652650 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2024

73 Titular/es:

**VINSAN THERAPEUTICS INC. (100.0%)
111 Fenrose Crescent
Woodbridge ON L4L 7B2, CA**

72 Inventor/es:

MAIDA, VINCENZO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 966 110 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

Formulaciones e instilados de cannabinoides tópicos, kits y métodos para tratar heridas tegumentarias y usos de los mismos

5 **Campo**

La presente solicitud se refiere en general al tratamiento de heridas tegumentarias (incluidas heridas crónicas y agudas que afectan tanto a las membranas cutáneas como a las mucosas) y, en particular, a formulaciones e instilados tópicos, kits y métodos para tratar heridas tegumentarias y a usos de los mismos.

Antecedentes

La cicatrización de heridas normalmente progresa a través de una secuencia de acontecimientos altamente organizada y regulada que está mediada por múltiples líneas celulares y factores de crecimiento asociados. Al daño tisular, causado por un proceso patológico o traumático, le sigue la hemostasia.

Tras ello, la cicatrización de las heridas se puede describir generalmente como tres fases superpuestas: las fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación (Bielefeld *et al.* Cell. Mol. Life Sci. (2013) 70:2059-2081; y de Oliveira González *et al.* An Bras Dermatol. 2016;91(5):614-20).

La fase inflamatoria prepara el sitio de la herida para la cicatrización inmovilizando la herida y provocando que se hinche y se vuelva dolorosa. La fase inflamatoria también produce vasodilatación y fagocitosis, que conducen a la liberación de histaminas y serotoninas.

La fase proliferativa se caracteriza por la proliferación de células epidérmicas en el borde de la herida y por la reparación de la capa dérmica o mesenquimatosas subyacente. Esto se acompaña de neovascularización. Este proceso suele ocurrir entre 2 días y 3 semanas después de la lesión y produce tejido de granulación en el sitio de la herida.

La formación de tejido de granulación ocurre durante la fase proliferativa e implica los siguientes mecanismos: un aumento de la proliferación de fibroblastos; biosíntesis de colágeno y elastina, que crea una red extracelular tridimensional de tejido conjuntivo; y la producción de factores quimiotácticos e IFN-beta por los fibroblastos, (de Oliveira González *et al.*) el tejido de granulación sano es de textura granulosa y no uniforme; no sangra fácilmente y es de color rosa/rojo.

En la fase final de remodelación, el objetivo principal de esta fase es la remodelación del tejido dérmico para producir una mayor resistencia a la tracción mediante la cual se forma nuevo colágeno. El principal tipo de célula implicada es el fibroblasto. Las moléculas de colágeno comienzan a formarse, por lo que sufren modificaciones adicionales y las moléculas comienzan a formarse en una estructura de triple hélice característica. En conjunto, estos cambios dan como resultado la contracción de la herida y la formación de tejido cicatricial acelarar.

La figura 1 ilustra una secuencia de cicatrización de heridas normal ilustrativa: tras una lesión tisular, se produce hemostasia 101 en la que pueden participar adrenalina, plaquetas y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β); la inflamación 102 puede seguir a la hemostasia 101 y en la que participan neutrófilos, macrófagos, especies de oxígeno reactivo, metaloproteinasas de la matriz (MMP), interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TGF- β y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); la inflamación 102 puede convertirse en una inflamación prolongada 103 que puede conducir a una herida crónica; la granulación y la angiogénesis 104 pueden seguir a la inflamación 102 e implicar acciones de fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, MMP, IL, TNF, VEGF, TGF- β , PDGF y factor de crecimiento de queratinocitos (KGF); la reepitelización 105 puede seguir a la granulación y la angiogénesis 104 e implican acciones de queratinocitos, células endoteliales, factor de crecimiento epidérmico, KGF y MMP; y la remodelación del tejido 106 puede seguir a la reepitelización 105 e implicar acciones de fibroblastos, reticulación de fibras de colágeno, TGF- β y MMP, lo que puede conducir a una herida curada.

Con numerosos procesos patológicos, la cascada de acontecimientos implicados en la cicatrización de heridas puede verse afectada, lo que da como resultado heridas que no cicatrizan y crónicas. Esto podría deberse a una combinación compleja de factores locales y sistémicos. La fisiopatología del proceso de cicatrización "estancado" o "detenido" puede caracterizarse por un estado de inflamación intensa y prolongada.

En un ciclo ilustrativo de heridas crónicas, la inflamación prolongada estimula a los macrófagos y neutrófilos a herir donde se liberan citocinas proinflamatorias, tales como TNF α e IL-1 β ; la liberación de estas citocinas conduce a una mayor expresión de MMP y una disminución de la expresión del inhibidor tisular de la metaloproteinasa, que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular (lo que da como resultado una migración celular deficiente y depósito de tejido conjuntivo) y factores de crecimiento, reforzando así la inflamación prolongada. Los efectos de este ciclo ilustrativo de heridas crónicas pueden incluir retraso en la cicatrización, traumatismo repetido, isquemia tisular

local, tejido necrótico, carga bacteriana pesada y degradación de los tejidos.

Las heridas crónicas, heridas que no sanan de manera ordenada y oportuna, puede generar sufrimiento indecible, reducción de la calidad de vida, pérdida de productividad, pérdida de extremidades y reducción de la esperanza de vida, y al mismo tiempo consume proporciones cada vez mayores de los presupuestos sanitarios mundiales. Estados Unidos de América gasta más de 90 mil millones de dólares al año en el tratamiento general de las heridas y esta cifra está creciendo más rápidamente que cualquier otro ámbito de la atención sanitaria, acercándose al 8 % anual.

Si bien se dispone apósitos y terapias tópicas para heridas según experiencias esporádicas, se dispone de pocos datos publicados o prospectivos que respalden su eficacia para promover la cicatrización de heridas. También existe una serie de terapias avanzadas, tales como terapia de heridas con presión negativa y oxigenoterapia hiperbárica, pero estas terapias avanzadas a menudo requieren equipos/dispositivos especiales o procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, la terapia de heridas con presión negativa requiere un apósito de vacío regulado y la terapia con oxígeno hiperbárico requiere una cámara de oxígeno hiperbárico.

El documento WO 2017/190249 A1 divulga una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cannabinoides, específicamente cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, de los cuales Labrasol, un vehículo líquido dispersable en agua, es uno de los vehículos preferentes. La composición farmacéutica también puede comprender uno o más terpenos y/o flavonoides, incluidos cariofileno y quercetina. La composición se divulga para el tratamiento de la epidermolisis ampollosa (EA), una enfermedad de la piel que se caracteriza por ampollas y llagas dolorosas, en donde la composición se aplica tópicamente a la piel para reducir el dolor y promover la cicatrización de heridas. La concentración de cannabinoides en la composición divulgada oscila entre 0,1 y 1 μ M para cada uno de CBD y CBN.

MAIDA, V. *et al.*, J. Pain Symptom Manag., Noviembre de 2017 (11-2017), Vol. 54(5), pág. 732-736, ISSN 0885-3924, describen que el uso de extractos de plantas de cannabis para aplicación tópica para abrir heridas cutáneas, con el fin de promover la cicatrización de heridas y aliviar el dolor relacionado con las heridas, se remonta a la antigüedad y desvela además el uso de cannabis medicinal para el tratamiento del dolor, en donde el cannabis medicinal se administra en forma de una composición tópica en heridas tegumentarias. Esta referencia menciona que los componentes clínicamente más relevantes del cannabis medicinal son los cannabinoides THC y CBD, y los no cannabinoides, terpenoides y flavonoides. Uno de esos aceites de cannabis medicinal tópicos utilizados es ARGYLE (TWEED Inc.), que es una pulverización de cannabis que comprende 11 mg/ml de los cannabinoides THC y CBD y aceite de coco como vehículo líquido (Caso 1).

El documento WO 2017/175126 A1 divulga una composición farmacéutica tópica que comprende una mezcla de fitocannabinoides extraídos de *Cannabis sativa*, extracto de flor de caléndula y vehículo líquido para su uso en el tratamiento de lesiones cutáneas causadas por dermatitis atópica, daños en la piel inducidos por rayos UV y acné. En una realización, la composición comprende un total de 5 mg/ml de CBD y CBDA.

El documento US 6.949.582 B1 desvela una composición de linimento tópico para administración de cannabinoides que tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias que contiene de aproximadamente 97,5 % a aproximadamente 99,5 % en peso de un componente de solución de alcohol monohídrico al 70 % y de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % en peso de una mezcla de cannabinoides extraídos de la planta *Cannabis sativa* L hembra, seleccionados del grupo que consiste en 9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC), análogo propílico de 9-THC (THC-V), cannabidiol (CBD), análogo de cannabidiol propilo (CBD-V), cannabinol (CBN), cannabicromeno (CBC), análogo propílico de cannabicromeno (CBC-V), cannabigerol (CBG), terpenoides y flavonoides. El linimento se aplica tópicamente, preferentemente mediante pulverización, y los constituyentes de la mezcla se absorben a través de la piel e interactúan con receptores cannabinoides en el cuerpo y tejidos de un mamífero para producir efectos analgésicos y antiinflamatorios terapéuticos sin efectos secundarios psicotrópicos indeseables.

El tratamiento general de las heridas es reconocido como uno de los ámbitos peor gestionados dentro de la atención sanitaria mundial. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar terapias para heridas, apósitos y protocolos que sean eficaces para promover la cicatrización de heridas y fáciles de administrar a los pacientes.

55 Sumario

En un aspecto, se proporciona un instilado tópico que comprende:

(a) de 0,1 mg/ml a 40 mg/ml de uno o más cannabinoides;

(b) de 25 mg/ml a 1000 mg/ml de uno o más terpenos;

(c) de 10 mg/ml a 500 mg/ml de uno o más flavonoides; y

(d) un vehículo líquido seleccionado para la instilación del instilado sobre una herida tegumentaria.

En una realización del instilado tópico como se describe en el presente documento, el uno o más cannabinoides comprenden al menos uno de cannabidiol y tetrahidrocannabinol.

5 En una realización del instilado tópico como se describe en el presente documento, el uno o más terpenos comprenden beta-cariofileno, y la concentración de beta-cariofileno es de 50 mg/ml a 500 mg/ml.

En una realización del instilado tópico como se describe en el presente documento, el uno o más flavonoides comprenden al menos uno de diosmina y quercetina.

10 También se divulga en el presente documento una formulación tópica para aplicación directa a una herida tegumentaria, que comprende:

(a) de 0,1 mg/ml a 40 mg/ml de uno o más cannabinoides;

15 (b) de 25 mg/ml a 1000 mg/ml de uno o más terpenos; y

(c) de 10 mg/ml a 500 mg/ml de uno o más flavonoides.

20 En una realización de la formulación tópica como se describe en el presente documento, el uno o más cannabinoides comprenden al menos uno de cannabidiol y tetrahidrocannabinol.

En una realización de la formulación tópica como se describe en el presente documento, el uno o más terpenos comprenden beta-cariofileno, y la concentración de beta-cariofileno es de 50 mg/ml a 500 mg/ml.

25 En una realización de la formulación tópica como se describe en el presente documento, el uno o más flavonoides comprenden al menos uno de diosmina, quercetina y hesperidina.

30 En una realización de la formulación tópica como se describe en el presente documento, la formulación tópica comprende además un vehículo líquido seleccionado para la instilación de la formulación tópica sobre una herida tegumentaria.

35 También se divulga en el presente documento un apósito para heridas que comprende una capa de contacto y el instilado tópico como se describe en el presente documento o la formulación tópica como se describe en el presente documento integrado con la capa de contacto.

También se divulga en el presente documento un método que comprende instilar una formulación tópica en una herida tegumentaria de un sujeto, en donde la formulación tópica comprende uno o más cannabinoides; uno o más terpenos; y uno o más flavonoides.

40 En una realización del método, la instilación comprende goteo, pulverización, difusión, dispersión, rociado o extensión de la formulación tópica.

En una realización del método, la herida tegumentaria es aguda o crónica, estancada, recalcitrante o una combinación de los mismos.

45 En una realización del método, el método comprende además instilar la formulación tópica en un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria.

50 En otro aspecto, se proporciona una formulación tópica para su uso en el tratamiento de una herida tegumentaria de un sujeto como se define en la reivindicación 8 adjunta en el presente documento.

La formulación tópica para su uso en el tratamiento de la herida tegumentaria de un sujeto, comprende uno o más cannabinoides; uno o más terpenos; y uno o más flavonoides.

55 La formulación tópica se usa para la instilación sobre la herida tegumentaria.

En una realización de la formulación tópica para su uso como se describe en el presente documento, la herida tegumentaria es aguda o crónica, estancada, recalcitrante o una combinación de los mismos.

60 La formulación tópica se usa además para la instilación en un área periférica de la herida alrededor de la herida tegumentaria.

65 En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende (i) un recipiente que contiene el instilado tópico como se describe en el presente documento e instrucciones para instilar el instilado tópico en una herida tegumentaria; o (ii) una pluralidad de recipientes que contienen materiales para formar el instilado tópico e instrucciones para preparar el instilado tópico a partir de los materiales en los recipientes y para instilar el instilado tópico sobre la herida

tegumentaria.

Otros aspectos, características y realizaciones de la presente divulgación resultarán evidentes para los expertos habituales en la materia tras la revisión de la siguiente descripción de realizaciones específicas junto con las figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un diagrama que muestra una secuencia de cicatrización de heridas normal a modo de ejemplo.

La figura 2a es una vista en sección esquemática de una porción de tejidos normales con piel intacta.

La figura 2b es una vista en sección esquemática de tejidos heridos con un lecho de herida expuesto.

Las figuras 2c-2g son vistas en sección esquemáticas de la herida de la figura 2b durante el tratamiento que ilustra un proceso de tratamiento según las realizaciones divulgadas en el presente documento.

La figura 3a muestra el análisis representativo realizado el día 15 en el Ejemplo 2.

La figura 3b muestra el análisis representativo realizado el día 41 en el Ejemplo 2.

La figura 3c muestra el análisis representativo realizado el día 87 en el Ejemplo 2.

La figura 4 muestra la tendencia de cicatrización de heridas representada por la granulación y la densidad del tejido epitelial dentro de un área de herida. El recuento del tejido epitelial comenzó aproximadamente el día 30, cuando comenzó un crecimiento significativo del epitelio.

La figura 5a muestra el tamaño de la herida medido por su longitud más larga.

La figura 5b muestra el tamaño de la herida medido por su anchura más ancha.

La figura 5c muestra el tamaño de la herida medido por el producto de la longitud más larga y la anchura más ancha como una estimación del límite superior del área total de la herida.

La figura 6 es un diagrama de bloques esquemático que ilustra un kit de ejemplo de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

Descripción detallada

El presente inventor ha descubierto sorprendentemente que tratar una herida tegumentaria con una combinación seleccionada de un cannabinoide, un terpeno y un flavonoide aplicados directamente sobre el lecho de la herida pueden proporcionar efectos curativos, tales como estimular o facilitar el crecimiento del tejido de granulación y promover la epitelización de la herida tegumentaria.

Como se usa en el presente documento, "tegumento" se refiere a la(s) capa(s) protectora(s) exterior(es), tanto la membrana cutánea como la membrana mucosa, de un ser vivo y la expresión "herida tegumentaria" se refiere a una rotura y pérdida de al menos una parte del tegumento, incluidas las subcapas más externas del tegumento, a saber, la epidermis y, opcionalmente, la destrucción de tejidos más profundos como la dermis, los tejidos grasos, conjuntivos fasciales y, a menudo, músculos y huesos. Una herida tegumentaria puede incluir una herida comúnmente denominada herida abierta, en donde un área del cuerpo dañada expone la capa dérmica de la piel o tejido(s) y estructura(s) debajo de la capa dérmica (tal como grasa, músculo, fascia y hueso) de la piel al aire. Como pueden apreciar los expertos en la materia, el tegumento tiene dos capas principales: (i) la capa exterior, denominada epidermis, que funciona como una barrera frente a ambiente externo y (ii) la capa interna, denominada dermis, que está compuesta por tejido conjuntivo y proporciona a la piel algunas de sus propiedades mecánicas.

En una realización, el tratamiento de una herida tegumentaria incluye la administración tópica del(los) cannabinoide(s) seleccionado(s), terpeno(s) y flavonoide(s) a la herida tegumentaria como instilados.

Una realización de la presente divulgación proporciona así una formulación tópica que comprende una composición seleccionada de cannabinoides, terpenos y flavonoides, a concentraciones dentro de intervalos específicos respectivos, formulada para aplicación directa sobre una herida tegumentaria.

Por ejemplo, en una realización particular, la formulación puede incluir un instilado tópico, que incluye: (a) de 5 mg/ml a 30 mg/ml de cannabidiol y de 2 mg/ml a 10 mg/ml de tetrahidrocannabinol; (b) de 30 mg/ml a 60 mg/ml de betacaroteno y de 10 mg/ml a 30 mg/ml de linalol; (c) de 10 mg/ml a 30 mg/ml de diosmina y de 10 mg/ml a 30 mg/ml de quercetina; y (d) gel de aloe vera y, opcionalmente, gel de ácido hialurónico.

5 En otra realización particular, la formulación puede incluir un instilado tópico, que incluye: (a) de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml de cannabidiol y de 0 mg/ml a 5 mg/ml de tetrahidrocannabinol; (b) de 50 mg/ml a 500 mg/ml de betacariofileno y de 10 mg/ml a 150 mg/ml de linalol; (c) de 0 mg/ml a 50 mg/ml de diosmina y de 10 mg/ml a 50 mg/ml de quercetina; y (d) gel de aloe vera y, opcionalmente, gel de ácido hialurónico.

10 En otra realización particular, la formulación puede incluir un instilado tópico, que incluye: (a) 2,3 mg/ml de cannabidiol y 1,0 mg/ml de tetrahidrocannabinol; (b) 81,5 mg/ml de beta-cariofileno y 28,4 mg/ml de linalool; (c) 16,7 mg/ml de diosmina micronizada y 16,7 mg/ml de quercetina micronizada; y (d) gel de aloe vera y gel de ácido hialurónico.

15 En otra realización particular, la formulación puede incluir un instilado tópico, que incluye: (a) 2,6 mg/ml de cannabidiol; (b) 118 mg/ml de betacariofileno; (c) 19,6 mg/ml de diosmina micronizada, 21,7 mg/ml de quercetina micronizada y 2,2 mg/ml de hesperidina; y (d) gel de aloe vera y gel de ácido hialurónico.

