

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 950**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 31/01 (2006.01)

A61K 8/31 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2019** **PCT/ES2019/070520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2021** **WO201014032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2019** **E 19765526 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 4005608**

54 Título: **Nueva composición antioxidante para cicatrización de heridas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
23.09.2024

73 Titular/es:

HISTOCELL, S.L. (100.0%)
Parque Tecnológico de Bizkaia, Edificio 801A- 2ª
Planta
48160 Derio (Bizkaia), ES

72 Inventor/es:

HERRERO DE MIGUEL, JONE;
CASTRO FEO, MARÍA BEGOÑA y
BASTIDA CORCUERA, FELIX DANIEL

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 978 950 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

Nueva composición antioxidante para cicatrización de heridas

5 SECTOR TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se enmarca dentro de la industria cosmética y/o terapéutica y se refiere en concreto a una nueva composición de uso tópico con actividad antioxidante e hidratante que promueve la cicatrización de heridas y encuentra utilidad en el tratamiento terapéutico y/o cosmético de lesiones de la piel.

10

La composición novedosa objeto de la presente invención incorpora determinados agentes e ingredientes, entre los cuales se encuentran los galactomananos y los carotenoides, que mejoran de forma sorprendente la actividad cicatrizante y curativa de un amplio espectro de heridas que cursan con especies reactivas de oxígeno.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una herida o lesión en la piel se define como la rotura de la integridad cutánea de la mucosa, pudiendo tener causas intencionales, traumáticas o por isquemia. De esta forma, la herida se considera una deformidad o interrupción, que puede afectar desde la epidermis hasta estructuras más profundas.

20

El proceso de cicatrización es un fenómeno local en el cual participan elementos comunes a varias áreas del organismo, siendo fácil imaginar que factores ambientales y fisiológicos ejercen gran impacto en la evolución de la cicatrización, pudiendo ejercer influencia en la calidad de la cicatriz, en el tiempo de cicatrización y en la presencia o no de complicaciones.

25

En este aspecto, tratar heridas supone un desafío, principalmente heridas consideradas crónicas, ya que éstas no progresan a través de un proceso ordenado y oportuno para promover la integridad anatómica y funcional, y perduran por muchos meses o incluso años, presentando recidivas frecuentes.

30

Dada su cronicidad y posibilidad de recidiva en mayor o menor período de tiempo, estas lesiones pueden generar repercusiones psicosociales a los pacientes, en la medida en que pueden provocar cambios en el estilo de vida, prolongar el tiempo de abandono del hogar familiar, provocar alteración de la autoimagen, lo que afecta diferenciadamente a cada individuo, en menor o mayor intensidad, además de ser una limitación para el ejercicio de actividades diarias.

35

Por tanto, la utilización de productos tópicos para ayudar al proceso de reparación del tejido tiene gran valor, ya que es por medio de la terapia tópica que pueden lograrse las condiciones ideales para la cicatrización.

40

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento tópico de una herida no indica solo la implantación de producto en el lecho de una lesión, sino también la evaluación de la herida en cuanto a su estado de cicatrización, el tejido presente en el lecho, exudado, etc.

45

Existe en el mercado una diversidad de productos con esa finalidad, se sabe de la existencia de una gama de aproximadamente 2.000 productos que se destinan al tratamiento de heridas, desde las coberturas más simples hasta los más complejos que interfieren de forma activa en las diversas fases del proceso de cicatrización, de los varios tipos de heridas.

50

Teniendo en cuenta esa enorme diversidad de productos tópicos con diferentes indicaciones y mecanismos de acción estos se clasifican, conforme a las características presentadas por la herida, en productos epitelizantes, absorbentes, desbridantes, antibióticos y antisépticos. Muchos de estos productos tienen un elevado coste y otros requieren la intervención de un profesional para aplicarse adecuadamente.

55

El proceso de cicatrización es un proceso complejo y frágil; por tanto, es susceptible de interrumpirse y de fallar llevando a la formación de heridas crónicas que no cicatrizan, o adquieren un estado de cicatrización patológica.

60

En general, el proceso de cicatrización de heridas requiere la gestión adecuada de la inflamación y el mantenimiento de un ambiente adecuado (humedad, temperatura, limpieza), para mantener la estimulación de la viabilidad celular y su capacidad proliferativa.

Durante la primera fase del proceso de cicatrización (fase inflamatoria), la herida se ve expuesta a especies reactivas de oxígeno, tales como superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) así como radicales hidroxilo (HO_2) y oxígeno singlete (1O_2).

Estas especies reactivas de oxígeno aparecen como barrera de defensa frente a las bacterias y como moléculas de

señalización del proceso de cicatrización. Sin embargo, cuando no se regulan de forma adecuada y se produce un exceso, como ocurre en el caso de las heridas crónicas, estas especies causan un grave daño en la herida y ralentizan de forma significativa el proceso de cicatrización.

- 5 Los antioxidantes se conocen bien en el estado de la técnica como inhibidores del daño causado por especies reactivas de oxígeno.

El estado de la técnica divulga numerosas composiciones que contienen antioxidantes para el tratamiento y curación de heridas.

- 10 La patente US 7094431 describe una composición que comprende óxido de zinc, un bloqueante de canales de calcio, vitaminas solubles en combinación con agentes antibacterianos y fungicidas.

- 15 La patente US 6046160 describe una composición que comprende un polisacárido de D-glucosa obtenido por hidrólisis de almidón, ácido ascórbico, colágeno tipo I, acetato de alfa tocoferol.

La patente US 5874479 describe una composición para curar heridas que comprende piruvato, un antioxidante y una mezcla de ácidos grasos saturados e insaturados.

- 20 Sin embargo, si bien las invenciones anteriores reportan su utilidad en la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno durante el proceso de curación de heridas, ninguna de ellas muestra ser totalmente satisfactoria.