20 A menos que se indique de otro modo, las concentraciones indicadas en la presente divulgación se basan en el volumen total de la formulación y los pesos secos de los respectivos agentes activos.

25 La formulación puede incluir una solución o un coloide y está formulada para aplicación directa al lecho de una herida tegumentaria mediante instilación, tal como mediante goteo, pulverización, difusión, dispersión, rociado o extensión de la formulación sobre el lecho de la herida tegumentaria, para promover la cicatrización de heridas.

30 En el presente documento se divulgan métodos para tratar heridas tegumentarias. En un método particular, el método incluye aplicar directamente una formulación tópica que comprende un cannabinoide, un terpeno y un flavonoide en una herida tegumentaria.

35 También se divulgan en el presente documento formulaciones tópicas seleccionadas para su uso en el tratamiento de una herida tegumentaria.

40 Las formulaciones tópicas seleccionadas divulgadas en el presente documento también pueden tener uno o más efectos beneficiosos, tales como el control del dolor (por ejemplo, dolor inicial y dolor episódico), efectos analgésicos, efectos antiinflamatorios, efectos antipruriginosos, efectos reductores del consumo de opioides, actividad antimicrobiana o similares.

35 Formulaciones tópicas

40 Por la expresión "formulación tópica" se entiende generalmente una mezcla de sustancias que es adecuada para su aplicación en un lugar particular del cuerpo. Una formulación tópica puede ser una solución en la que uno o más solutos están distribuidos uniformemente dentro de un disolvente o un coloide en el que una sustancia no está disuelta, sino suspendida, en otra sustancia. Una formulación tópica puede existir en cualquier fase o en una combinación de fases. Dentro del contexto de la presente divulgación, formas adecuadas de una formulación tópica para aplicación a una herida cutánea pueden incluir solución, loción, crema, pomada, gel, emulsión, liposoma, espuma, polvos, hoja de gasa impregnada, tul, vapor y pasta, y formas adecuadas de una formulación tópica para aplicación a una herida mucosa pueden incluir pulverización aerosolizada para aplicaciones nasales y orales y supositorios para aplicaciones rectales y vaginales.

45 En una realización, una formulación tópica puede incluir uno o más cannabinoides, uno o más terpenos, uno o más flavonoides y un vehículo líquido seleccionado para la instilación de la formulación tópica sobre una herida tegumentaria.

50 En general se entiende que la expresión "cannabinoide" incluye cualquier compuesto químico que actúa sobre un receptor cannabinoide. Ejemplos de cannabinoides incluyen cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabicromanon (CBCN), cannabielsoína (CBE), canbifurano (CBF), tetrahidrocannabinol (THC), cannabinodiol (CBDL), cannabiciol (CBL), cannabitriol (CBT), cannabivarina (CBV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), éter monometílico de cannabigerol (CBGM), ácido cannabinerólico, ácido cannabidiólico (CBDA), cannabinodiol (CBND), variante de cannabinol propilo (CBNV), cannabitriol (CBO), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA) y derivados de los mismos. Se analizan ejemplos adicionales de cannabinoides en la publicación de solicitud de patente PCT n.º WO2017/190249 y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US2014/0271940.

60 Un cannabinoide puede estar en forma de ácido o no ácido, denominándose también esta última como forma descarboxilada, puesto que la forma no ácida puede generarse descarboxilando la forma de ácido. Dentro del contexto de la presente divulgación, cuando se hace referencia a un cannabinoide particular, el cannabinoide puede estar en su forma de ácido o no ácido, o puede ser una mezcla de formas tanto de ácido como de no ácido.

65 En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede incluir cannabidiol

(CBD). El CBD no es psicoactivo y se espera que alivie las convulsiones, la inflamación, la ansiedad y las náuseas.

Los términos "cannabidiol" "CBD", o "cannabidoles" se entiende generalmente que se refieren a uno o más de los siguientes compuestos y, a menos que se especifique otro estereoisómero o estereoisómeros particulares, incluyen el compuesto " Δ^2 -cannabidiol". Estos compuestos son: (1) Δ^5 -cannabidiol (2-(6-isopropenil-3-metil-5-ciclohexen-1-il)-5-pentil-1,3-bencenodiol); (2) Δ^4 -cannabidiol (2-(6-isopropenil-3-metil-4-ciclohexen-1-il)-5-pentil-1,3-bencenodiol); (3) Δ^3 -cannabidiol (2-(6-isopropenil-3-metil-3-ciclohexen-1-il)-5-pentil-1,3-bencenodiol); (4) $\Delta^{3,7}$ -cannabidiol (2-(6-isopropenil-3-metilciclohex-1-il)-5-pentil-1,3-bencenodiol); (5) Δ^2 -cannabidiol (2-(6-isopropenil-3-metil-2-ciclohexen-1-il)-5-pentil-1,3-bencenodiol); (6) Δ^1 -cannabidiol (2-(6-isopropenil-3-metil-1-ciclohexen-1-il)-5-pentil-1,3-bencenodiol); y (7) Δ^6 -cannabidiol (2-(6-isopropenil-3-metil-6-ciclohexen-1-il)-5-pentil-1,3-bencenodiol).

Estos compuestos tienen uno o más centros quirales y dos o más estereoisómeros como se indica a continuación: (1) Δ^5 -cannabidiol tiene 2 centros quirales y 4 estereoisómeros; (2) Δ^4 -cannabidiol tiene 3 centros quirales y 8 estereoisómeros; (3) Δ^3 -cannabidiol tiene 2 centros quirales y 4 estereoisómeros; (4) $\Delta^{3,7}$ -cannabidiol tiene 2 centros quirales y 4 isómeros; (5) Δ^2 -cannabidiol tiene 2 centros quirales y 4 estereoisómeros; (6) Δ^1 -cannabidiol tiene 2 centros quirales y 4 estereoisómeros; y (7) Δ^6 -cannabidiol tiene 1 centro quiral y 2 estereoisómeros.

En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede incluir Δ^2 -cannabidiol.

A menos que se indique específicamente, una referencia a "cannabidiol", "CBD", o "cannabidoles" o a cualquiera de los compuestos de cannabidiol específicos (1)-(7) como se ha mencionado anteriormente incluye todos los estereoisómeros posibles de todos los compuestos incluidos por la referencia. Por ejemplo, " Δ^2 -cannabidiol" puede ser una mezcla de los estereoisómeros de Δ^2 -cannabidiol que están presentes en una planta o en un extracto de la misma, tal como *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, u otra planta del género *Cannabis*; " Δ^2 -cannabidiol" puede ser una mezcla de los estereoisómeros de Δ^2 -cannabidiol que están presentes en una planta o en un extracto de la misma, tal como *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* u otra planta del género *Cannabis*, en donde dicha mezcla de estereoisómeros está en, o en aproximadamente, la proporción natural de isómeros; y " Δ^2 -cannabidiol" puede ser un único estereoisómero.

En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede comprender uno o más cannabinoides, tales como cannabinoles, cannabigerol, cannabidrol y tetrahidrocannabivarina, además de CBD. La combinación de CBD y CBN puede resultar particularmente útil para controlar el dolor de quemaduras.

En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento también puede incluir THC. En otras realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede no contener THC. El THC es el único psicoactivo en su estado descarboxilado. La forma de ácido carboxílico (THCA) no es psicoactiva. El delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC) producen los efectos asociados al cannabis mediante la unión a los receptores cannabinoides CB1 del cerebro. Se espera que el THC alivie el dolor moderado (analgésico) y sea neuroprotector, al mismo tiempo que ofrece el potencial de reducir la neuroinflamación y estimular la neurogénesis. En algunas realizaciones, el THC puede sustituirse completamente por THCV.

En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede incluir de 0,1 mg/ml a 40 mg/ml de cannabinoide(s). Por ejemplo, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede comprender de 0,1 mg/ml a 30 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 30 mg/ml, de 1 mg/ml a 30 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 25 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 25 mg/ml, de 1 mg/ml a 25 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 20 mg/ml, de 1 mg/ml a 20 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 15 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 15 mg/ml, de 1 mg/ml a 15 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 10 mg/ml, de 1 mg/ml a 10 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 5 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 5 mg/ml, de 1 mg/ml a 5 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 2 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 2 mg/ml, de 1 mg/ml a 2 mg/ml, de 2 mg/ml a 40 mg/ml, de 2 mg/ml a 30 mg/ml, de 2 mg/ml a 25 mg/ml, de 2 mg/ml a 20 mg/ml, de 2 mg/ml a 15 mg/ml, de 2 mg/ml a 10 mg/ml, de 2 mg/ml a 5 mg/ml, de 5 mg/ml a 40 mg/ml, de 5 mg/ml a 30 mg/ml, de 5 mg/ml a 25 mg/ml, de 5 mg/ml a 20 mg/ml, de 5 mg/ml a 15 mg/ml, de 5 mg/ml a 10 mg/ml, de 10 mg/ml a 40 mg/ml, de 10 mg/ml a 30 mg/ml, de 10 mg/ml a 25 mg/ml, de 10 mg/ml a 20 mg/ml, de 10 mg/ml a 15 mg/ml, de 15 mg/ml a 40 mg/ml, de 15 mg/ml a 30 mg/ml, de 15 mg/ml a 25 mg/ml, de 15 mg/ml a 20 mg/ml, de 20 mg/ml a 40 mg/ml, de 20 mg/ml a 30 mg/ml, de 20 mg/ml a 25 mg/ml, de 25 mg/ml a 40 mg/ml, de 25 mg/ml a 30 mg/ml o de 30 mg/ml a 40 mg/ml de cannabinoide(s).

En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede comprender al menos 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 20 mg/ml, 21 mg/ml, 22 mg/ml, 23 mg/ml, 24 mg/ml, 25 mg/ml, 26 mg/ml, 27 mg/ml, 28 mg/ml, 29 mg/ml, 30 mg/ml, 31 mg/ml, 32 mg/ml, 33 mg/ml, 34 mg/ml, 35 mg/ml, 36 mg/ml, 37 mg/ml, 38 mg/ml o 39 mg/ml de cannabinoide(s).

En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede comprender 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 20 mg/ml, 21 mg/ml, 22 mg/ml, 23 mg/ml, 24 mg/ml, 25 mg/ml, 26 mg/ml, 27 mg/ml, 28 mg/ml, 29 mg/ml, 30 mg/ml, 31 mg/ml, 32 mg/ml,

documento puede ser de al menos 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 110 mg/ml, 120 mg/ml, 130 mg/ml, 140 mg/ml, 150 mg/ml, 160 mg/ml, 170 mg/ml, 180 mg/ml, 190 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 350 mg/ml, 400 mg/ml o 450 mg/ml.

5 En algunas realizaciones, la concentración total de flavonoides en una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede ser 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 110 mg/ml, 120 mg/ml, 130 mg/ml, 140 mg/ml, 150 mg/ml, 160 mg/ml, 170 mg/ml, 180 mg/ml, 190 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 350 mg/ml, 400 mg/ml, 450 mg/ml o 500 mg/ml.

15 En algunas realizaciones, las concentraciones de flavonoides en una formulación tópica proporcionada en el presente documento pueden ajustarse dependiendo de la fase de cicatrización de la herida. Por ejemplo, se ha descubierto que puede ser deseable un nivel elevado de queratina (por ejemplo, de 10 mg/ml a 50 mg/ml) durante la fase de granulación debido a sus efectos sobre VEGF y TGF-beta. En comparación, los niveles de diosmina pueden permanecer altos (por ejemplo, de 10 mg/ml a 50 mg/ml) durante todas las fases de la cascada de cicatrización.

20 El(los) cannabinoide(s), terpeno(s) y flavonoide(s) utilizados en una formulación tópica proporcionada en el presente documento pueden extraerse de plantas naturales o células huésped genéticamente modificadas (por ejemplo, células de levadura), o pueden sintetizarse. Los terpenos o flavonoides se pueden extraer de plantas distintas del cannabis, tales como frutas y verduras. Cuando el(los) cannabinoide(s), terpeno(s) o flavonoide(s) se extraen de una fuente, la cantidad de disolvente(s) en el extracto o la concentración del cannabinoide, el terpeno o el flavonoide en el extracto puede variar. Por ejemplo, un extracto puede comprender uno o más disolventes (por ejemplo, un aceite o un triglicérido de cadena media) o puede estar sustancialmente libre de cualquier disolvente (es decir, no contener ningún nivel detectable de un disolvente). En otro ejemplo, un extracto puede ser sustancialmente puro (por ejemplo, la concentración del cannabinoide, terpeno o flavonoide en el extracto es superior al 99 % en peso).

30 En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede incluir un vehículo líquido seleccionado para la instilación de la formulación tópica en una herida tegumentaria. Generalmente se entiende que el término "vehículo líquido" incluye cualquier vehículo que sea líquido a temperatura ambiente y en el que se transporten, dispersen o disuelvan uno o más agentes activos. Un vehículo líquido puede estar en forma de líquido viscoso, pasta, una emulsión o un gel. Como entenderán los expertos en la materia, el vehículo líquido debe ser seguro para su aplicación directa a la herida tegumentaria y debe evitar o limitar la irritación o inflamación, o el aumento del nivel de dolor. Por ejemplo, un vehículo a base de alcohol no sería adecuado para instilar una formulación tópica proporcionada en el presente documento en el lecho de la herida ya que causaría necrosis, dolor e irritación en el sitio de la herida.

40 Dentro del contexto de la presente divulgación, el término "instilación" se refiere a la aplicación o administración gradual de una formulación tópica sobre el lecho de la herida de un sujeto. La instilación de una formulación tópica proporcionada en el presente documento se puede llevar a cabo mediante modos de aplicación que incluyen, pero sin limitaciones, goteo, pulverización, difusión, dispersión, chorreo y extensión.

45 En algunas realizaciones, un vehículo líquido adecuado puede incluir un gel de aloe vera, ungüento o crema; un gel de ácido hialurónico, ungüento o crema; un aceite vegetal (tal como aceite de oliva o aceite de girasol); un triglicérido de cadena media; organogel de lecitina plurónica; una base transdérmica que comprende componentes liposómicos; solución salina normal; o una mezcla o combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el vehículo líquido puede ser un gel de aloe vera. En algunas realizaciones, el vehículo líquido puede incluir una mezcla o combinación de un gel de aloe vera y un gel de ácido hialurónico. En algunas realizaciones, el vehículo líquido puede ser aceite de girasol.

50 En algunas realizaciones, el vehículo líquido puede ser una base transdérmica que comprende un componente liposómico. Ejemplos de bases transdérmicas que comprenden componentes liposómicos son LIPODERM™, una familia de bases transdérmicas que están disponibles exclusivamente en Professional Compounding Centers of America (PCCA). LIPODERM™ es una alternativa elegante al organogel de lecitina plurónica tradicional (PLO) y contiene un componente liposómico patentado para aumentar la permeación de diversos principios farmacéuticos activos (PFA).

60 Los triglicéridos de cadena media son triglicéridos que incluyen una estructura de glicerol y varios ácidos grasos, donde dos o tres de los ácidos grasos tienen una cola alifática de 6 a 12 átomos de carbono.

Aparte de los cannabinoides, terpenos y flavonoides, que pueden ser considerados agentes activos, una formulación tópica proporcionada en el presente documento puede incluir uno o más agentes activos adicionales en algunas realizaciones. Generalmente se entiende que la expresión "agente activo" significa un principio farmacéutico activo.

65 Ejemplos de agentes activos incluyen extractos de hierbas activos, analgésicos, anestésicos locales, antiepilépticos, agentes antialérgicos, antibacterianos, antibióticos, agentes anti-quemaduras, agentes contra el cáncer, agentes

antidermatitis, antiedémicos, antihistamínicos, antihelmínticos, agentes antihiperqueratolíticos, agentes antiinflamatorios, antiirritantes, antimicrobianos, antimicóticos, agentes antiproliferativos, antioxidantes, antipruriginosos, agentes antipsoriásicos, agentes antirosácea, agentes antiseborreicos, antisépticos, agentes antiinflamatorios, agentes antivíricos, agentes antilevaduras, astringentes, agentes cardiovasculares tópicos, agentes quimioterapéuticos, corticoesteroides, ácidos dicarboxílicos, desinfectantes, fungicidas, hormonas, hidroxiácidos, inmunosupresores, agentes inmunorreguladores, insecticidas, repelentes de insectos, agentes queratolíticos, lactamas, metales, óxidos de metal, mitocidas, neuropéptidos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes oxidantes, pediculicidas, agentes de terapia fotodinámica, retinoides, restauradores, escabicidas, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas (por ejemplo, vitamina C) y derivados asociados, minerales, agentes cicatrizantes de heridas y eliminadores de verrugas.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento pueden comprender además uno o más de un agente antiinflamatorio, un agente para la cicatrización de heridas, un agente antioxidante y un agente antimicrobiano.

Las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento pueden comprender además al menos un excipiente que no interfiera con la eficacia o las actividades biológicas de los agentes activos y no sea tóxico para el sujeto al que se aplican las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento.

Los excipientes adecuados pueden incluir conservantes; agentes espesantes; tampones; agentes isotónicos; agentes hidratantes, solubilizantes y emulsionantes; agentes acidificantes; agentes alcalinizantes; agentes portadores; agentes quelantes; agentes formadores de complejos; disolventes; agentes suspensores o incrementadores de la viscosidad; aceites; potenciadores de la penetración; polímeros; agentes endurecedores; proteínas; hidratos de carbono; y agentes de carga.

Métodos de preparación

Un método de ejemplo para preparar formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento comprende decantar un vehículo líquido descrito en el presente documento en un vaso, tal como un recipiente; añadir uno o más flavonoides, uno o más cannabinoides y uno o más terpenos secuencialmente al vehículo líquido; y mezclar el uno o más flavonoides, uno o más cannabinoides y uno o más terpenos en el vehículo líquido, por ejemplo, agitando el vaso. El método puede llevarse a cabo en un ambiente estéril utilizando técnicas y equipos estériles. El método también se puede llevar a cabo en un ambiente oscuro (por ejemplo, cubriéndose el vaso con cinta oscura) para proteger las formulaciones tópicas de la luz.