- 25 Por último, la patente EP2583682 describe una composición antioxidante que comprende una combinación de galactomanano y acetilcisteína para uso en el tratamiento de heridas. La invención descrita en esta patente representa el estado de la técnica más próximo a la presente invención, desde el punto de vista compositivo. Tal y como se desarrollará a lo largo de la presente memoria descriptiva, frente al objeto de la citada patente, la presente invención presenta una funcionalidad mejor e inesperada que conlleva importantes ventajas de aplicación. El documento EP 2 583 682 A1 da a conocer una composición antioxidante que comprende galactomanano y curcumina (cúrcuma), en donde el efecto antioxidante se logra mediante una sinergia entre el galactomanano y la N-acetil cisteína.

- 30 La presente invención proporciona una composición con actividad sustancialmente mejorada para el tratamiento y curación de heridas abiertas y quemaduras, que presenta una capacidad antioxidante basal superior a composiciones del estado de la técnica. Esta nueva propiedad de la composición se traduce en una mayor eficacia antioxidante a menor concentración de principios activos.

35 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

- La presente invención se refiere a una nueva composición con actividad antioxidante que comprende un carotenoide en combinación con un galactomanano, y su uso para promover, acelerar y/o favorecer la cicatrización de heridas
40 abiertas y lesiones cutáneas en mamíferos, de cualquier tipo, incluidas quemaduras, fotoenvejecimiento, lesiones por radiación y heridas agudas y crónicas, y prevenir la formación de lesiones en piel intacta en mamíferos.

- Los autores de la presente invención han descubierto que la combinación del galactomanano goma de algarroba y el carotenoide licopeno estimula la proliferación celular de fibroblastos y queratinocitos durante el proceso de
45 cicatrización así como el cierre de heridas abiertas de manera sorprendente en comparación a otras composiciones antioxidantes del estado de la técnica.

- El efecto curativo sorprendente de la composición de la presente invención es debido a una capacidad antioxidante basal superior, esto es, la presencia en la composición de determinados antioxidantes hidrófilos y lipídicos, en concreto
50 la combinación goma de algarroba y licopeno que aumenta sustancialmente el espectro de la capacidad antioxidante de la combinación frente a sustancias reactivas de oxígeno, en particular, frente al oxígeno singlete, evitando de esta forma las desventajas de anteriores tratamientos como la pérdida de actividad antioxidante y la incapacidad de neutralizar eficientemente algunas especies reactivas de oxígeno, tales como el oxígeno singlete. Esta mayor capacidad antioxidante basal se traduce necesariamente en una mayor eficacia de la composición de la presente
55 invención, a menor concentración de principios activos, y/o durante un mayor periodo de tiempo.

- Así, los inventores han podido concluir que la selección de licopeno combinado con goma de algarroba permite obtener resultados sorprendentemente satisfactorios en relación a otras composiciones antioxidantes del estado de la técnica, en lo que respecta a estimulación de la proliferación celular de fibroblastos y queratinocitos durante el proceso de
60 cicatrización y cierre de heridas abiertas. La presente invención se refiere a una composición antioxidante que comprende, con respecto al peso total de la composición, el 0,1-5 % de goma de algarroba, el 0,0001-1 % de licopeno y el 0,0001-1 % de cúrcuma.

Es por ello que un aspecto de la presente invención se refiere a la composición antioxidante dada a conocer

anteriormente para su uso en el tratamiento terapéutico de lesiones de la piel en mamíferos.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el carotenoide puede contener uno o más carotenoides seleccionados del grupo que comprende: licopeno, alfacaroteno, betacaroteno, cantaxantina, criptoxantina, astaxantina, capsantina, zeaxantina, luteína, vitoxantina apocarotenal.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores, que comprende adicionalmente otros principios activos seleccionados del grupo que comprende: micronutrientes, vitaminas, minerales, oligoelementos, antibióticos y extractos naturales de plantas.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el tratamiento terapéutico de la piel comprende mejorar el proceso cicatrizante y curativo en heridas que cursan con presencia de especies reactivas de oxígeno, incluyendo la cicatrización de heridas abiertas y lesiones cutáneas en mamíferos, de cualquier tipo, incluidas quemaduras, fotoenvejecimiento, lesiones por radiación y heridas agudas y crónicas, y prevenir la formación de lesiones en piel intacta en mamíferos.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el tratamiento incluye tratamiento terapéutico y/o de cicatrización de heridas traumáticas y quirúrgicas agudas, cortes, abrasiones, laceraciones, llagas, quemaduras, escaldaduras, irritación de la piel, fistulas, dehiscencias quirúrgicas, lesiones por radiación, úlceras venosas, úlceras arteriales, úlceras por presión, úlceras de pie diabético, úlceras de etiología mixta, lesiones inflamatorias de la piel, cáncer de piel y heridas crónicas o necróticas.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el tratamiento terapéutico de la piel comprende mejorar el proceso cicatrizante y curativo en heridas que cursan con especies reactivas de oxígeno, incluyendo la cicatrización de heridas abiertas y lesiones cutáneas en mamíferos, de cualquier tipo, incluidas quemaduras, fotoenvejecimiento, lesiones por radiación, heridas agudas y crónicas y prevenir la formación de lesiones en piel intacta en mamíferos.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el tratamiento incluye tratamiento terapéutico y/o de cicatrización de heridas traumáticas y quirúrgicas agudas, cortes, abrasiones, laceraciones, llagas, quemaduras, escaldaduras, irritación de la piel, fistulas, dehiscencias quirúrgicas, lesiones por radiación, úlceras venosas, úlceras arteriales, úlceras por presión, úlceras de pie diabético, úlceras de etiología mixta, lesiones inflamatorias de la piel, cáncer de piel y heridas crónicas o necróticas.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores formulada para uso tópico seleccionada del grupo que comprende: crema, loción, microemulsión, gel, hidrogel, pomada, liposomas, brumas, polvos y soluciones o suspensiones acuosas.

Es también un objeto de la presente invención una composición según se define en cualquiera de los párrafos anteriores en forma de un hidrogel que presenta una viscosidad de entre 25000 a 70000 mPa·s (RV 05 5 rpm).

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Gráfica que muestra los resultados del ensayo "cierre o cicatrización de heridas" descrito en el ejemplo 2, respecto a la proliferación celular (% de área cubierta por fibroblastos) de dos composiciones que contienen la misma concentración de galactomanano (0,2 % de LBG) y distinta concentración de N-acetilcisteína (NAC) o un 0,001 % de licopeno.

Figura 2 (2A-2C): La figura 2A se refiere a una gráfica que muestra los resultados del ensayo "cierre o cicatrización de heridas" descrito en el ejemplo 2, respecto a la proliferación celular de diferentes composiciones que contienen la misma concentración de NAC y licopeno, (5 mM y 0,001 % respectivamente) y diferente cantidad de goma de algarroba LBG (0,1 % y 0,01%). Las figuras 2B y 2C son imágenes obtenidas por microscopía óptica invertida referidas al ensayo del ejemplo 2 que muestran la migración de los fibroblastos en el modelo de herida *in vitro*. La figura 2B muestra la mayor capacidad de migración de los fibroblastos en presencia del 0,001 % de licopeno con respecto a NAC 5 mM y la figura 2C muestra la mayor capacidad de migración de los fibroblastos en presencia del 0,1 % de LBG + el 0,001 % de licopeno con respecto a las condiciones del 0,1 % de LBG + NAC 5 mM y el 0,1 % de LBG.

Figura 3: Efecto del tratamiento con la composición de la presente invención en un caso clínico: dermatitis húmeda aguda en un perro.

Figura 4: Efecto del tratamiento con la composición de la presente invención en un caso clínico: Traumatismo en el pene de un perro.

Figura 5: Gráfica de los resultados del ensayo ORAC referidos en el ejemplo 4, que muestra la capacidad antioxidante con el tiempo de una formulación de acuerdo con la presente invención y una formulación en la que se sustituye licopeno por N-acetilcisteína.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es una nueva composición con actividad antioxidante que comprende un carotenoide en combinación con un galactomanano, y su uso para promover, acelerar y/o favorecer la cicatrización de heridas cutáneas abiertas y/o quemaduras en mamíferos. Esto es, la presente invención se refiere a una composición de uso tópico con actividad antioxidante e hidratante que promueve la cicatrización de heridas y encuentra utilidad en el tratamiento terapéutico de lesiones de la piel en mamíferos, mejorando de forma sorprendente el proceso cicatrizante y curativo de heridas que cursan con un amplio espectro de especies reactivas de oxígeno, incluyendo la cicatrización de heridas abiertas y lesiones cutáneas en mamíferos, de cualquier tipo, incluidas quemaduras, fotoenvejecimiento, lesiones por radiación y heridas agudas y crónicas, y prevenir la formación de lesiones en piel intacta en mamíferos.

Tal y como se ha comentado en apartados anteriores, durante la primera fase del proceso de cicatrización, la herida se ve expuesta a especies reactivas de oxígeno, tales como superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) así como radicales hidroxilo (HO_2) y oxígeno singlete (1O_2). Por lo que cualquier composición destinada a la cicatrización y/o curación de heridas debe, entre otros, neutralizar el exceso de dichas especies reactivas de oxígeno para minimizar el daño oxidativo que las mismas ocasionan.

El efecto curativo sorprendente de la composición de la presente invención es debido a una capacidad antioxidante basal superior, esto es, la presencia en la composición de determinados antioxidantes hidrófilos y lipídicos, en concreto la combinación de goma de algarroba y el carotenoide licopeno aumenta sustancialmente el espectro de la capacidad antioxidante de la combinación frente a sustancias reactivas de oxígeno, en particular, frente al oxígeno singlete, evitando de esta forma las desventajas de anteriores tratamientos tales como la pérdida de actividad antioxidante y la incapacidad de neutralizar eficientemente el importante oxígeno singlete.

Los carotenoides son pigmentos orgánicos que se encuentran de forma natural en plantas y otros organismos fotosintéticos como algas, algunas clases de hongos y bacterias.

Los carotenoides pertenecen al grupo de los terpenoides, siendo éstos una serie de compuestos que provienen del ácido mevalónico (derivado del acetil CoA) y son derivados del isopreno, un hidrocarburo que consta de cinco átomos de carbono. Específicamente, los carotenoides tienen estructura isoprenoide, son tetraterpenos y están constituidos por cuarenta átomos de carbono. Esos átomos forman cadenas conjugadas que pueden terminar en anillos de carbono sustituidos e insaturados en cada uno de sus extremos.

De acuerdo con su estructura química, los carotenoides pueden clasificarse en carotenos y xantofilas. Los carotenos son carotenoides que no contienen oxígeno y las xantofilas son derivados de caroteno que contienen oxígeno. Las composiciones de la presente invención contienen licopeno y, opcionalmente, uno o más carotenoides seleccionados del grupo que comprende: astaxantina, criptoxantina, cantaxantina, capsantina, luteína, violaxantina, beta-caroteno, alfa-caroteno. En una realización particular, el licopeno está en su forma de extracto puro o dispersión hidrófila. Los carotenoides se obtienen a través de técnicas bien conocidas para el experto en la técnica. Los procedimientos más comúnmente utilizados son procesos de extracción a partir de material vegetal, tales como extracción por disolventes, fluidos supercríticos, etc. o mediante procedimientos microbiológicos o por síntesis química.

El licopeno se encuentra en los tomates y otras frutas y verduras de color rojo, como las zanahorias rojas, el pimiento rojo, sandías y papayas. En particular, el licopeno puede extraerse a partir de la fruta entera, la pulpa, las pieles o las semillas del tomate por extracción con disolventes adecuados.