También se puede preparar una formulación tópica proporcionada en el presente documento a partir de un kit proporcionado en el presente documento mezclando los materiales del kit siguiendo las instrucciones contenidas en el kit. Por ejemplo, se pueden premezclar uno o más flavonoides con un vehículo líquido y contenerlos en un recipiente en un kit, y se pueden añadir uno o más cannabinoides y uno o más terpenos por separado para constituir la formulación tópica siguiendo las instrucciones.

Apósitos para heridas

Hay muchos apósitos tópicos para heridas conocidos para su uso en el tratamiento de heridas u otras aberturas en un sitio objetivo fisiológico en un cuerpo humano o animal que exuda sangre u otros fluidos corporales. Por ejemplo, se puede seleccionar un apósito para heridas entre los apósitos para heridas descritos en Dhivya S. *et al.* Biomedicine (Taipei) 2015 Dec; 5(4):24-28.

En una realización divulgada en el presente documento, se puede usar un apósito para heridas o una secuencia seleccionada de apósitos para heridas durante o después de la aplicación de una formulación tópica a la herida tegumentaria. Un apósito para heridas adecuado puede incluir una capa de contacto con la herida. El apósito para heridas puede adoptar la forma de una gasa, un vendaje, una compresa, un apósito de espuma, un apósito de película, un parche o similares. En algunas realizaciones, la capa de contacto con la herida puede incluir un material o capa vendido bajo la marca comercial JELONET™ o PROFORE WCL™. JELONET™ es un apósito de tul gras de parafina estéril hecho de gasa de tejido abierto y tiene hilos entrelazados que minimizan el deshilachado cuando se corta el apósito para darle forma. PROFORE WCL™ es un apósito de 14 cm × 20 cm (5 1/2" × 8") hecho de rayón viscosa tejido.

En algunas realizaciones, un apósito para heridas descrito anteriormente se puede usar por separado de una formulación descrita en el presente documento. Por ejemplo, la formulación y el apósito para heridas se pueden aplicar secuencialmente a una herida tegumentaria. En algunas realizaciones, se puede usar un apósito para heridas descrito anteriormente de forma simultánea con una formulación descrita en el presente documento. Por ejemplo, la formulación se puede integrar con la capa de contacto en el apósito para heridas antes de su uso de modo que la formulación se pueda liberar de la capa de contacto a una velocidad adecuada después de que el apósito para heridas se aplique sobre una herida tegumentaria.

Métodos y usos

5 Las formulaciones tópicas y los apósitos para heridas proporcionados en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de una herida tegumentaria de un sujeto. Sin limitarse a ninguna teoría concreta, se espera que una formulación tópica como se describe en el presente documento pueda promover la cicatrización de heridas estimulando sinérgicamente el crecimiento del tejido de granulación y promoviendo la epitelización, a través de uno o más mecanismos epigenéticos, incluida la interacción con el sistema endocannabinoide.

10 El sistema endocannabinoide (SEC) está omnipresente en todo el cuerpo humano y recientemente se ha descubierto que tiene una representación significativa en todo el sistema tegumentario, tanto de las membranas cutáneas como de las membranas mucosas. El SEC está compuesto principalmente por receptores de cannabinoides (CB 1 y CB2), ligandos endógenos (AEA y 2-AG), vías biosintéticas (NAPE y DAGL) y vías de degradación (FAAH y MAGL). Tanto cannabinoides como no cannabinoides, tales como terpenos y flavonoides, son capaces de interacciones complejas directas e indirectas con el SEC del sistema tegumentario.

15 Los términos "tratar", "que trata", o "tratamiento de" se usan en el presente documento en su sentido amplio a menos que se indique específicamente lo contrario en el contexto particular, y los resultados de un tratamiento generalmente pueden incluir invertir, aliviar o inhibir el progreso de un trastorno o afección indicado, o uno o más síntomas del trastorno o afección.

20 Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "sujeto" significa un animal; por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano. Los mamíferos también incluyen animales de granja, animales para el deporte, animales de compañía, primates, caballos, perros, gatos, ratones y ratas.

25 En algunas realizaciones, un método para tratar una herida tegumentaria puede incluir instilar una formulación tópica proporcionada en el presente documento, por ejemplo, una solución o coloide, sobre una herida tegumentaria de un sujeto. La instilación puede realizarse mediante goteo, pulverización, difusión, dispersión, rociado o extensión de la formulación tópica. Se puede utilizar un aplicador para la instilación. Ejemplos de aplicadores incluyen un gotero, un nebulizador, una gasa impregnada, una jeringa y un bastoncillo de algodón. Después de la instilación, la formulación
30 tópica puede cubrir una o más áreas dentro de la herida tegumentaria o puede cubrir toda la herida tegumentaria (incluido el borde de la herida) o puede cubrir toda la herida tegumentaria así como un área adyacente a un borde de la herida tegumentaria (por ejemplo, la zona periférica a la herida).

35 En algunas realizaciones, un método para tratar una herida tegumentaria puede incluir instilar una formulación tópica proporcionada en el presente documento, por ejemplo, una solución o coloide, tanto sobre una herida tegumentaria de un sujeto como sobre un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria. El área periférica a la herida normalmente se limita al tegumento que rodea una herida abierta dentro de aproximadamente 4 cm del borde de la herida, pero puede extenderse más allá del límite de 4 cm dependiendo de la magnitud de los daños presentes. Por ejemplo, como pueden apreciar los expertos en la materia, el área periférica a la herida puede ser proporcional al
40 tamaño de la herida abierta y puede cubrir cualquier área de la piel que esté en riesgo de sufrir una mayor rotura. Se reconoce que los tejidos dentro del área periférica a la herida pueden presentar características fisiopatológicas tales como inflamación, edema, vasoconstricción, obstrucción linfática, tensiones de oxígeno reducidas y acidosis por quimiotaxis celular reducida ("atrapamiento de leucocitos"). Las formulaciones tópicas adecuadas para aplicaciones tanto en una herida tegumentaria de un sujeto como en un área periférica a la herida alrededor de la herida
45 tegumentaria pueden comprender tanto THC como CBD, que se forman en compuestos en PLO o liposomas. El tratamiento según el método de instilar una formulación tópica proporcionada en el presente documento tanto en una herida tegumentaria de un sujeto como en un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria puede promover la vasodilatación y/u oxigenación. Asimismo, se espera que el tratamiento del área periférica a la herida promueva el cierre y la cicatrización de la herida, así como que evite que los tejidos dentro del área periférica a la
50 herida se deterioren y agranden.

55 En algunas realizaciones, se puede aplicar un apósito para heridas o una secuencia seleccionada de apósitos para heridas sobre la herida tegumentaria después de instilar una formulación tópica proporcionada en el presente documento. El apósito para heridas puede comprender una capa de contacto con la herida que incluye un material o capa vendido bajo la marca comercial JELONET™ o PROFORE WCL™. El apósito para heridas puede ser un apósito de espuma o un apósito de película.

60 En algunas realizaciones, una formulación tópica divulgada en el presente documento puede aplicarse primero a un apósito para heridas y luego el apósito para heridas se aplica sobre una herida tegumentaria de un sujeto.

65 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento se usan para el tratamiento de una herida tegumentaria de un sujeto. Las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento pueden instilarse sobre la herida tegumentaria. La instilación puede realizarse mediante goteo, pulverización, difusión, dispersión, rociado o extensión de la formulación.

En algunas realizaciones, se usa un apósito para heridas o una secuencia seleccionada de apósitos para heridas para

su aplicación sobre la herida tegumentaria después de que una formulación tópica proporcionada en el presente documento se haya aplicado por primera vez a la herida tegumentaria. El apósito para heridas puede comprender una capa de contacto con la herida que incluye un material o capa vendido bajo la marca comercial JELONET™ o PROFORE WCL™. El apósito para heridas puede ser un apósito de espuma o un apósito de película.

5 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento se usan en combinación con terapias existentes para la cicatrización de heridas. Por ejemplo, las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento pueden instilarse en una herida tegumentaria de un sujeto durante la terapia de heridas con presión negativa (THPN). En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el
10 presente documento que comprende solución salina normal como vehículo líquido se administra a una herida tegumentaria a través de un apósito de espuma THPN. La formulación se puede eliminar junto con el exudado de la herida tegumentaria. Utilizando un recipiente PARA THPN, se puede instilar una formulación nueva sobre la herida tegumentaria y posteriormente eliminarla junto con el exudado de forma cíclica.

15 Sorprendentemente, el presente inventor ha descubierto que ciertas terapias combinadas pueden exhibir efectos sinérgicos. Por ejemplo, se ha descubierto que la combinación de las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento con la terapia de estimulación eléctrica (TEE) dio como resultado una mejor eficacia curativa. Sin limitarse a ninguna teoría concreta, se espera que, si bien los cannabinoides y los no cannabinoides comprendidos en las formulaciones tópicas proporcionadas en el presente documento se unan a receptores extracelulares en la
20 membrana de células intactas en una herida tegumentaria, la TEE promueve el proceso de "electroporación" (es decir, creación de aberturas dentro de las membranas celulares), permitiendo así que los cannabinoides y los no cannabinoides entren en las células e interactúen con los sitios de unión intracelular de los receptores de cannabinoides (se espera que tanto la unión extracelular como la intracelular continúen después de revertir la electroporación). En algunas realizaciones, se proporciona una terapia combinada que comprende aplicar una
25 formulación tópica proporcionada en el presente documento a una herida tegumentaria y luego aplicar un pulso eléctrico generado por un generador de estimulación eléctrica a la herida tegumentaria (por ejemplo, mediante electrodos unidos a la piel que rodea la herida).

30 La herida tegumentaria a tratar puede ser aguda. Como alternativa, la herida tegumentaria a tratar puede ser crónica, estancada, recalcitrante o una combinación de los mismos. Por ejemplo, la herida tegumentaria puede ser causada por una úlcera cutánea, una quemadura (quemadura por radioterapia, quemadura química, quemadura térmica o quemadura solar) o una abrasión traumática o un desgarramiento de la piel. Las posibles úlceras cutáneas incluyen úlceras diabéticas (por ejemplo, úlcera neuroisquémica del pie diabético o dermopatías diabéticas como *Necrobiosis Lipoidica Diabetorum*), úlcera por lesión por presión, úlcera arterial de la pierna, úlcera venosa de la pierna o úlcera arterial
35 (por ejemplo, úlcera arterial con isquemia crítica).

La herida tegumentaria puede ser yatrogénica (inducida por fármacos) o causada por una enfermedad de la piel o una afección sistémica. Por ejemplo, la enfermedad o afección de la piel puede ser cáncer de piel (neoplasias primarias y neoplasias metastásicas), Úlceras tegumentarias y erosiones causadas por microbios (por ejemplo, una bacteria, hongo, virus y micobacteria), pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, síndrome antifosfolípido, anemia drepanocítica, liquen simple crónico, enfermedad de Bowen, úlcera de Martorell, calcifilaxis, dermatitis alérgica, psoriasis, epidermólisis ampollosa, pénfigo, pénfigo ampollosa, enfermedad de Behcet, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, granulomatosis de Wegener o hidradenitis supurativa.

45 El sujeto en tratamiento puede ser un ser humano o un animal.

En algunas realizaciones, el tratamiento de una herida tegumentaria puede proporcionar analgesia concurrente o separada, efecto reductor del consumo de opioides, actividad antimicrobiana y mitigación del tejido cicatricial.

50 En algunas realizaciones, el tratamiento de una herida tegumentaria puede estimular el crecimiento del tejido de granulación. Por ejemplo, las pruebas han demostrado que al menos el 33 % de una herida tegumentaria se puede granular dentro de los 7 días posteriores a la instilación de una formulación tópica proporcionada en el presente documento o al menos el 66 % de una herida tegumentaria se puede granular dentro de los 14 días posteriores a la instilación de una formulación tópica como se divulga en el presente documento.

55 En algunas realizaciones, el tratamiento de una herida tegumentaria puede prevenir la formación de cicatrices (por ejemplo, queloides) y/o cerrar completamente la herida.

60 En una realización particular, una herida tegumentaria puede tratarse de la siguiente manera, con referencia a la figura 2.

La figura 2a ilustra una piel intacta, que comprende epidermis 201, dermis 202, tejido subcutáneo 203 y fascia superficial 204.

65 Como se ilustra en la figura 2b, en la etapa 1 del tratamiento, se evalúa la herida tegumentaria 205 para su tratamiento. A partir de la evaluación se prepara u obtiene una formulación inicial. La formulación inicial puede ser una formulación

como se describe en el presente documento con uno o más ajustes basados en la evaluación. Por ejemplo, si la herida a tratar se encuentra en fase inflamatoria, las concentraciones de cannabinoides, usando una combinación de THC y CBD como ejemplo, pueden ajustarse de la siguiente manera: de 2 mg/ml a 10 mg/ml de THC y de 5 mg/ml a 20 mg/ml de CBD.

5 En la fase 1, el lecho de la herida y opcionalmente su área periférica a la herida de la herida tegumentaria 205 también se preparan para el tratamiento. El lecho de la herida se puede preparar de cualquier manera adecuada o utilizando cualquier técnica adecuada. En Sibbald RG. *et al.* Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2013, volumen 17, número 4, suplementario. páginas S12-S22 se proporcionan ejemplos de técnicas de preparación de heridas.

10 En la fase 2, la formulación inicial 206 se instila directamente sobre el lecho de la herida y opcionalmente sobre su área periférica a la herida de la herida tegumentaria 205. Como se representa en la figura 2c, se aplica una capa de la formulación 206 sobre la superficie superior del tejido subcutáneo de la herida abierta, que forma el lecho de la herida, así como el área periférica a la herida. La aplicación de la formulación puede realizarse dependiendo de la forma de la formulación. Por ejemplo, si la formulación inicial es a base de aceite, la formulación se puede aplicar con gotas o rociando sobre el lecho de la herida. Si la formulación inicial es un gel, la formulación se puede extender sobre el lecho de la herida, por ejemplo con un aplicador con punta de algodón esterilizado.

15 En la fase 3 representada en la figura 2d, se aplica un apósito para heridas que incluye una capa de contacto con la herida 207 encima de la capa de formulación 206. Como puede apreciarse, en algunos casos, se puede aplicar una secuencia seleccionada de apósitos para heridas sobre el lecho de la herida que cubre la formulación aplicada. La capa de contacto con la herida puede ser JELONET o PROFORE WCL. La capa de contacto 207 puede incluir opcionalmente una formulación seleccionada como se describe en el presente documento, que está integrado con la capa de contacto de una manera tal que la formulación se puede liberar sobre el lecho de la herida tegumentaria 205 cuando la capa de contacto 207 está en contacto con el lecho de la herida.

20 En la fase 4 opcional representada en la figura 2e, un relleno de cavidad de herida 208, tal como alginato de calcio o hidrofibras, se puede utilizar para llenar el espacio encima del apósito para heridas si es necesario.

30 En la fase 5 opcional representada en la figura 2f, una capa absorbente 209, que puede incluir MESORB™ o espuma, o similar, se puede aplicar encima del apósito para heridas y, opcionalmente, el relleno de cavidades.

En la fase 6 opcional representada en la figura 2g, opcionalmente se puede realizar una terapia de compresión 210. La terapia de compresión puede ser una terapia de compresión elástica o inelástica.

35 La formulación se puede aplicar de una a cuatro veces al día durante un período de varios días a varias semanas.

La herida se vuelve a evaluar de vez en cuando durante el período de tratamiento y, dependiendo del desarrollo del proceso de cicatrización de la herida, se puede ajustar la formulación que se aplicará posteriormente a la herida.

40 Por ejemplo, cuando la herida tratada ha progresado a la fase proliferativa y continúa en la fase de remodelación, se puede preparar u obtener una formulación posterior, que puede tener una concentración reducida de cannabinoides y una mayor concentración de terpenos, especialmente terpenos que son agonistas de los receptores CB2. En algunas realizaciones, una formulación tópica proporcionada en el presente documento comprende beta-cariofileno y la concentración de beta-cariofileno puede ser de 30 mg/ml a 60 mg/ml cuando la formulación se usa durante la fase inflamatoria y puede aumentarse posteriormente de 50 mg/ml a 500 mg/ml cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida. La formulación posterior se puede aplicar directamente al lecho de la herida de una a cuatro veces al día durante un período, tal como desde unos pocos días hasta varias semanas. Esta formulación se puede utilizar durante las fases proliferativa y de remodelación hasta que la herida esté completamente curada.

50 En una realización distinta, el tratamiento con una formulación tópica descrita en el presente documento se puede aplicar en una o dos fases del proceso de cicatrización de la herida. Por ejemplo, un tratamiento puede comenzar en la fase proliferativa, en lugar de en la fase inflamatoria.

55 En general, el ajuste al contenido de la formulación tópica, o del apósito para heridas seleccionado, se puede seleccionar dependiendo de la naturaleza de la herida tegumentaria o a medida que la herida tegumentaria avanza a través de diferentes fases de cicatrización de la herida. Por ejemplo, una concentración más alta de un cannabinoide psicoactivo tal como THC en la formulación inicial puede ser beneficiosa para el tratamiento del dolor en la fase inflamatoria y/o puede ser deseable para heridas que tienen un nivel bajo de oxígeno. No obstante, después de la fase inflamatoria, la concentración del cannabinoide psicoactivo puede reducirse para evitar la inhibición de la diferenciación de queratinocitos. En otro ejemplo, se puede incluir beneficiosamente un terpeno que sea un agonista de los receptores CB2 en la(s) formulación(es) aplicada(s) a la herida después de que se haya completado la fase inflamatoria o la concentración de dicho terpeno en la(s) formulación(es) se puede aumentar durante la fase proliferativa y fases de remodelación, como tal, un terpeno puede promover la reepitelización y la remodelación.

65 Las formulaciones también pueden ajustarse dependiendo de la naturaleza de la herida y de una o más afecciones

del sujeto tratado.

En un ejemplo específico, una formulación tópica base puede incluir:

5 (a) 2,3 mg/ml de cannabidiol (CBD) y 1,0 mg/ml de tetrahidrocannabinol (THC);

(b) 81,5 mg/ml de beta-cariofileno y 28,4 mg/ml de linalool; y

(c) 16,7 mg/ml de diosmina micronizada y 16,7 mg/ml de quercetina micronizada.

10

Las formulaciones que se utilizarán en diferentes fases del tratamiento y la cicatrización de diferentes sujetos bajo tratamiento se pueden ajustar a partir de esta formulación base de la siguiente manera.

15

Si el sujeto en tratamiento tiene niveles significativos de linfedema venoso en los miembros inferiores, la concentración de diosmina se aumenta a de 10 mg/ml a 50 mg/ml.

20

Durante la fase inflamatoria de la cicatrización de heridas, la concentración de THC aumenta a de 2 mg/ml a 10 mg/ml, y la concentración de CBD aumenta a de 5 mg/ml a 20 mg/ml, ya que se espera que el dolor de la herida sea más intenso durante esta fase y el aumento de CBD y THC puede ayudar a reducir el dolor.

25

Durante las fases reepitelial y de remodelación, la concentración de THC se mantiene dentro del intervalo de 0 mg/ml a 5 mg/ml, la concentración de CBD se mantiene dentro del intervalo de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml y la concentración de betacariofileno se mantiene dentro del intervalo de 50 mg/ml a 500 mg/ml, que se espera que evite la inhibición de la diferenciación de queratinocitos y promueva la reepitelización y remodelación. Durante la fase de granulación, la concentración de quercetina se aumenta a de 10 mg/ml a 50 mg/ml, que se espera que tenga efectos tanto sobre VEGF como sobre TGF-beta.

30

La formulación base se puede ajustar aún más en algunas realizaciones. Por ejemplo, el linalol se puede sustituir por otro monoterpeno tal como alfa-bisabolol, timol, alfa-terpineol y genipina, o un triterpeno tal como astragalósido y asiaticósido. El THC puede sustituirse completamente por THCV. El THC, el CBD y el THCV pueden descarboxilarse o sustituirse por sus respectivos formatos de ácidos naturales no carboxilados.

Kits

35

En algunas realizaciones, se puede proporcionar un kit, que incluye un recipiente que contiene una formulación tópica como se divulga en el presente documento o varios recipientes que contienen materiales para preparar la formulación tópica. El kit también puede incluir instrucciones para tratar una herida tegumentaria usando la formulación tópica, incluida la dosis y cómo se puede aplicar o instilar la formulación en el lecho de la herida. Cuando el kit incluya recipientes separados y dependiendo del contenido de dichos recipientes, el kit también puede incluir instrucciones para preparar una formulación tópica o formulaciones con diferentes concentraciones de principios activos, de los materiales incluidos en el kit y opcionalmente otros materiales tales como un vehículo líquido u otros aditivos. El kit también puede incluir un vehículo líquido como se describe en otra parte del presente documento. El kit puede incluir además un aplicador para aplicar la formulación tópica al lecho de la herida y puede incluir instrucciones específicas sobre cómo usar el aplicador.

45

En una realización, se puede preparar u obtener una formulación tópica a partir de un kit que comprende (a) uno o más cannabinoides; (b) uno o más terpenos; (c) uno o más flavonoides; (d) un vehículo líquido seleccionado para la instilación de la formulación tópica sobre una herida tegumentaria; y (e) instrucciones, en donde al menos uno de (a), (b) y (c) no se mezcla con (d) en el kit y en donde las instrucciones comprenden información que permite que todos de (a), (b) y (c) se mezclen con (d) a concentraciones seleccionadas divulgadas en el presente documento. El kit puede incluir recipientes separados (véase, por ejemplo, el kit 601 representado en la figura 6 que comprende un primer recipiente 602 que comprende (a), un segundo recipiente 603 que comprende (b), un tercer recipiente 604 que comprende (c), un cuarto recipiente 605 que comprende (d) y un quinto recipiente 606 que comprende (e)) o instrucciones para proporcionar o preparar más de una formulación con diferentes concentraciones para uno o más de (a), (b) y (c).

55

60

En algunas realizaciones, un kit puede incluir un recipiente que contiene un instilado o una formulación proporcionada en el presente documento. La formulación puede estar en forma de aceite, gel, pasta o similar como se ha descrito anteriormente. El recipiente puede ser, por ejemplo, una botella de líquido o un tubo de pasta dependiendo de la forma física de la formulación. En otras realizaciones, un kit puede incluir una pluralidad de recipientes que contienen materiales para formar un instilado o una formulación proporcionada en el presente documento. El kit puede comprender además al menos una de las instrucciones para aplicar el instilado o formulación directamente al lecho de la herida y opcionalmente a un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria; instrucciones para el uso del instilado o formulación para tratar una herida tegumentaria según los métodos o usos proporcionados en el presente documento; e instrucciones para el uso de los materiales en la pluralidad de recipientes para preparar el instilado o formulación de acuerdo con los métodos de preparación proporcionados en el presente documento. Los

65

componentes opcionales de un kit pueden incluir uno o más aplicadores (tales como goteros, pulverizadores, hojas de gasa y aplicadores con punta de algodón) para aplicar el instilado o formulación sobre un lecho de herida abierto y un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria, y uno o más apósitos para heridas como se describe en el presente documento. El uno o más aplicadores pueden estar esterilizados y contenidos en un embalaje estéril sellado.

Realizaciones

En el presente documento también se divulgan las siguientes realizaciones opcionalmente combinadas como se divulga a continuación:

1. Una formulación tópica que comprende:

(a) de 0,1 mg/ml a 40 mg/ml de uno o más cannabinoides;

(b) de 25 mg/ml a 1000 mg/ml de uno o más terpenos; y

(c) de 10 mg/ml a 500 mg/ml de uno o más flavonoides.

2. La formulación tópica del párrafo 1, en donde uno o más cannabinoides comprenden cannabidiol.

3. La formulación tópica del párrafo 2, en donde el uno o más cannabinoides comprenden además al menos uno de cannabinol, cannabigerol, cannabicromeno y tetrahidrocannabivarina.

4. La formulación tópica del párrafo 2 o 3, en donde el uno o más cannabinoides comprenden además tetrahidrocannabinol.

5. La formulación tópica del párrafo 2 o 3, en donde el uno o más cannabinoides no comprenden tetrahidrocannabinol.

6. La formulación tópica del párrafo 1, en donde el uno o más cannabinoides no comprenden tetrahidrocannabinol.

7. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 6, en donde el uno o más terpenos comprenden beta-cariofileno.

8. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 7, en donde el uno o más terpenos comprenden beta-cariofileno y un monoterpeneo tal como linalol, timol, alfa-bisabolol, alfa-terpineol y genipina o un triterpeneo tal como astragalósido y asiaticósido.

9. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 8, en donde el uno o más flavonoides comprenden quercetina.

10. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 8, en donde el uno o más flavonoides comprenden al menos uno de diosmina, quercetina y hesperidina, o comprenden al menos uno de kaempferol, apigenina y quercetina, o comprenden kaempferol, apigenina, diosmina, hesperidina y quercetina.

11. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 10, en donde el uno o más cannabinoides, terpenos o flavonoides se extraen de plantas o células huésped genéticamente modificadas, o son sintéticos.

12. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 11, que comprende de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml de cannabidiol y de 0 mg/ml a 5 mg/ml de tetrahidrocannabinol.

13. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 11, que comprende de 5 mg/ml a 20 mg/ml de cannabidiol y de 2 mg/ml a 10 mg/ml de tetrahidrocannabinol.

14. La formulación tópica del párrafo 12 o 13, en donde el tetrahidrocannabinol se reemplaza por tetrahidrocannabivarina.

15. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 14, que comprende de 50 mg/ml a 500 mg/ml del uno o más terpenos.

16. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 15, que comprende de 20 mg/ml a 200 mg/ml del uno o más flavonoides.

17. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 14, que comprende de 30 mg/ml a 60 mg/ml de beta-cariofileno y de 10 mg/ml a 30 mg/ml de linalol.

18. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 14, que comprende de 50 mg/ml a 500 mg/ml de beta-cariofileno y de 10 mg/ml a 150 mg/ml de linalol.
- 5 19. La formulación tópica del párrafo 17 o 18, en donde el linalol se reemplaza con un monoterpeno tal como linalool, timol, alfa-bisabolol, alfa-terpineol y genipina o un triterpeno tal como astragalósido y asiaticósido.
20. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 19, que comprende de 10 mg/ml a 50 mg/ml de diosmina y de 10 mg/ml a 50 mg/ml de quercetina.
- 10 21. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 20, en donde el uno o más flavonoides están micronizados.
22. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 21, en donde el uno o más flavonoides están en forma de polvos secos.
- 15 23. La formulación tópica del párrafo 1, que comprende (a) de 10 mg/ml a 20 mg/ml de cannabidiol y al menos uno de cannabinol, cannabigerol, cannabicromeno y tetrahidrocannabivarina; (b) de 0,1 mg/ml a 0,2 mg/ml de al menos uno de linalol, timol, alfa-bisabolol y mirceno; y (c) de 100 mg/ml a 200 mg/ml de al menos uno de kaempferol, apigenina, diosmina, hesperidina y quercetina.
- 20 24. La formulación tópica del párrafo 1, que comprende (a) de 5 mg/ml a 30 mg/ml de cannabidiol y de 2 mg/ml a 10 mg/ml de tetrahidrocannabinol o tetrahidrocannabivarina; (b) de 30 mg/ml a 60 mg/ml de betacariofileno y de 10 mg/ml a 30 mg/ml de linalol; y (c) de 10 mg/ml a 30 mg/ml de diosmina y de 10 mg/ml a 30 mg/ml de quercetina.
- 25 25. La formulación tópica del párrafo 1, que comprende (a) de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml de cannabidiol y de 0 mg/ml a 5 mg/ml de tetrahidrocannabinol o tetrahidrocannabivarina; (b) de 50 mg/ml a 500 mg/ml de betacariofileno y de 10 mg/ml a 150 mg/ml de linalol; y (c) de 0 mg/ml a 50 mg/ml de diosmina y de 10 mg/ml a 50 mg/ml de quercetina.
- 30 26. La formulación tópica del párrafo 1, que comprende (a) 2,3 mg/ml de cannabidiol y 1,0 mg/ml de tetrahidrocannabinol; (b) 81,5 mg/ml de beta-cariofileno y 28,4 mg/ml de linalol; y (c) 16,7 mg/ml de diosmina micronizada y 16,7 mg/ml de quercetina micronizada.
- 35 27. La formulación tópica del párrafo 1, que comprende (a) 2,6 mg/ml de cannabidiol; (b) 118 mg/ml de betacariofileno; (c) 19,6 mg/ml de diosmina micronizada, 21,7 mg/ml de quercetina micronizada y 2,2 mg/ml de hesperidina; y (d) gel de aloe vera y gel de ácido hialurónico.
- 40 28. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 27, que está en forma de solución, loción, crema, pomada, gel, emulsión, liposoma, espuma, polvos, hoja de gasa impregnada, tul, vapor o pasta para aplicación a una herida cutánea; o en forma de pulverizador aerosolizado para aplicación nasal u oral a una herida cutánea; o en forma de supositorio para aplicación rectal o vaginal sobre una herida cutánea.
- 45 29. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 27, que es una solución o coloide.
- 50 30. La formulación tópica del párrafo 29, que comprende además un vehículo líquido seleccionado para la instilación de la solución o coloide sobre una herida tegumentaria.
- 55 31. La formulación tópica del párrafo 30, en donde el vehículo líquido comprende un gel de aloe vera, un gel de ácido hialurónico, un aceite vegetal, un triglicérido de cadena media, organogel de lecitina plurónica, una base transdérmica que comprende un componente liposómico o solución salina normal.
- 60 32. La formulación tópica del párrafo 31, en donde el aceite vegetal es aceite de oliva o aceite de girasol.
- 65 33. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 30 a 32, en donde el vehículo líquido es aceite de girasol.
34. La formulación tópica del párrafo 30 o 31, en donde el vehículo líquido es un organogel de lecitina plurónica o una base transdérmica que comprende un componente liposómico.
35. La formulación tópica del párrafo 34, que está en forma de crema.
36. La formulación tópica del párrafo 30 o 31, en donde el vehículo líquido comprende el gel de aloe vera.
37. La formulación tópica del párrafo 30 o 31, en donde el vehículo líquido comprende el gel de aloe vera y el gel de ácido hialurónico.

38. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 37, que comprende además uno o más agentes activos adicionales.
- 5 39. La formulación tópica del párrafo 38, en donde el uno o más agentes activos comprenden al menos uno de un agente antiinflamatorio, un agente para la cicatrización de heridas, un agente antioxidante y un agente antimicrobiano.
40. La formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 39, que además comprende un excipiente.
- 10 41. Un apósito para heridas que comprende una capa de contacto con la herida y la formulación tópica de una cualquiera de los párrafos 1 a 40 integrada con la capa de contacto.
42. El apósito para heridas del párrafo 41, en donde la capa de contacto con la herida comprende un apósito de gasa de parafina o un apósito hecho de rayón viscosa tejido.
- 15 43. El apósito para heridas del párrafo 41 o 42, que es un apósito de espuma.
44. El apósito para heridas del párrafo 41 o 42, que es un apósito de película.
- 20 45. Un método que comprende instilar la formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 40 en una herida tegumentaria de un sujeto.
46. El método del párrafo 45, en donde la etapa de instilar cubre una porción de la herida tegumentaria.
- 25 47. El método del párrafo 45, en donde la etapa de instilar cubre toda la herida tegumentaria.
48. El método del párrafo 45, en donde la etapa de instilación cubre toda la herida tegumentaria y un área adyacente a un borde de la herida tegumentaria.
- 30 49. El método del párrafo 48, en donde el área adyacente al borde de la herida tegumentaria es un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria.
50. Un método que comprende instilar la formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 40 en una herida tegumentaria de un sujeto y un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria.
- 35 51. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 50, en donde la instilación comprende goteo, pulverización, difusión, dispersión, rociado o extensión de la formulación.
- 40 52. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 51, que comprende además aplicar un apósito para heridas que comprende una capa de contacto con la herida sobre la herida tegumentaria después de la instilación de la formulación tópica.
- 45 53. El método del párrafo 52, en donde la capa de contacto con la herida comprende un apósito de gasa de parafina o un apósito hecho de rayón viscosa tejido.
54. El método del párrafo 52 o 53, en donde el apósito para heridas es un apósito de espuma.
55. El método del párrafo 52 o 53 en donde el apósito para heridas es un apósito de película.
- 50 56. Un método que comprende aplicar el apósito para heridas de uno cualquiera de los párrafos 41 a 44 sobre una herida tegumentaria y, opcionalmente, un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria, de un sujeto.
- 55 57. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 56, en donde la herida tegumentaria es aguda o crónica, estancada, recalcitrante o una combinación de los mismos.
- 60 58. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 57, en donde la herida tegumentaria es causada por una úlcera cutánea, una quemadura, una abrasión traumática o un desgarro de la piel.
- 65 59. El método del párrafo 58, en donde la úlcera cutánea es una úlcera diabética, úlcera de por presión, una úlcera arterial en la pierna, una úlcera venosa en la pierna o una úlcera arterial.
60. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 59, en donde la herida tegumentaria es causada por una enfermedad o afección de la piel.
- 65 61. El método del párrafo 60, en donde la enfermedad o afección de la piel es cáncer de piel (neoplasias primarias

- y neoplasias metastásicas), Úlceras tegumentarias y erosiones causadas por microbios (por ejemplo, una bacteria, hongo, virus y micobacteria), pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, síndrome antifosfolípido, anemia drepanocítica, liquen simple crónico, enfermedad de Bowen, úlcera de Martorell, calcifilaxis, dermatitis alérgica, psoriasis, epidermólisis ampollosa, pénfigo, pénfigo ampoloso, enfermedad de Behcet, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, granulomatosis de Wegener o hidradenitis supurativa.
- 5 62. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 61, en donde el sujeto es un ser humano.
- 10 63. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 61, en donde el sujeto es un animal.
64. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 63, que tiene un efecto analgésico, antiinflamatorio, antimicrobiano o antipruriginoso.
- 15 65. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 64, que tiene un efecto reductor del consumo de opioides.
66. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 65, que estimula el crecimiento del tejido de granulación.
- 20 67. El método del párrafo 66, en donde al menos el 33 % de la herida tegumentaria se granula en 7 días.
68. El método del párrafo 66, en donde al menos el 66 % de la herida tegumentaria se granula en 14 días.
- 25 69. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 68, en donde la formulación tópica es eficaz para reducir la formación de cicatrices.
70. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 69, que comprende además ajustar la formulación tópica dependiendo de la naturaleza de la herida tegumentaria o a medida que la herida tegumentaria avanza a través de diferentes fases de cicatrización de la herida.
- 30 71. El método del párrafo 70, en donde ajustar la formulación tópica comprende reducir las concentraciones del uno o más cannabinoides en la formulación tópica, cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.
- 35 72. El método del párrafo 71, en donde cuando la formulación tópica comprende cannabidiol y tetrahidrocannabinol, la concentración de cannabidiol es de 5 mg/ml a 20 mg/ml antes del ajuste y se reduce de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida y la concentración de tetrahidrocannabinol es de 2 mg/ml a 10 mg/ml antes del ajuste y se reduce de 0 mg/ml a 5 mg/ml cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.
- 40 73. El método del párrafo 70, en donde ajustar la formulación tópica comprende aumentar las concentraciones de uno o más terpenos en la formulación tópica, cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.
- 45 74. El método del párrafo 73, en donde cuando la formulación tópica comprende beta-cariofileno, la concentración de betacariofileno es de 30 mg/ml a 60 mg/ml antes del ajuste y aumenta a 50 mg/ml a 500 mg/ml cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.
- 50 75. El método del párrafo 70, en donde ajustar la formulación comprende aumentar las concentraciones del uno o más flavonoides en la formulación tópica, cuando la cicatrización de la herida se encuentra en la fase de granulación.
76. El método del párrafo 75, en donde la formulación tópica comprende de 10 mg/ml a 50 mg/ml de quercetina cuando la cicatrización de la herida está en la fase de granulación.
- 55 77. El método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 76, que comprende además tratar la herida tegumentaria con una terapia adicional para la cicatrización de heridas.
78. El método del párrafo 77, en donde la terapia adicional es terapia de heridas con presión negativa.
- 60 79. El método del párrafo 77, en donde la terapia adicional es terapia de estimulación eléctrica.
80. Uso de la formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 40 para el tratamiento de una herida tegumentaria de un sujeto.
- 65 81. El uso del párrafo 80, en donde la solución es para instilación sobre la herida tegumentaria y opcionalmente en un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria.