Un procedimiento para la obtención de licopeno puede realizarse usando frutas enteras de *Lycopersicum esculentum* y/o especies similares o partes de las mismas, procedentes de subproductos de procedimientos de la industria alimentaria. En este caso, el material fresco, parcialmente deshidratado, se somete a extracción con hidrocarburos aromáticos o alifáticos, o con disolventes inmiscibles en agua, en presencia de fosfolípidos, tales como agentes estabilizantes y tensioactivos. Los extractos se concentran hasta formar un aceite, o se fraccionan hasta obtener la concentración de licopeno requerida. A los efectos de la presente invención, pueden usarse extractos, dispersiones, etc. naturales o sintéticos con una concentración de licopeno de entre el 0,0001 y el 1,0 %, preferiblemente el 0,001 %. Productos de licopeno disponibles en el mercado son: Redivivo® Lycopene comercializado por DMS Nutritional products AG; TomatoRed® 10% CWD por Lycored; LycoVit® 10 CWD/S o LycoVit® 10% DC por BASF etc.

El licopeno puede también obtenerse a partir de fuentes naturales biosintéticas, tales como cultivos sumergidos de hongos tales como *Blakeslea*, *Choanephora* o *Phycomyces*. En este caso, el procedimiento consta de las siguientes etapas: Tratamiento directo con alcohol sobre la fuente natural de biosíntesis (caldo de fermentación) y separación de una biomasa húmeda purificada. Seguidamente se produce un acondicionamiento de la biomasa purificada mediante

secado más disgregación o ruptura de la misma, extracción sólido-líquido del licopeno con un disolvente orgánico, concentración del extracto enriquecido, precipitación/cristalización por adición de alcohol, filtración y, finalmente, secado. En una realización particular de la presente invención, la composición puede contener mezclas de carotenoides seleccionados del grupo que comprende: astaxantina, luteína, violaxantina, beta-caroteno, alfa-caroteno y licopeno, donde la composición contiene al menos el carotenoide licopeno. En otra realización particular de la presente invención, la composición solo contiene el carotenoide licopeno. En una realización particular, el carotenoide que forma parte de la composición de la presente invención es beta-caroteno y licopeno, en su forma de extracto puro o dispersión hidrófila. El licopeno está presente en la composición en una proporción de entre el 0,0001 y el 1,0 % en peso con respecto al peso total de la composición. Más preferiblemente, las composiciones según la presente invención comprenden licopeno en el intervalo del 0,0001-0,01 % en peso con respecto al peso total de la composición. En la presente invención, la composición comprende licopeno en una proporción del 0,0001 al 1,0 % en peso con respecto al peso de la composición final.

Los galactomananos son biopolímeros del tipo polisacárido formados por un esqueleto de manosa con ramificaciones formadas por unidades de galactosa. Más específicamente el esqueleto está formado por unidades de β -D-manopiranosas unidas por enlaces (1 $\rightarrow$ 4), con ramificaciones de α -D-galactopiranosas unidas por enlaces (1 $\rightarrow$ 6).

Los galactomananos con utilidad a los fines de la presente invención comprenden galactomanano natural y/o modificado. Según la presente invención, el galactomanano de la composición es goma de semilla de algarroba.

Las gomas de polisacárido modificadas adecuadas incluyen ésteres de gomas de polisacárido naturales o sustituidas, tales como ésteres de carboximetilo, ésteres de etilenglicol y ésteres de propilenglicol. Un ejemplo de goma de polisacárido sustituido es metilcelulosa. La composición de la presente invención puede contener una sola goma o una mezcla de varias gomas según se define en apartados anteriores.

Las gomas y en particular las gomas de galactomanano son materiales bien conocidos. Véanse por ejemplo, Industrial Gums: Polysaccharides & Their Derivatives, Whistler R.L. y BeMiller J.N. (eds.), 3ª ed. Academic Press (1992) y Davidson R.L., Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, McGraw-Hill, Inc., N.Y. (1980). La mayoría de las gomas están disponibles en el mercado en varias formas, normalmente en polvo, y son fáciles de utilizar en alimentos y composiciones tópicas. Por ejemplo, la goma de semilla de algarroba en forma de polvo disponible en el mercado es: Seedgum® de LBG SICILIA SRL, Italia; diferentes productos comercializados por ILCAR, S.r.l., Italia, etc.

Existen diversos métodos para la obtención de goma de algarroba: el método de extracción química alcalina y el método mecánico en seco.

En el método químico alcalino, los frutos seleccionados y secados en estufa se sumergieron en una solución de NaOH al 25 % durante 5 días para extraer las semillas. Posteriormente, se sometieron a calor húmedo a una temperatura de 80 $\pm$ 2 °C utilizando NaOH al 0,75 % durante de 10 a 15 minutos, mediante agitación. Se lavaron con abundante agua hasta observar el desprendimiento de las semillas y se dejaron en remojo durante 24 horas, cambiando el agua periódicamente. Se separó manualmente el endospermo de la testa, tegumento y cotiledón llevándolo a una estufa a 35 $\pm$ 2 °C durante 16 horas, se molió en un molino eléctrico y se tamizó a través de una malla n.º 60 de 250 micrómetros para obtener la goma.

En el método mecánico en seco, los frutos seleccionados y secados se molieron y tamizaron, separando el exocarpio y mesocarpio de la semilla, que se secaron en estufa durante 16 horas y luego se molieron y tamizaron, separando la testa, el tegumento y el cotiledón del endospermo, el cual se molió en un molino eléctrico hasta obtener la goma que se tamizó usando una malla n.º 60 de 250 micrómetros.

La composición de la presente invención comprende goma de algarroba en una proporción en un intervalo del 0,1 – 5 % en peso con respecto al peso total de la composición, más preferiblemente, el 0,5 - 3 % en peso con respecto al peso total de la composición, licopeno en una proporción en peso de entre el 0,0001-1,0 % en peso con respecto al peso total de la composición y cúrcuma en una proporción de entre el 0,0001-1 % con respecto al peso total de la composición.

Opcionalmente, las composiciones de la presente invención pueden contener, además del licopeno y la goma de algarroba y la cúrcuma, otros principios activos seleccionados del grupo que comprende: cúrcuma, otros agentes antioxidantes, tales como ácido ascórbico, tocoferoles, ácido alfa-lipoico, antocianinas, ácido gálico, galato de epigallocatequina (EGCG), ácido ferúlico, coenzima Q10, escualeno, flavonoides, resveratrol, polietilenglicol, selenio, cisteína, micronutrientes, tales como, vitaminas, minerales y oligoelementos, antibióticos y extractos naturales de plantas con actividad cicatrizante o beneficiosa para la piel (aloe vera, *Centella asiatica*, hamamelis, *Plantago lanceolata*, lavandula, *Echinacea angustifolia*, *Symphytum officinale*, *Chamaemelum nobile*, *Calendula officinalis* y *Helichrysum italicum*).

La cúrcuma es una planta herbácea de la familia del jengibre nativa del suroeste de la India. El extracto de esta planta

puede utilizarse de dos formas: como cúrcuma (extracto crudo) y como curcumina (estado purificado o refinado). Los métodos de obtención de tal ingrediente los conoce bien el experto en la técnica. Además, existen numerosos productos comerciales de cúrcuma que pueden usarse a los fines de la presente invención, tales como, por ejemplo, los comercializados por las siguientes empresas: NovaSol® de AQUANOVA AG, Alemania; así como otros productos comercializados por Undersun Biomedtech Corp, CA, EEUU; Xian Geekee Biotech Co., Ltd., China; PROQUIMAC PFC, S.A., España; Himachal Pharmaceuticals, India; Sancolor, S.A., en España.

En aquellas realizaciones tal como se describió en detalle en párrafos anteriores en las cuales se incorpora cúrcuma disuelta en etanol en la composición que comprende goma de algarroba y licopeno, la proporción en peso de cúrcuma en la composición de la invención está entre el 0,0001 y el 1,0 % con respecto al peso total de la composición.

En la presente invención, la composición comprende goma de algarroba en una proporción en peso de entre el 0,1 y el 5,0 % en peso con respecto al peso total de la composición, licopeno en una proporción en peso de entre el 0,0001 y el 1,0 % en peso con respecto al peso total de la composición y cúrcuma en una proporción en peso de entre el 0,0001 y el 1,0 % en peso con respecto al peso total de la composición.

Respecto a las vitaminas que pueden formar parte de la formulación en la composición de la presente invención, se contemplan las siguientes: vitaminas hidrosolubles, tales como vitaminas del complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, folato, vitamina B12, biotina, ácido pantoténico) y vitamina C; y vitaminas liposolubles tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K, así como sus precursores, análogos y derivados. Una realización preferida de la presente invención contempla la incorporación de alfa-tocoferol (vitamina E) y ácido ascórbico (vitamina C) en la composición. Estos ingredientes están disponibles en el mercado, tal como a través de las siguientes empresas, por ejemplo: Koninklijke DSM N.V., Países Bajos; NHU EUROPE GmbH, Alemania; PMC Isochem, Francia; Alpha Environmental, EE. UU.; Spectrum Chemical Mfg. Corp., EE. UU.

En aquellas realizaciones tal como se describió en detalle en párrafos anteriores en las cuales se incorporan vitaminas en la composición que comprende un carotenoide y galactomanano, la proporción en peso de las vitaminas, sus precursores, análogos y derivados en la composición de la invención está entre el 0,0001 y el 5,0 % con respecto al peso total de la composición.

Igualmente, en aquellas realizaciones tal como se describió en detalle en párrafos anteriores en las cuales se incorporan vitaminas en la composición que comprende goma de algarroba, licopeno y cúrcuma, la proporción en peso de las vitaminas, sus precursores, análogos y derivados en la composición de la invención está entre el 0,0001 y el 5,0 % con respecto al peso total de la composición.

También en aquellas realizaciones tal como se describió en detalle en párrafos anteriores en las cuales se incorporan vitaminas a la composición que comprende licopeno, goma de algarroba y cúrcuma, la proporción en peso de las vitaminas, sus precursores, análogos y derivados en la composición de la invención está entre el 0,0001 y el 5,0 % con respecto al peso total de la composición.

Los principios activos que forman parte de las composiciones de la presente invención se administran a la zona afectada de la piel en un excipiente tópico farmacéuticamente aceptable. A los efectos de la presente invención, un excipiente tópico farmacéuticamente aceptable es cualquier formulación farmacéuticamente aceptable que pueda aplicarse a la superficie de la piel para administración tópica, dérmica, intradérmica o transdérmica de las composiciones descritas en la presente invención.

Las formulaciones tópicas de la invención se preparan mezclando los ingredientes y/o mezclas de ingredientes de las composiciones tal como se describió anteriormente con un excipiente tópico según los métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos proporcionados por textos de referencia convencionales, tales como REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995); Ghosh, T. K.; *et al.*

Los excipientes tópicos útiles para la administración tópica de las formulaciones y composiciones de la presente invención descrita anteriormente pueden ser cualquier excipiente conocido en la técnica para la administración tópica, por ejemplo, cremas o lociones; microemulsiones; geles; hidrogeles, pomadas; liposomas; polvos y soluciones o suspensiones acuosas.

En una realización preferida, el excipiente tópico utilizado para administrar un compuesto descrito anteriormente es una emulsión, gel, hidrogel o pomada. Emulsiones tales como cremas y lociones son formulaciones tópicas adecuadas para su uso de acuerdo con la invención. Se describen emulsiones, tales como cremas y lociones, que pueden usarse como excipientes tópicos y su preparación, en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

En otra realización, el excipiente tópico usado para administrar la formulación o composición descrita anteriormente es un gel, por ejemplo, un gel de dos fases o un gel de una sola fase. Los geles e hidrogeles adecuados para su uso

en la invención se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

5 En otra realización, el excipiente tópico usado para administrar la formulación o composición descrita anteriormente es una mezcla para administración en forma de una pulverización con atomizadores o envases con un sistema sin
aire. Respecto a este último, cabe destacar que "el sistema sin aire" tiene una apariencia similar a los aerosoles pero
difiere de los envases tradicionales en su sistema de dosificación. Funcionan con un sistema de vacío continuo, por lo
que no requieren el uso de propelentes ni de conservantes. El producto que lo contiene no entra en contacto con el
aire ni se manipula directamente con las manos, de forma que está libre de contaminación por bacterias. A medida
10 que se consume, el pistón interno impulsa el contenido hacia arriba, con lo que no se desperdicia producto. Un experto
en la técnica conoce las técnicas así como los excipientes necesarios para formular adecuadamente la composición
de la presente invención en los formatos de administración comentados.