82. El uso del párrafo 81, en donde la instilación comprende goteo, pulverización, difusión, dispersión, rociado o extensión de la formulación tópica sobre la herida tegumentaria.
- 5 83. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 82, que comprende además el uso de un apósito para heridas que comprende una capa de contacto con la herida, en donde el apósito para heridas es para aplicación sobre la herida tegumentaria después de la formulación tópica.
- 10 84. El uso del párrafo 83, en donde la capa de contacto con la herida comprende un apósito de gasa de parafina o un apósito hecho de rayón viscosa tejido.
85. El uso del párrafo 83 u 84, en donde el material del apósito para heridas es un apósito de espuma.
- 15 86. El uso del párrafo 83 u 84, en donde el material del apósito para heridas es un apósito de película.
87. Uso del apósito para heridas de uno cualquiera de los párrafos 41 a 44 para el tratamiento de una herida tegumentaria de un sujeto.
- 20 88. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 87, en donde la herida tegumentaria es aguda o crónica, estancada, recalcitrante o una combinación de las mismas.
89. El uso del párrafo 88, en donde la herida tegumentaria es causada por una úlcera cutánea, una quemadura, una abrasión traumática o un desgarro de la piel.
- 25 90. El uso del párrafo 89, en donde la úlcera cutánea es una úlcera diabética, una úlcera por lesión por presión, una úlcera arterial en la pierna, una úlcera venosa en la pierna o una úlcera arterial.
- 30 91. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 90, en donde la herida tegumentaria es causada por una enfermedad o afección de la piel.
- 35 92. El uso del párrafo 91, en donde la enfermedad o afección de la piel es cáncer de piel (neoplasias primarias y neoplasias metastásicas), Úlceras tegumentarias y erosiones causadas por microbios (por ejemplo, una bacteria, hongo, virus y micobacteria), pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia, crioibrinogenemia, síndrome antifosfolípido, anemia drepanocítica, liquen simple crónico, enfermedad de Bowen, úlcera de Martorell, calcifilaxis, dermatitis alérgica, psoriasis, epidermólisis ampollosa, pénfigo, pénfigo ampoloso, enfermedad de Behcet, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, granulomatosis de Wegener o hidradenitis supurativa.
- 40 93. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 92, en donde el sujeto es un ser humano.
94. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 92, en donde el sujeto es un animal.
- 45 95. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 94, que tiene un efecto analgésico, antiinflamatorio, antimicrobiano o antipruriginoso.
96. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 95, que tiene un efecto reductor del consumo de opioides.
97. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 96, que estimula el crecimiento del tejido de granulación.
- 50 98. El uso del párrafo 97, en donde al menos el 33 % de la herida tegumentaria se granula en un plazo de 7 días.
99. El uso del párrafo 97, en donde al menos el 66 % de la herida tegumentaria se granula en 14 días.
- 55 100. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 99, lo que previene la formación de cicatrices.
101. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 100, que promueve la vasodilatación y/u la oxigenación.
- 60 102. El uso de una cualquiera de los párrafos 80 a 101, que comprende ajustar la formulación tópica dependiendo de la naturaleza de la herida tegumentaria o a medida que la herida tegumentaria avanza a través de diferentes fases de cicatrización de la herida.
- 65 103. El uso del párrafo 102, en donde ajustar la formulación tópica comprende reducir las concentraciones del uno o más cannabinoides en la formulación tópica, cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.
104. El uso del párrafo 103, en donde cuando la formulación tópica comprende cannabidiol y tetrahidrocannabinol,

la concentración de cannabidiol es de 5 mg/ml a 20 mg/ml antes del ajuste y se reduce de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida y la concentración de tetrahidrocannabinol es de 2 mg/ml a 10 mg/ml antes del ajuste y se reduce de 0 mg/ml a 5 mg/ml cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.

5 105. El uso del párrafo 102, en donde ajustar la formulación tópica comprende aumentar las concentraciones de uno o más terpenos en la formulación tópica, cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.

10 106. El uso del párrafo 105, en donde cuando la formulación tópica comprende beta-cariofileno, la concentración de betacariofileno es de 30 mg/ml a 60 mg/ml antes del ajuste y aumenta a 50 mg/ml a 500 mg/ml cuando se completa la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida.

15 107. El uso del párrafo 102, en donde ajustar la formulación comprende aumentar las concentraciones del uno o más flavonoides en la formulación tópica, cuando la cicatrización de la herida se encuentra en la fase de granulación.

20 108. El uso del párrafo 107, en donde la formulación tópica comprende de 10 mg/ml a 50 mg/ml de quercetina cuando la cicatrización de la herida está en la fase de granulación.

109. El uso de uno cualquiera de los párrafos 90 a 108, que comprende además una terapia adicional para la cicatrización de heridas.

25 110. El uso del párrafo 109, en donde la terapia adicional es terapia de heridas con presión negativa.

111. El uso del párrafo 109, en donde la terapia adicional es terapia de estimulación eléctrica.

30 112. Un kit que comprende: un recipiente que contiene la formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 40 o una pluralidad de recipientes que contienen materiales para formar la formulación tópica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 40.

113. El kit del párrafo 112, que comprende además instrucciones para aplicar la formulación tópica directamente a una herida tegumentaria y opcionalmente a un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria.

35 114. El kit del párrafo 112 o 113, que comprende además instrucciones para el uso de la formulación tópica para tratar una herida tegumentaria según el método de uno cualquiera de los párrafos 45 a 75.

115. El kit de uno cualquiera de los párrafos 112 a 114, que comprende además instrucciones para el uso de los materiales en la pluralidad de recipientes para preparar la formulación tópica.

40 116. El kit de uno cualquiera de los párrafos 112 a 115, que comprende además uno o más aplicadores para aplicar la formulación tópica sobre el lecho de una herida.

45 117. El kit de uno cualquiera de los párrafos 112 a 116, que comprende además uno o más apósitos para heridas de uno cualquiera de los párrafos 41 a 44.

118. Un método que comprende instilar una formulación tópica que comprende cannabidiol y un vehículo líquido sobre una herida tegumentaria, y opcionalmente el área periférica a la herida de la herida tegumentaria, de un sujeto.

50 119. El método del párrafo 118, en donde la formulación tópica consiste en cannabidiol y el vehículo líquido.

120. El método del párrafo 118 o 119, en donde la formulación tópica se instila sobre una herida tegumentaria.

55 121. El método de uno cualquiera de los párrafos 118 a 120, en donde el vehículo líquido comprende un gel de aloe vera, un gel de ácido hialurónico, un aceite vegetal, un triglicérido de cadena media, organogel de lecitina plurónica o una base transdérmica que comprende un componente liposómico.

60 122. El método del párrafo 121, en donde el vehículo líquido comprende un gel de aloe vera o un gel de ácido hialurónico.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de una formulación tópica de cannabinoides, terpenos y flavonoides

65 La formulación se preparó en alícuotas de 30 ml utilizando una técnica estéril. En un recipiente estéril se decantaron

10 ml de gel de aloe vera (adquirido con el nombre comercial "Aloe Gel" de Realaloe Canada, Columbia Británica, Canadá) y 10 ml de gel de ácido hialurónico (que contiene 8 mg/ml de ácido hialurónico; adquirido bajo el nombre comercial "PRO HA + C" de Naka Professional, Toronto, Canada M9W 5S2). Las formas en polvo seco de diosmina (adquirida con el nombre comercial "Diovasc" de Xymogen Inc, 32819 EE. UU.) y quercetina (adquirida con el nombre comercial "Quercetin Capsules" de Alpha Science Laboratories, Toronto, Canadá), equivalente a 500 mg de cada uno, se añadieron después a la mezcla de gel. A continuación, se añadieron 1,5 ml de aceite de THC (que contienen 20 mg/ml de THC; adquirido con el nombre comercial "Red Cannabis Oil" de Tweed Inc, Smiths Falls, Ontario, Canadá) y 3,5 ml de aceite de CBD (que contiene 20 mg/ml de CBD; adquirido bajo el nombre comercial "Yellow Cannabis Oil" de Tweed Inc, Smiths Falls, Ontario, Canadá). Finalmente, se añadieron 3 ml de betacarofileno (que contienen 814,5 mg/ml de betacarofileno; adquirido en True Terpenes Inc, 2416 N Hayden Island Drive, Portland, Oregón, EE.UU., 97217) y 1 ml de linalol (que contiene 852,9 mg/ml de linalool; adquirido en True Terpenes Inc, 2416 N Hayden Island Drive, Portland, Oregón, EE.UU., 97217). Luego se cerró el recipiente de mezcla y se agitó durante 30 segundos. El recipiente de mezcla se cubrió con cinta adhesiva oscura para protegerlo de la luz. La formulación preparada contenía a) 2,3 mg/ml de cannabidiol y 1,0 mg/ml de tetrahidrocannabinol; (b) 81,5 mg/ml de betacarofileno y 28,4 mg/ml de linalool; y (c) 16,7 mg/ml de diosmina micronizada y 16,7 mg/ml de quercetina micronizada.

Ejemplo 2: Informe de caso de formulación tópica de cannabinoides, terpenos y flavonoides en la cicatrización de heridas

Este ejemplo demostró la eficacia de la formulación tópica preparada en el Ejemplo 1, que se instiló tópicamente en los lechos de heridas crónicas y recalitrantes. Se descubrió que el tratamiento promueve la cicatrización de heridas crónicamente recalitrantes.

Una mezcla compuesta de cannabinoides, terpenoides y flavonoides se instiló tópicamente en el lecho de la herida de una mujer de 85 años con una gran herida crónica en la pierna derecha desde 2013. Este paciente también padecía ICC, fibrilación auricular y osteoartritis. La herida presentaba signos clínicos de pioderma gangrenoso idiopático, identificado con características histopatológicas e inmunofluorescentes. El paciente rechazó las medicinas tradicionales tales como prednisona, imuran, ciclosporina e inflixamab.

El tratamiento se inició a partir del 1 de noviembre de 2017. La herida altamente heterogénea ha experimentado una granulación rápida y un posterior crecimiento del epitelio dentro del área necrótica original, y una reducción significativa del área de la herida en el transcurso de 90 días. Además de la granulación de heridas, el paciente también informó que experimentó una reducción del dolor y la exudación relacionados con la herida.

Durante el tratamiento del paciente, se tomaron fotografías en color de la herida de forma rutinaria en la residencia del paciente. Como alternativa, la longitud más larga y la anchura más ancha de la herida se registraron manualmente.

Durante el periodo del 1 de noviembre de 2017 al 30 de enero de 2018 (total: 90 días), se analizaron 35 visitas al paciente (frecuencia promedio: 2,6 días/visita). 119 imágenes (promedio: 3,4 imágenes/visita). Se tomaron múltiples imágenes en cada visita debido a la gran extensión de la superficie de la herida que no podía caber en el campo de visión (FOV) de una cámara.

Los límites de la herida se contornearon manualmente en cada imagen. El área de la herida se extrajo del contorno utilizando una máscara de área poligonal definida por los puntos del contorno. Esta área se define como la región de interés (ROI). Se realizó en la imagen una transformación del espacio de color del espacio Rojo-Verde-Azul (RGB) al espacio Valor de Tono-Saturación (HSV). El espacio HSV (u otros enfoques similares) se usa comúnmente para realizar la segmentación de diferentes objetos, incluyendo la piel, debido a su contraste mucho mayor entre objetos semánticamente diferentes. El valor del espacio de tono se representa comúnmente mediante un valor adimensional de 0 a 360 y se ajusta. 0 y 360 representan el color rojo, mientras que el verde está en 120 y el azul en 240. Dado que el color de interés se encuentra alrededor de la longitud de onda roja, se tomó un período diferente en el espacio de tono de -180 a 180. Como resultado, 0, 120 todavía eran rojo y verde respectivamente, pero el azul se desplaza un período a $(240-360)=-120$, y lo más importante, todos los píxeles de color rojo estarían uno al lado del otro para el análisis del histograma, permitiendo una agrupación mucho más conveniente. Finalmente, el intervalo $(-180,180)$ está normalizado a $(-0,5,0,5)$ para la interoperabilidad entre diferentes plataformas de software que pueden elegir un rango diferente para el espacio de tono (por ejemplo, algunos pueden optar por dejar que el tono oscile de 0 a 255 para encajar dentro de un rango tradicional de 8- estructura de datos de bits). Todos los píxeles del canal de tono dentro del ROI se contaron en un histograma. Se aplicaron umbrales empíricos para clasificar los píxeles dentro de la herida como "necrosis", "granulación", "epitelio", y "sin etiqueta".

Asumiendo las áreas de necrosis, la granulación y el epitelio serían bastante contiguos, se realizaron operaciones morfológicas para mejorar la precisión de la clasificación. Primero, se aplicó un elemento estructurante de erosión de imagen de tamaño apropiado para eliminar pequeñas regiones mal clasificadas. A continuación, se aplica un filtro de dilatación utilizando el mismo elemento estructurante para recuperar el tamaño correcto de las áreas clasificadas.

Para la visualización, se aplicó un pequeño elemento estructurante de dilatación en cada zona, seguido de una resta del área. Esta serie de operaciones permite dibujar el contorno exterior del área clasificada. Las áreas de diferentes

clasificaciones fueron delineadas por diferentes colores de contorno.

Finalmente, el porcentaje de cada tipo de clasificación de píxeles dentro de la herida se calculó para interpretarse como el porcentaje de área dentro de la herida siendo el tipo de tejido etiquetado:

$$5 \quad \% \text{ de granulación} = \frac{\text{número de píxeles de "granulación"}}{\text{número total de píxeles en la herida}}$$

$$\% \text{ epitelial} = \frac{\text{número de píxeles "epiteliales"}}{\text{número total de píxeles en la herida}}$$

10 Todo el proceso de análisis se implementó en el lenguaje de programación Python utilizando la biblioteca de visión por computadora OpenCV.

Además de los datos del análisis de imágenes, una estimación del límite superior del área de la herida se obtiene mediante la longitud más ancha y la longitud más larga medidas: *área de la herida = longitud más larga × anchura más ancha*.

El análisis estadístico se realizó en Python (versión 3.6.2, SciPy versión 0.19.1) y MATLAB (versión R2016a).

20 En las figuras 3a-c se muestran imágenes representativas de los días 15, 41 y 87 y su análisis. La imagen superior izquierda de cada figura fue tomada con el área clasificada contorneada (gris oscuro: granulación, blanco: tejido epitelial). La imagen superior derecha de cada figura muestra el canal de tono (el área encerrada dentro de la línea continua) calculado a partir de cada imagen. El gráfico inferior de cada figura muestra el histograma del valor del tono dentro del área de la herida. Tenga en cuenta que el pico se vuelve significativamente más alto y más estrecho desde el día 15 al 41 debido al mayor porcentaje de tejido de granulación, y el pico se vuelve ligeramente más ancho el día 25 87 debido a la creciente cantidad de tejido epitelial. La cicatrización de heridas se puede distinguir en dos fases distintas: la primera fase antes del día 30, cuando el tejido comenzó una granulación rápida antes del día 30, y la segunda fase después del día 30, cuando el proceso de granulación se ha saturado cerca del 100 % y comienza el crecimiento del epitelio. Esta división se puede observar claramente en las estadísticas resumidas que se muestran en la figura 4.

30 Como se ha analizado en la sección de Antecedentes, la fase inicial de granulación se caracteriza por el estrechamiento del pico del histograma y el aumento de la magnitud del pico. En la segunda fase de cicatrización, donde la granulación se satura y el epitelio comienza a formarse, el histograma crece gradualmente hacia la región amarilla con una magnitud disminuida del pico, representando tejido de granulación que se convierte en tejido epitelial.

35 La tendencia del tamaño de la herida y la proporción de tejido de granulación y epitelio se muestra en las figuras 5a-c y la figura 4 respectivamente. En las figuras 5a-c, en cada figura se muestra una línea de regresión lineal de todos los puntos de datos representados por "X" como una línea de puntos. La ecuación de la línea de regresión lineal de la figura 5a es $y = -0,106x + 19,6$ con un coeficiente de determinación (R^2) de 0,774; la ecuación de la línea de regresión lineal de la figura 5b es $y = -0,059x + 9,6$ con un coeficiente de determinación (R^2) de 0,930; y la ecuación de la línea de regresión lineal de la figura 5c es $y = -1,545x + 175,8$ con un coeficiente de determinación (R^2) de 0,903.

45 Es importante señalar que los dos índices miden cantidades diferentes: mientras que el tamaño total de la herida se considera en las figuras 5a-c, la composición dentro de la herida se considera en la figura 4. Esta diferencia se manifiesta en la fuerte tendencia lineal decreciente en la FIG. 5c donde el producto del largo y el ancho tiene $R^2 = 0,903$. En comparación, la figura 4 muestra una granulación inicial rápida y un crecimiento del epitelio y una saturación del crecimiento después de unos días. Esto sugiere que es mejor observar estas dos métricas en conjunto para comprender completamente el proceso de cicatrización de una herida.

50 Los espectaculares resultados de cicatrización de heridas observados en este caso sugieren la aparición de un efecto potenciado y sinérgico entre los cannabinoides, terpenoides y flavonoides.

Ejemplo 3: Una serie de ensayos N=1

55 Se trató una serie de ensayos n=1 en una cohorte de heridas recalcitrantes estancadas, compuesta por casos con una cronicidad promedio de más de 2 años con formulaciones tópicas de la presente invención. Las formulaciones tópicas se aplicaron directamente sobre los lechos de las heridas y, en algunos casos, hasta los lechos de la herida y las áreas de la periferia de la herida. Todos los casos recibieron previamente todos los tratamientos de medicina basada en la evidencia disponibles que cumplían con las mejores prácticas locales y los principios de preparación del lecho de la herida. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para ser sometidos a la terapia experimental.

La información de reclutamiento de pacientes se resume a continuación:

- 65
- "Heridas complejas" que afectan a "pacientes complejos"
 - 29 pacientes con 40 heridas recalcitrantes

- Diagnóstico de heridas:
 - Úlceras venosas en las piernas
 - Úlceras arteriales en las piernas
 - 5 ◦ Pioderma gangrenoso
 - Calcifilaxis no urémica
 - Úlceras del pie diabético
 - Úlceras por presión
 - 10 ◦ Síndrome antifosfolípidos
 - Heridas posquirúrgicas
 - Anemias drepanocíticas

- Duración de la herida: más de 6 meses (Intervalo de 6 meses a 11 años)
 - 15 ◦ 27 pacientes con heridas que afectan a las membranas cutáneas
 - 2 pacientes con heridas que afectan a las membranas mucosas
 - Sexo:
 - 20 ▪ 23/29 mujeres
 - 6/29 varones

 - Edad:
 - 25 ▪ Promedio = 71,6 años
 - Intervalo: 29 a 90

 - Estado funcional: (*Las personas completamente sanas obtienen una puntuación de 100 %*)
 - 30 ▪ Promedio = 68,3 %
 - Intervalo: del 10 % al 90 %

 - Índice de comorbilidad de Charlson: (*Las personas completamente sanas puntúan 0*)
 - 35 ▪ Promedio = 4,79
 - Intervalo: de 1 a 11.