15 En general, los espesantes de polímero (agentes gelificantes) que pueden usarse a efectos de la presente invención
incluyen los conocidos por un experto en la técnica, tales como los agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos
usados comúnmente en las industrias cosmética y farmacéutica. Preferiblemente, el agente gelificante hidrófilo o
hidroalcohólico comprende "CARBOPOL®" (B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio), "HYPAN®" (Kingston Technologies,
Dayton, N.J.), "NATROSOL®" (Aqualon, Wilmington, Del.), "KLUCEL®" (Aqualon, Wilmington, DE) o "STABILEZE®"
(ISP Technologies, Wayne, N.J.). Preferiblemente, el agente gelificante comprende entre aproximadamente el 0,05 %
20 y aproximadamente el 4 % en peso de la composición. Más particularmente, el intervalo de porcentaje en peso
preferido de la composición para "Carbopol®" está comprendido entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente
el 0,6 %.

25 "Carbopol®" es uno de los numerosos polímeros reticulados de ácido acrílico a los que se les da el nombre general
de carbómero. Estos polímeros se disuelven en agua y forman un gel transparente o ligeramente turbio en la
neutralización con un material cáustico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina u otras bases
de amina.

30 En otra realización preferida, el excipiente tópico usado para administrar un compuesto descrito anteriormente es una
pomada. Las pomadas adecuadas para su uso en la invención se conocen bien en la técnica y se describen en
REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

35 En otra realización, el excipiente tópico utilizado en las formulaciones tópicas de la invención es una solución o
suspensión acuosa, preferiblemente, una solución acuosa. Se describen formulaciones tópicas acuosas adecuadas
para uso en la invención en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R.
Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

40 Los pH de las formulaciones tópicas de la invención están preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 3
a aproximadamente 8, más preferiblemente, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. Para estabilizar el pH,
preferiblemente, se incluye una cantidad eficaz de un tampón. En una realización, el agente tampón está presente en
la formulación tópica en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 1 % en peso de la
formulación. Para ajustar el pH, pueden usarse ácidos o bases según sea necesario, tales como, por ejemplo, ácido
clorhídrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido acético, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio,
45 fosfato de sodio dibásico, borato de sodio, etc.

Preferiblemente, las formulaciones tópicas en forma de gel o hidrogel de la invención tienen una viscosidad
comprendida en el intervalo de 25 a 70 Pa·s (alrededor de 25000 a 70000 Pa·s).

50 Las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como
los enumerados en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed.
1995), incluyendo, pero sin limitarse a, protectores, adsorbentes, lenitivos, emolientes, conservantes, humectantes,
agentes tamponantes, agentes disolventes, agentes de penetración en la piel y agentes tensioactivos.

55 Las composiciones de la presente invención pueden contener antioxidantes adicionales, tales como ácido ascórbico
y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes tales
como EDTA y ácido cítrico.

Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol.

60 Los agentes tamponantes adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, tampones acetato,
tampones citrato, tampones fosfato, tampones ácido láctico y tampones borato.

Los agentes disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas,
benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos.

Los agentes de penetración en la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, sulfóxido de N-decilmetilo, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol y monooleato de propilenglicol), y N-metilpirrolidona.

5 En una realización preferida de la presente invención, la composición se presenta en forma de gel y comprende los siguientes ingredientes y su proporción en peso respecto al peso total de la composición:

0,1 % - 1,0 % de carbómero

10 0,05 % - 0,5 % de EDTA

1,0 % - 20,0 % de glicerol

15 0,05 % - 5,0 % de goma de algarrobo

0,0001 % - 0,01 % de cúrcuma

0,0001 % - 1,0 % de licopeno

20 0,1 % - 10,0 % de ácido ascórbico

0,0001 % - 2,5 % de alfa tocoferol

25 c.s. de H₂O

En otra realización preferida de la presente invención, la composición se presenta en forma de gel y comprende los siguientes ingredientes y su proporción en peso respecto al peso total de la composición:

30 0,1 % - 1,0 % de carbómero

0,05 % - 0,5 % de EDTA

1,0 % - 20,0 % de glicerol

35 0,05 % - 5,0 % de goma de algarrobo

0,0001 % - 1,0 % de licopeno

40 0,1 % - 10,0 % de ácido ascórbico

0,0001 % - 2,5 % de alfa tocoferol

c.s. de H₂O

45 En otra composición que no forma parte de la invención, la composición se presenta en forma de gel y comprende los siguientes ingredientes y su proporción en peso respecto al peso total de la composición:

0,1 % - 1,0 % de carbómero

50 0,05 % - 0,5 % de EDTA

1,0 % - 20,0 % de glicerol

55 0,05 % - 5,0 % de goma guar

0,0001 % - 0,01 % de cúrcuma

0,0001 % - 1,0 % de beta-caroteno

60 0,1 % - 10,0 % de ácido ascórbico

0,00001 % - 2,5 % de alfa tocoferol

c.s. de H₂O

En otra composición que no forma parte de la invención, la composición se presenta en forma de gel y comprende los siguientes ingredientes y su proporción en peso respecto al peso total de la composición:

- 5 0,1 % - 1,0 % de carbómero
- 0,05 % - 0,5 % de EDTA
- 10 1,0 % - 20,0 % de glicerol
- 0,05 % - 5,0 % de goma guar
- 15 0,0001 % - 1,0 % de beta-caroteno
- 0,1 % - 10,0 % de ácido ascórbico
- 0,00001 % - 2,5 % de alfa tocoferol
- 20 c.s. de H₂O

25 Las formulaciones tópicas de la invención se preparan mezclando los ingredientes de las composiciones según se describió anteriormente con los excipientes tópicos y aditivos farmacéutica y/o cosméticamente aceptables de la siguiente manera: Se hidrata el carbómero en la mitad del volumen final de agua con agitación continuada suave (mezcla A). Se mezcla la goma de algarroba con el glicerol y se añade un 40 % del agua final agitando (mezcla B). Una vez que el carbómero está correctamente hidratado, se añaden de forma secuencial los diferentes componentes a la mezcla A con agitación. Entre estos componentes se incluyen los siguientes: EDTA, cúrcuma, ácido ascórbico, alfa-tocoferol, licopeno, otros carotenoides etc. Se combinan ambas mezclas (A y B), y una vez que se alcanza una buena homogeneidad del producto, se activa el carbómero y se ajusta el pH con hidróxido de sodio u otro corrector del pH compatible con el carbómero hasta alcanzar el pH final de la muestra, y se añade el resto del agua necesaria.