Las formulaciones tópicas utilizadas para el tratamiento se identifican en la siguiente tabla.

FÓRMULA	Gel de aloe vera	Gel de ácido hialurónico	Base liposómica	Organogel de lecitina pluronica	Solución salina normal	Quercetina	Diosmina	Hesperidina	Kaempferol	Apigenina	CDB	THC	Betacaroflieno	Linolool
F1-2	10 ml	10 ml				500 mg					10 mg		3 ml	
F3	10 ml	10 ml				500 mg					7.5 mg	5 mg	3 ml	
F4	10 ml	10 ml				500 mg					30 mg	20 mg	3 ml	
F5	10 ml	10 ml				500 mg			500 mg	500 mg	10 mg		3 ml	
F6	20 ml					1.000 mg					50 mg		10 ml	
F7	10 ml	10 ml				500 mg	450 mg	50 mg			7.5 mg	5 mg	2 ml	2 ml
F8	10 ml	10 ml				500 mg	450 mg	50 mg			55 mg	10 mg	3 ml	3 ml
F9	10 ml	10 ml				500 mg	450 mg	50 mg	500 mg	500 mg	55 mg	10 mg	3 ml	3 ml
F10	10 ml	10 ml				500 mg	450 mg	50 mg			60 mg			3 ml
F11	10 ml	10 ml				500 mg	450 mg	50 mg			70 mg	20 mg	2 ml	
F12	10 ml	10 ml				500 mg	450 mg	50 mg			60 mg		3 ml	
F12B	10 ml	10 ml				500 mg			500 mg	500 mg	60 mg		3 ml	3 ml

(continuación)

FÓRMULA	Gel de aloe vera	Gel de ácido hialurónico	Base liposómica	Organogel de lecitina plurónica	Solución salina normal	Quercetina	Diosmina	Hesperidina	Kaempferol	Apigenina	CDB	THC	Betacarotileno	Linalool
F13	10 ml	10 ml				500 mg	450 mg	50 mg			60 mg	30 mg	3 ml	
F14			10 ml			500 mg	450 mg	50 mg			60 mg		3 ml	
F15				10 ml		500 mg	450 mg	50 mg			60 mg		3 ml	
F16	20 ml					1.000 mg					60 mg		3 ml	
F17			10 ml			500 mg	450 mg	50 mg			50 mg	50 mg	5 ml	
F18			10 ml			500 mg	450 mg	50 mg			100 mg		10 ml	
F19			10 ml			500 mg	450 mg	50 mg			50 mg	25 mg	5 ml	3 ml
F20					100 ml	1.000 mg	450 mg	50 mg			100 mg	50 mg	10 ml	5 ml

Entre los 29 pacientes tratados, se observó cierre completo de la herida en 20 pacientes, se observó un cierre progresivo de la herida en 7 pacientes y no se observó un cierre significativo de la herida en 2 pacientes (uno con pie de Charcot diabético grave y osteomielitis y el otro con calcifilaxis grave no urémica). Todos los pacientes experimentaron un alivio del dolor clínicamente relevante en un plazo de 5-7 días. También se observó una menor utilización de analgésicos opioides y una menor utilización de antibióticos sistémicos, mientras que no se observaron reacciones adversas sistémicas o locales. Ningún paciente sufrió amputaciones.

Ejemplo 4: Informe de un caso de cannabis medicinal en la paliación de heridas malignas

10 A un hombre de 44 años con una herida exofítica (fúngica) que afectaba al área de la mejilla derecha se le diagnosticó un cáncer de células escamosas en la cavidad bucal derecha tres años antes. Le extirparon quirúrgicamente el tumor, seguido de radioterapia de haz externo y quimioterapia. A pesar de este tratamiento adecuado contra el cáncer, desarrolló una recurrencia bucal que eventualmente erosionó su mejilla, creando una fístula cutáneo-oral y lesión exofítica asociada. Durante el período de dos años previo a los tratamientos con cannabis medicinal (CM), había elegido renunciar a más terapias oncológicas convencionales en favor de tratamientos mayoritariamente naturopáticos. A pesar de utilizar altas dosis de hidromorfona, pregabalina y dexametasona, continuó experimentando dolor hemifacial derecho generalizado continuo (de fondo) junto con dolor incidente volitivo (dolor relacionado con el procedimiento de la herida) que se producía con los cambios del apósito. Calificó su puntuación promedio de dolor diario como 9 de 10. Además, también informó haber tenido efectos secundarios por los analgésicos, tales como estreñimiento y somnolencia. También informó que padecía graves problemas estéticos debido a su desfiguración facial junto con trismo del lado derecho, depresión, insomnio, náuseas y anorexia.

25 Al principio, le ofrecieron una prueba de CM vaporizado (ARGYLE™; THC 7,25 % + CBD 8,21 %) de TWEED, Inc. administrado mediante una unidad vaporizadora certificada Volcano™. La cepa en particular fue elegida estratégicamente para maximizar el potencial analgésico tanto del THC como del CBD y al mismo tiempo mitigar la sedación y los efectos secundarios psicotomiméticos que se experimentan comúnmente con las cepas con dosis altas de THC.

30 En su segunda visita a la clínica, notificó reducciones significativas tanto en el dolor inicial como en el incidente volitivo. Indicó que usaba entre 0,5 y 1,0 g de cannabis seco por día y lo vaporizaba cada dos a cuatro horas y 15 minutos antes de cambiar el apósito diario. El alivio del dolor fue tan significativo que pudo suspender la pregabalina y la dexametasona y, al mismo tiempo, reducir la hidromorfona a aproximadamente el 25 % de la dosis previa al CM. También notificó haber experimentado menos trismo y náuseas, junto con una mejora del apetito, el sueño y el efecto. Es importante destacar que, no notificó efectos negativos del CM. Asimismo, su estado general de desempeño y control de síntomas fueron lo suficientemente buenos como para permitirle trabajar con horarios modificados como profesional de atención médica.

40 Durante su tercera y cuarta visitas a la clínica, se observó que su herida maligna había aumentado de tamaño, sin embargo, su estado funcional sólo disminuyó marginalmente y sus puntuaciones promedio diarias de dolor se mantuvieron dentro de límites tolerables, mientras que sólo necesitan pequeños aumentos en la utilización diaria de opioides. Desafortunadamente, el trismo y la fístula cutáneo-oral dificultaron técnicamente el uso continuado de CM vaporizado.

45 Debido a que el paciente había experimentado resultados tan positivos con la terapia con CM, estaba ansioso por continuarlo a través de un sistema de administración alternativo. Por lo tanto, le ofrecieron una prueba de CM tópico compuesto con aceite de girasol orgánico no modificado genéticamente (ARGYLE THC 5,24 % + CBD 8,02 % de TWEED, Inc.). Se le indicó que aplicara y difundiera digitalmente 1-2 cc de aceite de CM por toda la herida maligna, tanto externamente como intrabucal. También se le recomendó que hiciera buches con el aceite residual por toda la cavidad bucal y que lo tragara.

50 En su quinta visita a la clínica, notificó haber utilizado consistentemente el CM tópico cuatro veces al día. Indicó que el alivio del dolor comenzaba entre 10 y 15 minutos después de la aplicación y duraba hasta dos horas después de la aplicación. No notificó ninguna experiencia negativa por el uso de CM tópico. Entre su cuarta y quinta visita a la clínica, su estado comenzó a deteriorarse globalmente y requirió duplicar su consumo diario de opioides. Curiosamente, el tamaño de su herida maligna disminuyó aproximadamente un 5 % durante el intervalo de cuatro semanas.

Cuatro semanas después de su última visita a la clínica, ingresó en un hospital general de agudos con hipovolemia. Como resultado, se perdió el seguimiento y dejó de usar CM en su ingreso. Falleció tres semanas después.

60 Su evolución clínica durante cinco meses de tratamientos con CM se resume en la Tabla 1.

Tabla 1 Datos clínicos

Fecha	Tamaño del tumor (cm ²)	Puntuación promedio diaria de dolor (0-10)	Analgésicos	Terapia con CM	PPSv2 (%)
12 de noviembre de 2015	8,75	9	Hidromorfona 30 mg/día Pregabalina 150 mg/día Decadrón 4 mg/día	Vaporizado	90
10 de diciembre de 2015	12,33	3	Hidromorfona 8 mg/día	Vaporizado	90
21 de enero de 2016	26,44	3	Hidromorfona 8 mg/día	Vaporizado	80
17 de marzo de 2016	44,16	4	Hidromorfona 10 mg/día	Aceite tópico	70
21 de abril de 2016	41,90	4	Hidromorfona 20 mg/día	Aceite tópico	60

CM = cannabis medicinal; PPSv2 = Escala de desempeño paliativo, versión 2.

Este informe de caso demuestra el potencial del CM para proporcionar un tratamiento eficaz del dolor y los síntomas en el contexto de heridas malignas. El rápido inicio de la analgesia después de la aplicación tópica sugiere que los efectos fueron mediados por la absorción de los cannabinoides THC y CBD que posteriormente interactuaron con los nociceptores periféricos, las células inmunitarias y las células cancerosas. La analgesia posterior a la aplicación puede deberse a la absorción gastrointestinal del aceite de CM residual ingerido.

Ejemplo 5: 3 informes de casos de cannabis medicinal tópico en el tratamiento de pacientes con pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso (PG) es una rara enfermedad inflamatoria de la piel neutrofílica. Aunque entre el 50 y el 70 % de los casos se producen en el contexto de artritis inflamatoria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades hematológicas y neoplasias sólidas, el resto son idiopáticas. Tradicionalmente, se presenta como ulceraciones cutáneas que ocurren con mayor frecuencia en las extremidades inferiores. El PG representa un desafío importante tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. La PG frecuentemente se diagnostica erróneamente como celulitis, úlceras venosas de las piernas y úlceras arteriales. El dolor es un síntoma universal del PG y la mayoría de los pacientes sufren altos niveles de dolor que a menudo son refractarios a las dosis altas de analgésicos opioides administrados sistémicamente. Debido a que las lesiones del PG tienden a ser crónicas y recurrentes, tienen el potencial de comprometer sustancialmente la calidad de vida durante un período prolongado.

Métodos

Antes del inicio del cannabis medicinal tópico (CMT), a todos los pacientes se les realizó un estudio médico completo y otorgaron su consentimiento informado para el uso de este tratamiento experimental. A todos los pacientes también se les realizaron biopsias de heridas para estudios de histopatología y de inmunofluorescencia para descartar otras patologías. Para los tres casos, el paciente notificó puntuaciones promedio diarias de dolor, basadas en una escala de calificación numérica de 11 puntos (0-10), y se evaluó el uso diario promedio de opioides (equivalentes de sulfato de morfina en mg/día) antes y después de iniciar el tratamiento con CMT. Usando una prueba t pareada, la puntuación promedio de dolor diario medio antes del CMT se comparó con el valor medio posterior al CMT para los tres casos. También se determinó para cada caso el porcentaje de disminución en la puntuación promedio diaria de dolor después del inicio de CMT. Para la dosis diaria promedio de opioides, se utilizó una prueba t pareada para comparar los equivalentes medios de sulfato de morfina (MSE) previos al CMT utilizados con los valores medios posteriores al CMT para los casos 1 y 2 únicamente. En el caso 3, la media de las MPE utilizadas fue nula tanto antes como después de iniciar el tratamiento con CMT, excluyendo la comparación con una prueba t pareada. Para todas las pruebas de hipótesis, un valor $p < 0,05$ se consideró significativo y se aceptó como clínicamente significativa una disminución en la puntuación promedio del dolor mayor o igual al 30 %. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software GraphPad QuickCalcs (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA).

Caso 1

Una mujer de 50 años presentó una úlcera dolorosa en la pierna media izquierda de al menos 12 meses de duración. Este PG se superpuso a un área de lipodermatoesclerosis resultante de un síndrome posflebítico en el contexto de una deficiencia del factor V Leiden. Inicialmente fue tratada con corticoides sistémicos, corticosteroides intralesionales, analgésicos opioides y sistemas de compresión inelástica. En vista de sus continuos altos niveles de dolor, aceptó una prueba con aceite de CM tópico (ARGYLE™ THC 5 mg/ml + CBD 6 mg/ml) de TWEED Inc (Ontario, Canadá). Se aplicó diariamente un mililitro de CMT al lecho de la herida, seguido de la aplicación de un vendaje de compresión inelástico. El uso del sistema de compresión inelástica de múltiples capas impidió el uso de CMT para el dolor episódico en este caso. Después del inicio del CMT, no requirió más corticosteroides.

Caso 2

Un hombre de 76 años, sin enfermedades concomitantes, presentó por primera vez una dolorosa úlcera lateral del

tobillo derecho. Se le recetaron analgésicos opioides y corticosteroides sistémicos antes y después del inicio de CMT. Antes de iniciar CMT, también se le administraron corticoides intralesionales. Continuó experimentando altos niveles de dolor y, por lo tanto, aceptó una prueba de aceite de CM (Bedrolite™ THC 7 mg/ml + CBD 9 mg/ml) de Bedrocan Inc. Se aplicaron 0,5-1,0 ml de aceite de CM al lecho de la herida dos veces al día más una a tres veces al día para el dolor episódico. La herida se cubrió con apósitos no adherentes.

Caso 3

Una mujer de 60 años con lupus eritematoso sistémico presentó una úlcera dolorosa recurrente en el lateral de la pierna derecha. Se le recetaron corticosteroides sistémicos antes y después del inicio de CMT. Tenía antecedentes de efectos secundarios con analgésicos opioides y, por lo tanto, se negó a utilizarlos. Usó paracetamol 325-650 mg cada 6 horas según fuera necesario para el dolor. Dados sus altos niveles de dolor, aceptó una prueba de aceite de CM (Bedrolite™ THC 7 mg/ml + CBD 9 mg/ml) de Bedrocan Inc. Se aplicaron 0,5-1,0 ml de aceite de CM al lecho de la herida dos veces al día más una a tres veces al día para el dolor episódico. La herida se cubrió con apósitos no adherentes.

Resultados

Los datos de las Tablas 2 y 3, recopilados prospectivamente, reflejan observaciones clínicas durante un total de 17, 21 y 12 semanas para los casos 1-3 pre-CMT, respectivamente, y durante 33, 9 y 21 semanas para los casos 1-3 post-CMT, respectivamente. Cada uno de los tres pacientes notificó haber experimentado constantemente el inicio de la analgesia entre tres y cinco minutos después de cada aplicación. Después del inicio del tratamiento con CMT, hubo una disminución estadísticamente significativa ($P < 0,05$) de la puntuación promedio diaria de dolor en los casos 1 y 2 (Tabla 2). Además, todos los casos demostraron reducciones del dolor "clínicamente significativas" superiores al 30 %, que es el umbral generalmente aceptado citado en la investigación internacional del dolor (Younger *et al.*, Curr. Pain Headache Rep. 2009;13:39-43). En el caso 1, la puntuación promedio del dolor disminuyó de 8,25 a 2,76, una disminución del 66,5 % que es tanto clínica como estadísticamente significativa ($P = 0,0007$). Para el caso 2, la puntuación promedio de dolor antes del CMT fue de 8,75, que disminuyó un 73,4 % hasta 2,33, un cambio clínica y estadísticamente significativo ($P = 0,0006$). Finalmente, para el Caso 3, la puntuación media de dolor disminuyó de 4,29 a 1,50, un cambio del 65 % que fue clínicamente significativo pero que no alcanzó el umbral de significación estadística ($P = 0,0720$). La dosis diaria promedio de opioides en los casos 1 y 2, medida como MSE (mg), disminuyó de manera estadísticamente significativa después de iniciar la aplicación de CMT (Tabla 3). Para el caso 1, la MSE medio disminuyó de 26,00 a 0,24 mg, una diferencia estadística ($P = 0,0013$). En el caso 2, la MSE medio disminuyó de 27,33 mg a 12,50, una disminución que también fue estadísticamente significativa ($P = 0,0001$).

Esta serie de casos demuestra el potencial de CMT para proporcionar una analgesia eficaz que reduzca el consumo de opioides en el contexto de PG. El rápido inicio de la analgesia después de la aplicación tópica sugiere que los efectos fueron mediados por la absorción de los cannabinoides THC y CBD que posteriormente interactuaron con los receptores cannabinoides expresados en los nociceptores periféricos y las células inmunitarias.

Tabla 2

Comparación de las puntuaciones medias diarias de dolor antes y después de iniciar el tratamiento con CMT				
Caso	Puntuación media diaria de dolor pre-CMT \pm DE (n)	Puntuación media diaria de dolor post-CMT \pm DE (n)	Valor de p	Cambio porcentual (%)
1	8,25 \pm 50 (4)	2,76 \pm 1,34 (25)	0,0007	66,5
2	8,75 \pm 46 (8)	2,33 \pm 1,97 (6)	0,0006	73,4
3	4,29 \pm 95 (4)	1,50 \pm 1,60 (7)	0,0720	65,0

CMT = cannabis medicinal tópico.

Tabla 3

Comparación del MSE medio antes y después de iniciar el tratamiento con CMT			
Caso	MSE medio (mg/día) Pre-CMT \pm DE (n)	MSE medio (mg/día) Post-CMT \pm DE (n)	Valor de p
1	26,00 \pm 5,16 (4)	0,24 \pm 88 (25)	0,0013
2	27,33 \pm 2,18 (8)	12,50 \pm 1,23 (6)	0,0001
3	0 (4)	0 (7)	n/a

MSE = equivalentes de sulfato de morfina; CMT = cannabis medicinal tópico; n/a = no aplicable.