30

35 Las composiciones de la presente invención están destinadas al uso terapéutico en la piel. Dicha aplicación cosmética y/o terapéutica comprenderá cualquier efecto beneficioso para la piel que tenga como finalidad la mejora o el tratamiento, incluida incluso la curación, de cualquier afección de la piel o daño ocasionado en la piel que requiera promover, acelerar y/o favorecer la reparación, hidratación y cicatrización de heridas cutáneas abiertas y/o quemaduras en mamíferos, independientemente del origen de la lesión, el nivel de gravedad y/o la superficie afectada. El daño en la piel puede ir desde una irritación superficial, laceraciones hasta un daño profundo que afecte a la dermis, epidermis y otros tejidos más profundos tales como músculo, fascias, tejido conjuntivo que incluso llegue a dejar al descubierto hueso y tendones y otros tipos de estructuras subcutáneas.

40

En concreto, se contempla la aplicación de las formulaciones de la presente invención para el tratamiento terapéutico y/o de cicatrización de heridas traumáticas y quirúrgicas agudas, quemaduras, escaldaduras, fistulas, dehiscencias quirúrgicas, úlceras venosas, úlceras arteriales, úlceras por presión, úlceras de pie diabético, úlceras de etiología mixta, lesiones inflamatorias de la piel, lesiones por humedad, irritaciones, laceraciones, avulsiones, incisiones, punciones, mordeduras, cáncer de piel y heridas crónicas o necróticas.

45

Además, se contempla la aplicación de las formulaciones de la presente invención para el tratamiento del daño de la piel relacionado con la edad y provocado por la presencia de radicales libres de oxígeno, entre otros, envejecimiento de la piel por causas intrínsecas y/o extrínsecas, tales como, sol, mala nutrición, contaminación medioambiental, estrés, tabaco, drogas, alcohol, sequedad de la piel, enfermedades inflamatorias, dermatitis, pérdida de elasticidad y contenido de colágeno en la piel.

50

Para tratar los trastornos de la piel detallados en el párrafo anterior de acuerdo con la presente invención, las composiciones se aplican por vía tópica sobre la zona afectada. Por ejemplo, lavando el área de aplicación primero, si fuese necesario, con una solución jabonosa o un antiséptico seguido por abundante solución salina fisiológica, lactato de Ringer u otra solución apropiada. Después de secar cuidadosamente la zona afectada con una gasa estéril, se aplicaría el producto sobre la zona dañada cubriéndola con una capa del producto.

55

Generalmente, la cantidad de composición aplicada a la piel de acuerdo con la invención varía dependiendo de la forma farmacéutica o cosmética del producto y de las características de la lesión de la piel, pero, por ejemplo, para un hidrogel podría oscilar entre una fina capa de 0,1 cm o una capa más gruesa de hasta 5 cm o más. Si se presenta una herida cavitada, el hidrogel debe cubrir totalmente la cavidad. Dependiendo del tipo de lesión y si el área de piel afectada se cubre o no, la pauta de aplicación puede variar entre 2 y 6 veces al día, o cada 2 o 3 días durante un periodo de tiempo que oscila en general entre 3 y 60 días hasta la mejora o cura de la lesión en la piel, si bien en

60

algunos casos la aplicación puede prolongarse durante varios meses.

El efecto terapéutico producido por las composiciones de la presente invención presenta ventajas sorprendentes y sustanciales frente a otros tratamientos similares conocidos del estado de la técnica. El estado de la técnica más próximo a la invención está representado por la patente europea EP1206271B1, que describe una composición antioxidante para el tratamiento cosmético y/o terapéutico de la piel que comprende, entre otros, un galactomanano, tal como goma de algarroba, N-acetilcisteína y, opcionalmente, cúrcuma.

Las composiciones de la presente invención muestran un efecto biológico sorprendentemente superior a las composiciones citadas en el documento EP1206271B1, basándose en un aumento de la capacidad antioxidante que conlleva un aumento de la actividad cicatrizante de entre el 10 y el 30 %, lo que representa consecuencias ventajosas aplicables al tratamiento, entre otros, una disminución de la duración del tratamiento y una reducción del tiempo que el paciente padece dolor. Adicionalmente, las composiciones de la presente invención muestran una mayor estabilidad, lo que repercute tanto en su eficacia como en la duración de su efecto durante el tiempo de contacto con la piel. Asimismo, a la hora de la producción, almacenamiento y distribución del producto, su mayor estabilidad le aporta ventajas competitivas, económicas y de logística.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formulación de la composición

El producto se mezcla en dos fases, añadiendo el EDTA, cúrcuma, licopeno, ácido ascórbico, tocoferol a una solución hidratada del carbómero. El galactomanano de algarroba se humedece en glicerol y luego se hidrata con el 40 % del agua final.

Se mezclan ambas fases y se activa la gelificación del carbómero con una solución de hidróxido de sodio hasta obtener pH 6,5. Así, el producto obtenido consistiría en una composición en forma de un hidrogel con la siguiente formulación:

0,3 % de carbómero
 0,1 % de EDTA
 5,0 % de glicerol
 3,0 % de galactomanano
 0,16 % de etanol + 0,0001 % de cúrcuma
 0,0001 % de licopeno
 0,15 % de ácido ascórbico
 0,02 % de alfa tocoferol
 Ajustado con NaOH a 6,5
 H₂O hasta completar el peso, c.s.