REIVINDICACIONES

1. Un instilado tópico que comprende:
 - 5 (a) de 0,1 mg/ml a 40 mg/ml de uno o más cannabinoides;
 - (b) de 25 mg/ml a 1000 mg/ml de uno o más terpenos;
 - (c) de 10 mg/ml a 500 mg/ml de uno o más flavonoides; y
 - (d) un vehículo líquido seleccionado para la instilación del instilado sobre una herida tegumentaria.
- 10 2. El instilado tópico de la reivindicación 1, en donde el uno o más cannabinoides comprenden al menos uno de cannabidiol y tetrahidrocannabinol.
3. El instilado tópico de la reivindicación 1, en donde el uno o más cannabinoides comprende cannabidiol.
- 15 4. El instilado tópico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el uno o más terpenos comprenden beta-cariofileno y la concentración de beta-cariofileno es de 50 mg/ml a 500 mg/ml.
5. El instilado tópico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el uno o más terpenos comprenden de 50 mg/ml a 500 mg/ml de beta-cariofileno y de 10 mg/ml a 150 mg/ml de linalol.
- 20 6. El instilado tópico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el uno o más flavonoides comprenden al menos uno de diosmina, quercetina y hesperidina.
7. El instilado tópico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el vehículo líquido comprende un gel de aloe vera y un gel de ácido hialurónico.
- 25 8. Una formulación tópica para su uso en el tratamiento de una herida tegumentaria de un sujeto, en donde la formulación tópica comprende uno o más cannabinoides; uno o más terpenos; y uno o más flavonoides, en donde la formulación tópica es para su uso en instilación sobre la herida tegumentaria y un área periférica a la herida alrededor de la herida tegumentaria.
- 30 9. La formulación tópica para su uso de la reivindicación 8, en donde el uno o más cannabinoides comprenden al menos uno de cannabidiol y tetrahidrocannabinol, el uno o más terpenos comprenden betacariofileno y linalool, y el uno o más flavonoides comprenden diosmina, quercetina, hesperidina o una combinación de las mismas.
- 35 10. La formulación tópica para su uso de la reivindicación 8 o 9, en donde la herida tegumentaria es aguda.
11. La formulación tópica para su uso de la reivindicación 8 o 9, en donde la herida tegumentaria es crónica, estancada, recalcitrante o una combinación de los mismos.
- 40 12. La formulación tópica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde la formulación tópica comprende el instilado tópico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
13. La formulación tópica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el área periférica a la herida cubre cualquier área de la piel que esté en riesgo de sufrir una mayor rotura.
- 45 14. La formulación tópica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde la herida tegumentaria está causada por una enfermedad o afección de la piel, en donde la enfermedad o afección de la piel es cáncer de piel (neoplasias primarias y neoplasias metastásicas), Úlceras tegumentarias y erosiones causadas por microbios (por ejemplo, una bacteria, hongo, virus y micobacteria), pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, síndrome antifosfolípido, anemia drepanocítica, liquen simple crónico, enfermedad de Bowen, úlcera de Martorell, calcifilaxis, dermatitis alérgica, psoriasis, epidermólisis ampollosa, pénfigo, pénfigo ampollosa, enfermedad de Behcet, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, granulomatosis de Wegener o hidradenitis supurativa.
- 50 15. La formulación tópica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde la herida tegumentaria es una úlcera cutánea y la úlcera cutánea es una úlcera diabética, una úlcera por lesión por presión, una úlcera arterial en la pierna, una úlcera venosa en la pierna o una úlcera arterial.
- 55 16. La formulación tópica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, que estimula el crecimiento del tejido de granulación.
- 60 17. Un kit que comprende (i) un recipiente que contiene el instilado tópico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 e instrucciones para instilar el instilado tópico sobre una herida tegumentaria; o (ii) una pluralidad de recipientes que contienen materiales para formar el instilado tópico e instrucciones para preparar el instilado tópico a partir de los materiales en los recipientes y para instilar el instilado tópico sobre la herida tegumentaria.
- 65

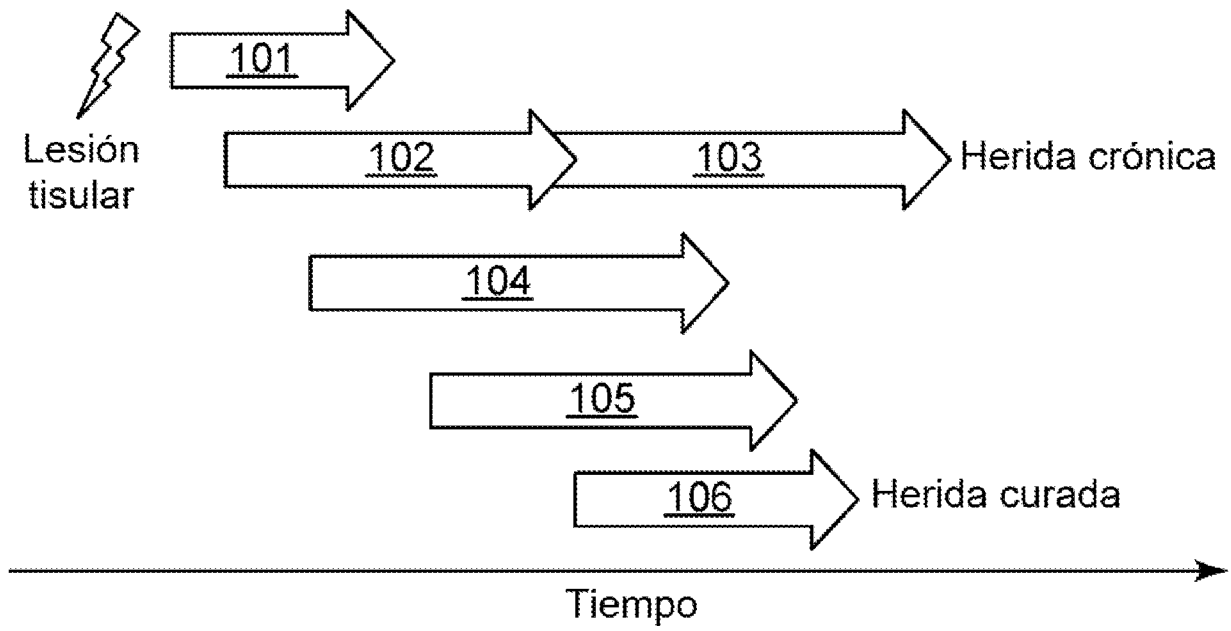


FIG. 1
(Técnica anterior)

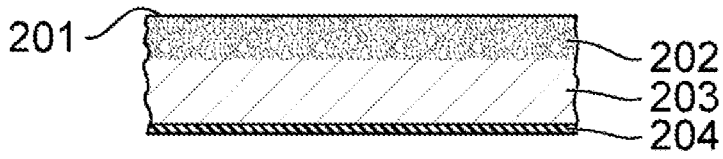


FIG. 2a

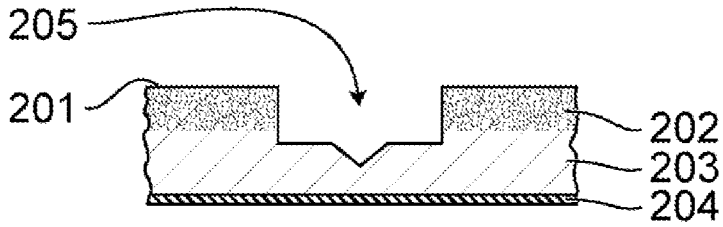


FIG. 2b

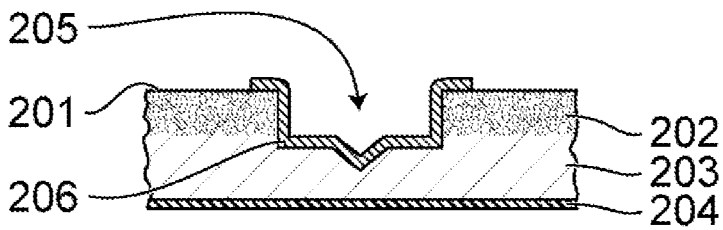


FIG. 2c

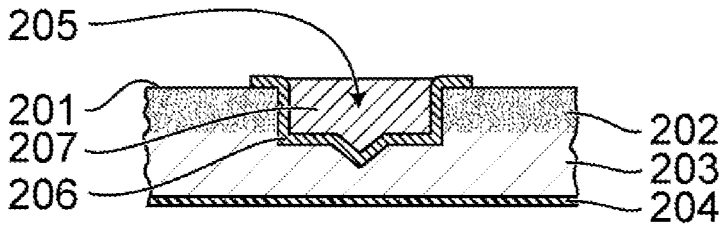


FIG. 2d

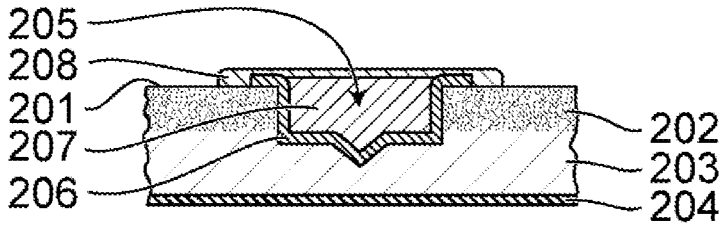


FIG. 2e

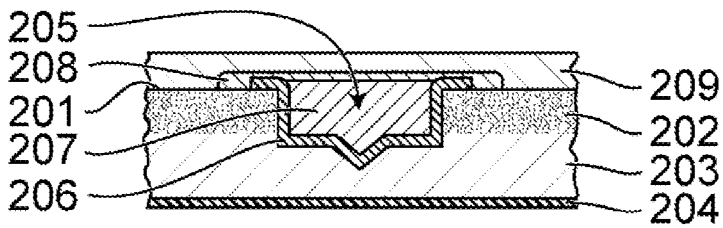


FIG. 2f

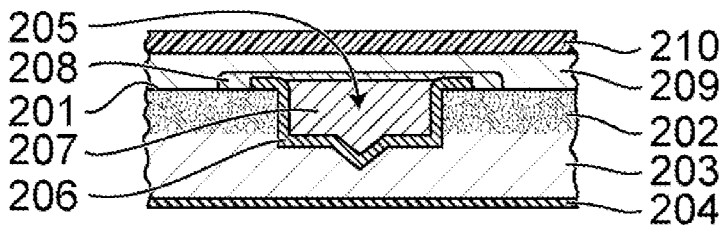


FIG. 2g

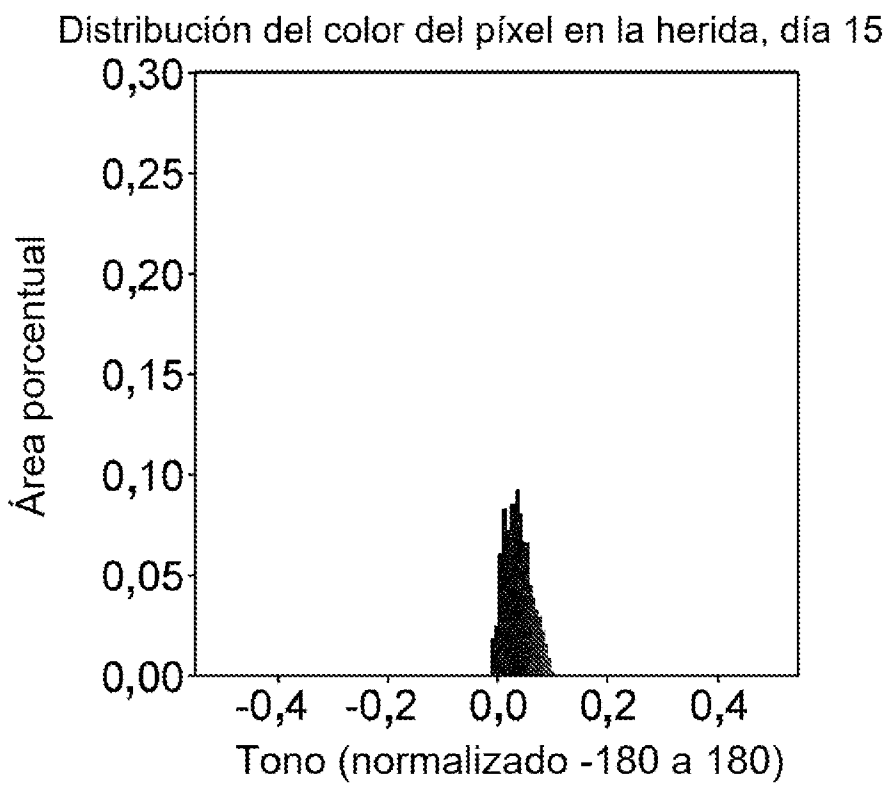
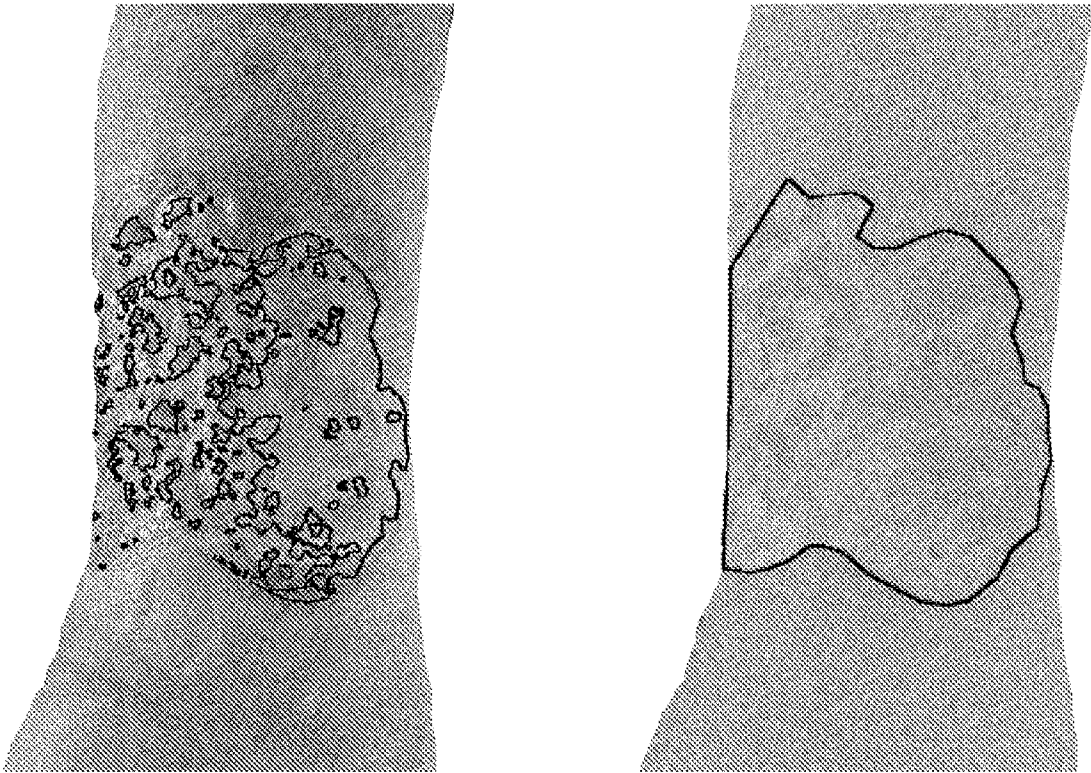
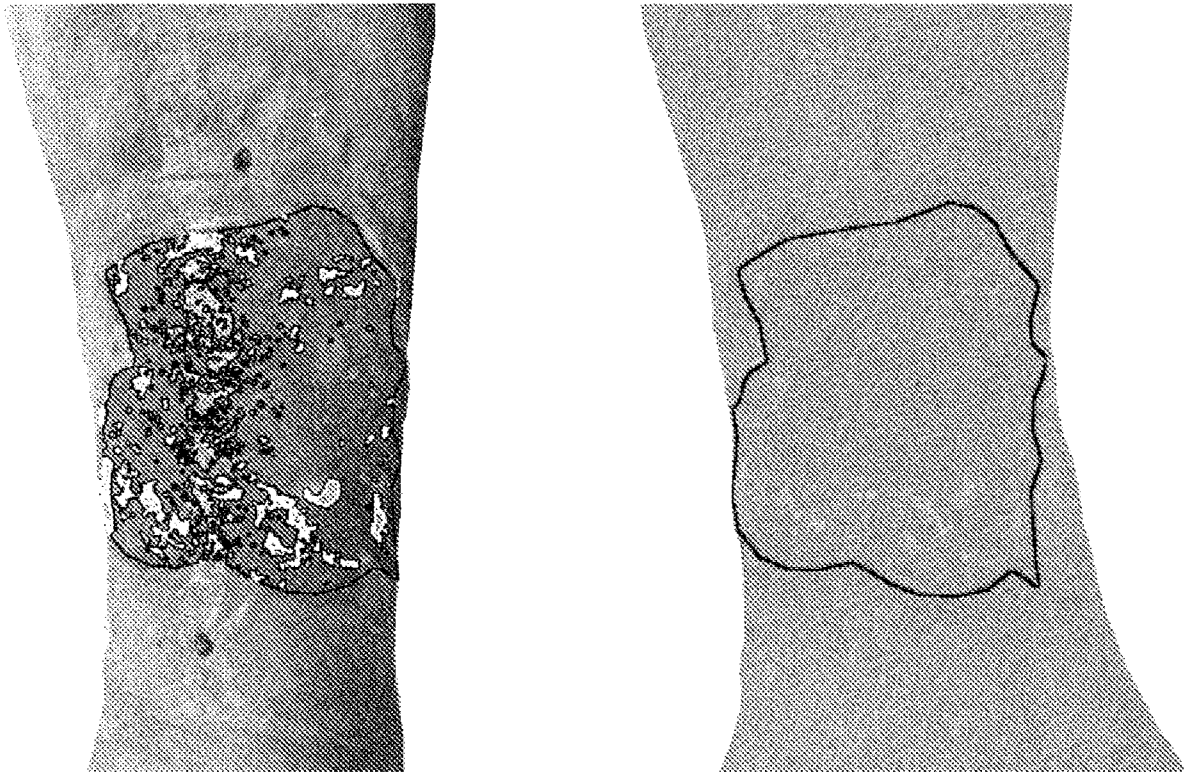


FIG. 3a



Distribución del color del píxel en la herida, día 41

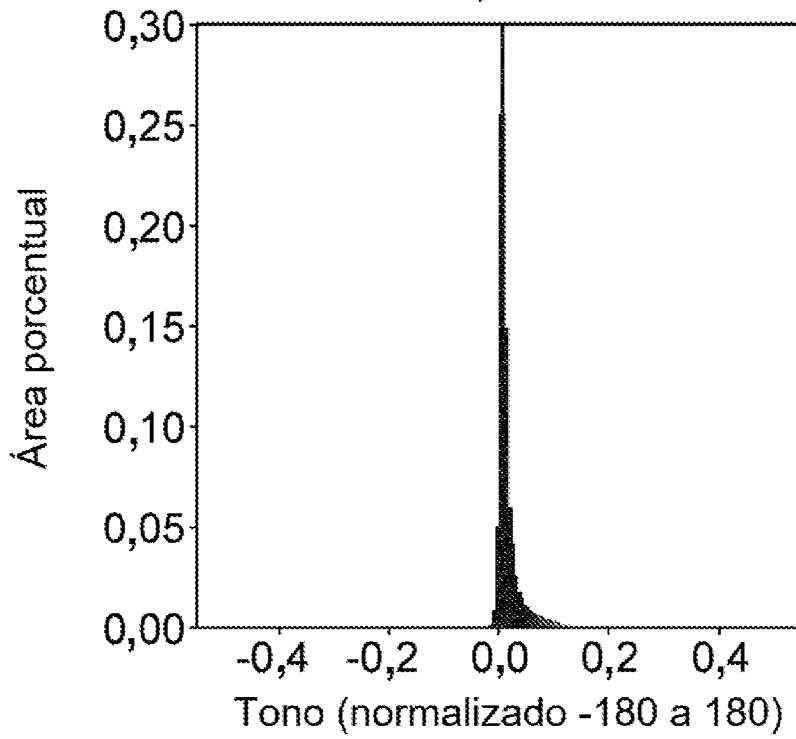
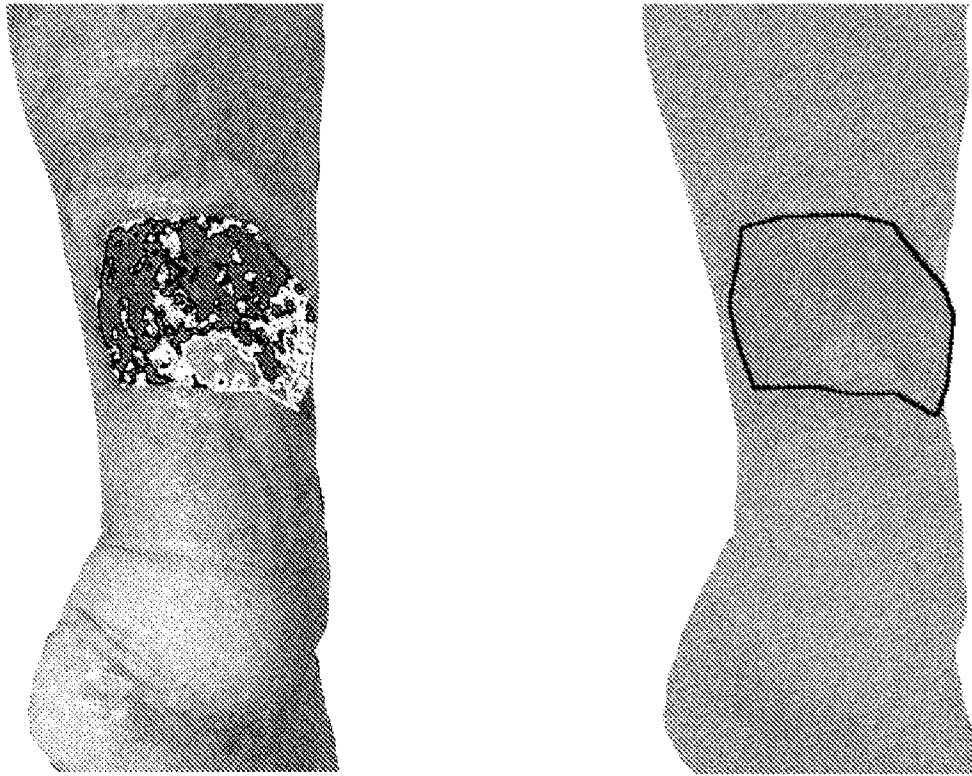


FIG. 3b



Distribución del color del píxel en la herida, día 87

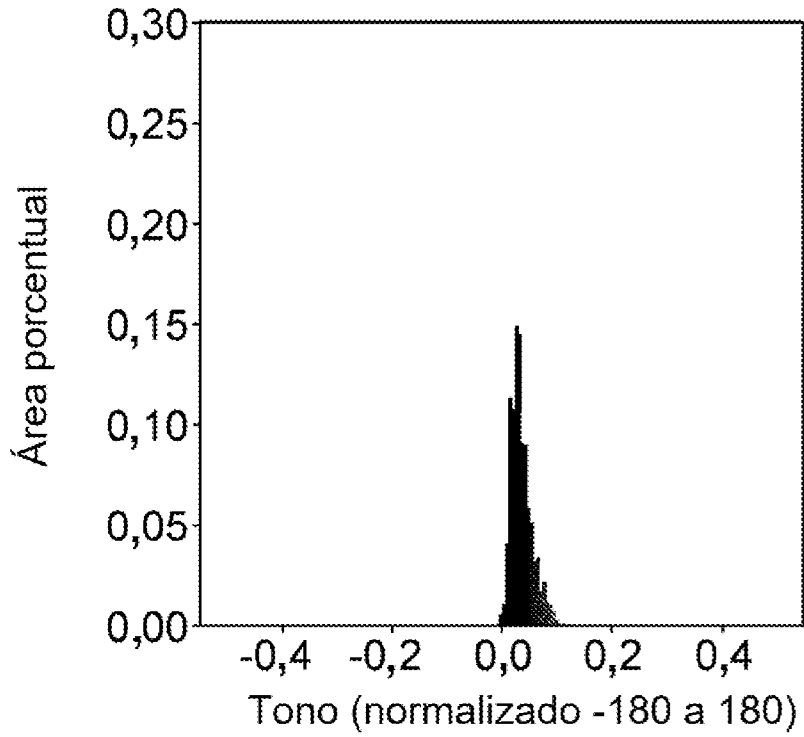


FIG. 3c

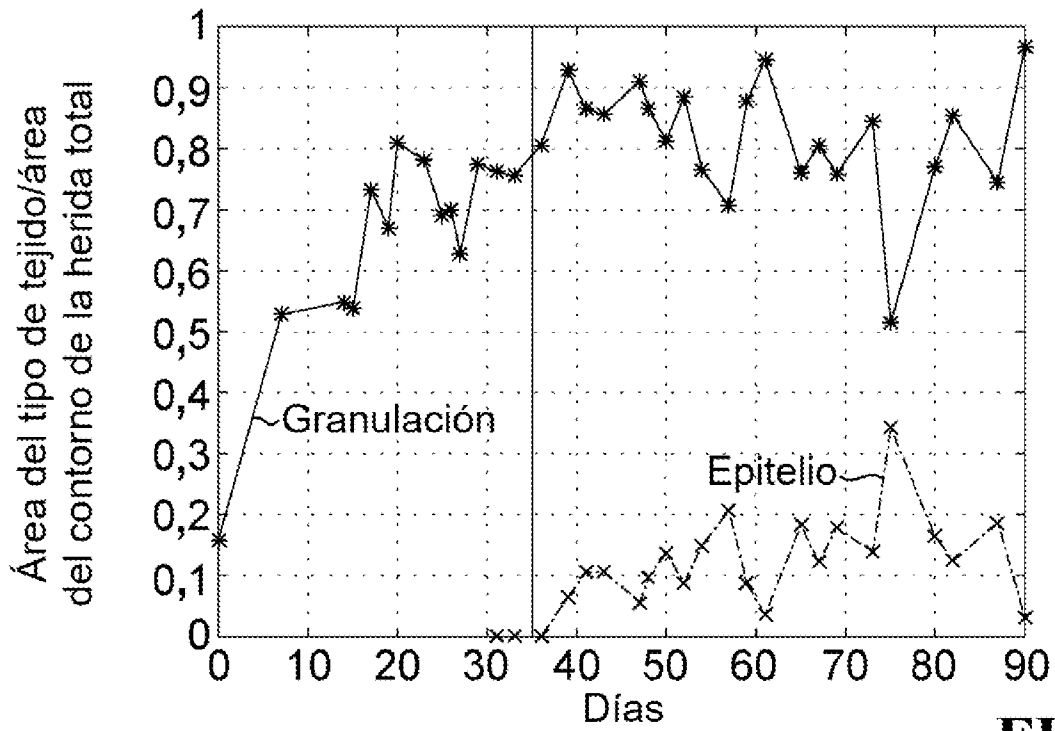


FIG. 4

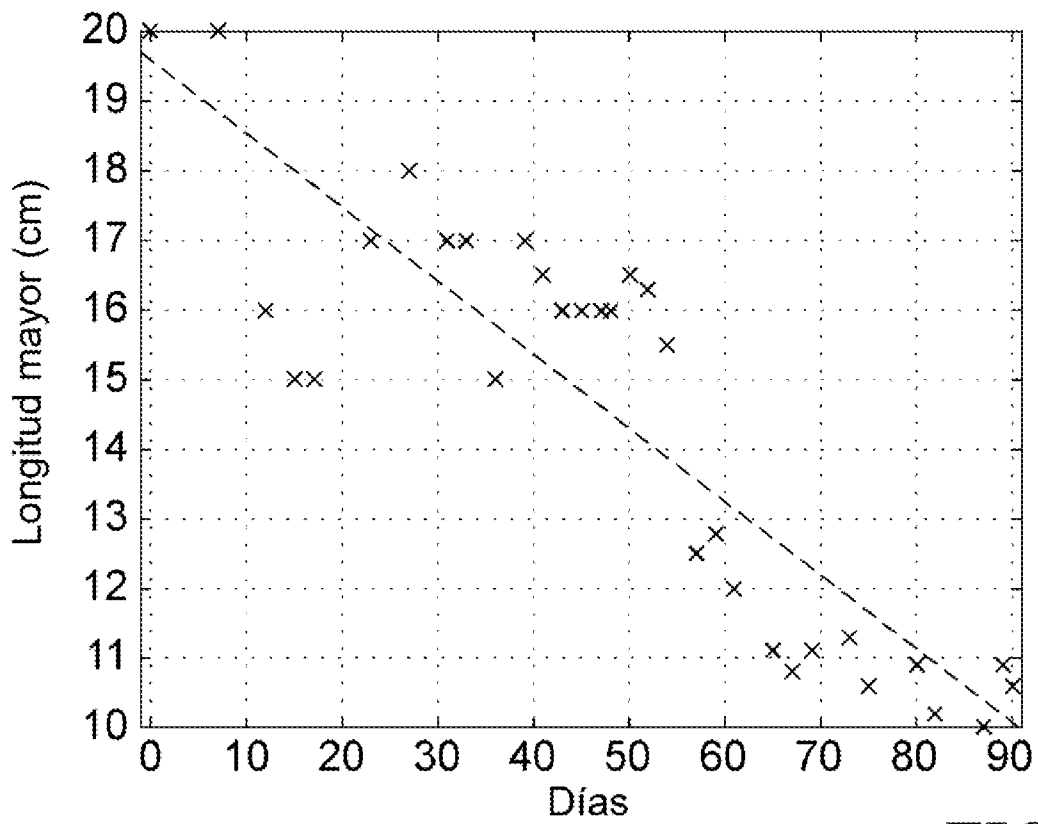


FIG. 5A

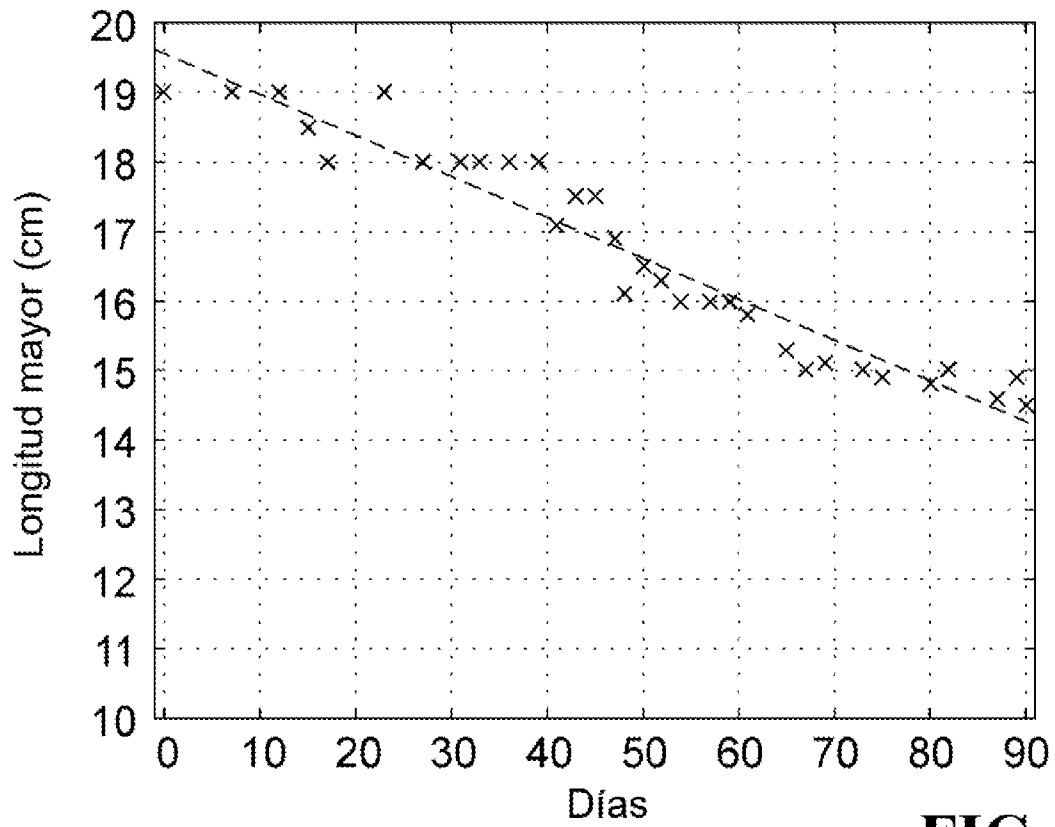


FIG. 5B

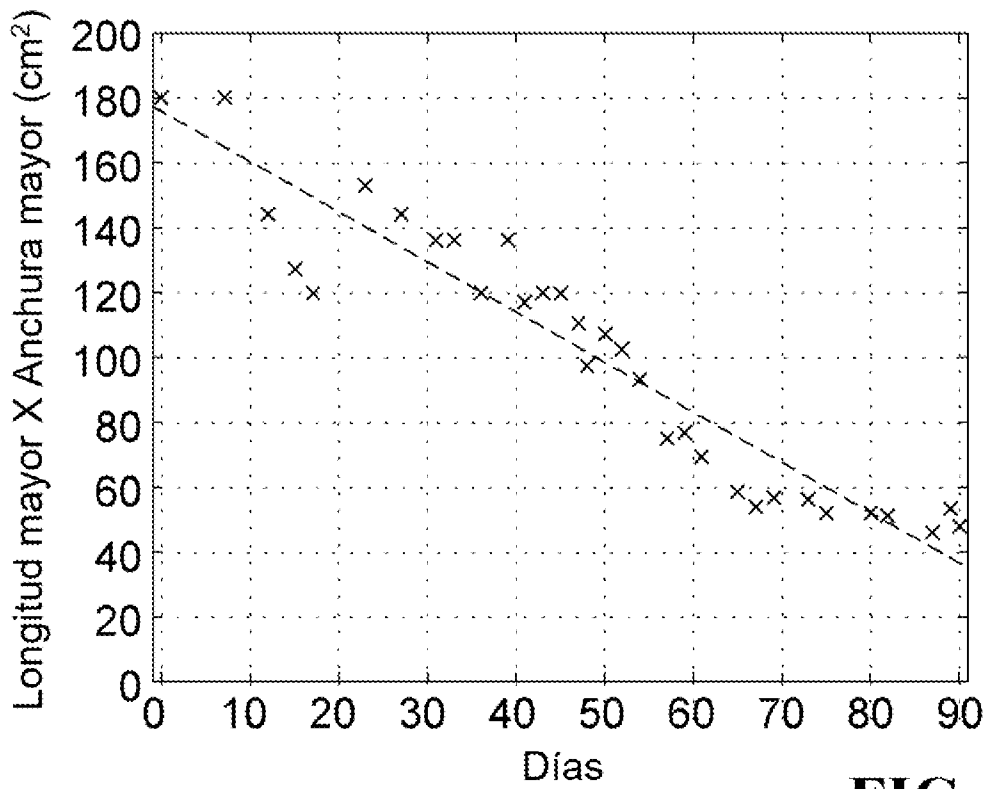


FIG. 5C

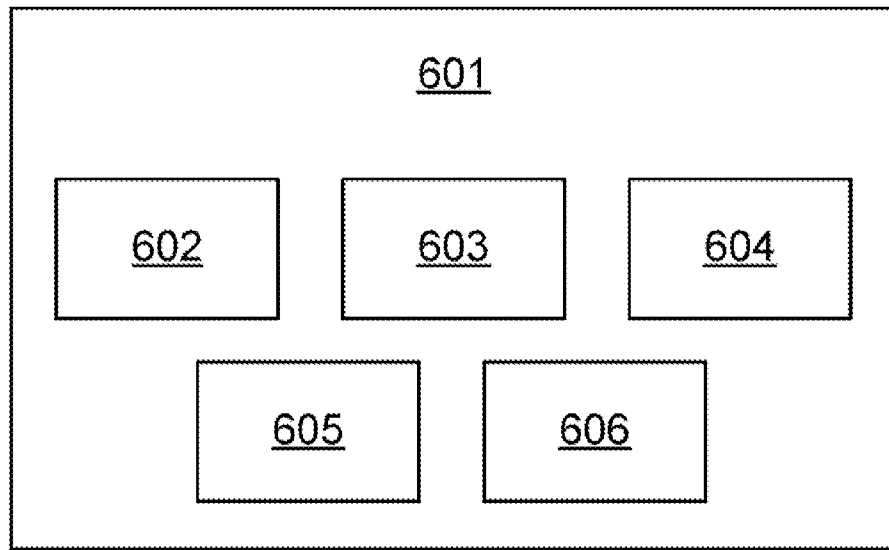


FIG. 6