Un vez esterilizado el producto por calor húmedo, la viscosidad inicial es de entre 25000-35000 mPa·s (RV 05 5 rpm). Con el tiempo y debido a la propiedad inherente a los fluidos no newtonianos preparados con galactomanano de algarroba (tixotropía), la viscosidad del hidrogel aumenta hasta alcanzar viscosidades de 70000 mPa·s (RV 05 5 rpm).

Ejemplo 2: Ensayo de cicatrización de heridas o ensayo de rayado *in vitro*

El ensayo de cicatrización de heridas o ensayo de rayado *in vitro* mide la capacidad de un producto para estimular la proliferación celular (fibroblastos epiteliales o queratinocitos) y cerrar una brecha sin células en una monocapa celular en el tejido de cultivo. Para que la brecha sea homogénea en todos los pocillos, las células se siembran en pocillos que contienen unos bloques de silicona de igual tamaño, que impiden la adhesión de las células en la zona ocupada por el bloque. Así, se sembraron fibroblastos epiteliales en placas de 24 pocillos con los bloques o barreras de silicona. Después de una incubación durante 12 horas, se retiraron las barreras y se incubaron las células durante 24-72 horas con medio que contenía los componentes por separado o combinados [diferentes concentraciones de galactomanano de algarroba (LBG, 0,2, 0,1 y 0,01 %), licopeno (0,001 %)] y acetilcisteína (NAC, 5 mM). La superficie total del pocillo cubierta por las células o el número de células se estimó basándose en las imágenes obtenidas de los pocillos con diferentes tratamientos.

Los resultados del ensayo realizado se muestran en la figura 1, que ilustra el área de la superficie de los pocillos que se cubrió con los fibroblastos que migraron hacia la zona de la brecha. Puede observarse que los pocillos tratados con el 0,2 % de galactomanano y el 0,001 % de licopeno muestran un mayor número de células que migraron, de forma

que fueron capaces de cubrir un área significativamente mayor que si se trataran con el 0,2 % de galactomanano y acetilcisteína 5 mM. Este resultado *in vitro* indica que las células, en presencia del 0,2 % de galactomanano y el 0,001 % de licopeno, tienen una mayor capacidad de cubrir una herida *in vivo*.

- 5 Posteriormente, pudo determinarse, según se muestra en las figuras 2A a 2C, que la combinación entre la goma de algarroba y el licopeno produjo los mejores resultados en el ensayo de cicatrización *in vitro*, puesto que el área cubierta por células era significativamente mayor en esta condición, con respecto a la goma de algarroba sola o la combinación de galactomanano+NAC (figura 2A). Las figuras 2B y 2C muestran imágenes del modelo de cicatrización *in vitro*, donde puede observarse la zona de la brecha y su colonización por fibroblastos. Puede observarse cómo el 0,001 %
10 de licopeno indujo una mejor cicatrización *in vitro* con respecto a NAC 5 mM (figura 2B) y que con la combinación del 0,1 % de galactomanano + el 0,001 % de licopeno se obtuvieron mejores resultados en cuanto a la cicatrización, con respecto al 0,1 % de goma de algarroba y el 0,1 % de goma de algarroba + NAC 5 mM (figura 2C).

Ejemplo 3: Ensayo clínico en animales

- 15 Se realizó un estudio clínico de campo (protocolo interno PRO-12) con veterinarios especialistas en tratamiento de heridas de la piel, para someter a prueba la eficacia de la composición antioxidante de la presente invención, (formulación del ejemplo 1) en comparación con un hidrogel comercial, (Vexoderm Gel®) cuya composición comprende galactomanano, N-acetilcisteína y cúrcuma. A continuación se detalla en la tabla 1 el resumen de los resultados
20 cualitativos obtenidos.

- Tabla 1: Resumen de los resultados cualitativos del ensayo que compara las características clínicas observadas en animales tratados con una formulación del documento EP1206271B1 (galactomanano + acetilcisteína + cúrcuma) y una formulación de gel de acuerdo con la presente invención (galactomanano + licopeno + cúrcuma) (++++ excelente;
25 +++ muy bueno; ++ bueno; + adecuado; - negativo).

Parámetro clínico	Vexoderm Gel (acetilcisteína)	Nuevo hidrogel (ejemplo 1) (Licopeno)	Notas
Facilidad en la administración	+++	+++	El nuevo hidrogel con licopeno es más fluido
Desbridado/eliminación de tejidos necróticos/fibrina/esfacelos	++	+++	
Limpieza de la herida	++	+++	
Tejido de granulación	++	++++	Excelente tejido de granulación con el nuevo hidrogel que aparece muy rápidamente.
Estado de los bordes de re-epitelización	++	++++	
Tejido perilesional	+++	++++	
Cierre de la herida	++	++++	El hidrogel con licopeno consigue el cierre de las heridas entre un 10-30% más rápido que el hidrogel con acetilcisteína.

- 30 A continuación se muestran las características de dos de los casos clínicos en los que se ha aplicado el gel formulado según la presente invención. Los casos clínicos los llevaron a cabo veterinarios con experiencia previa en el uso del hidrogel con una formulación indicada en el documento EP1206271B1, de forma que pudiera realizarse una comparación entre los dos tipos de formulaciones.

Caso de un perro, bulldog inglés, dermatitis húmeda aguda (puntos calientes)

- 35 Un Bulldog Inglés de 4 años sin castrar se llevó a la clínica debido al prurito y una lesión maloliente en el área del cuello. El área presentaba un olor fétido, eritema significativo, pérdida de pelo y exudado parcialmente sanguinolento. Tras una inspección más cercana, se detectaron dos áreas dolorosas de lesiones húmedas inflamadas con pus y

exudado. Este tipo de lesión es típica de la dermatitis húmeda aguda (punto caliente). Se procedió a rasurar y limpiar el área. Después de la desinfección del área, se aplicó en abundancia la composición (ejemplo 1), es decir, hidrogel formulado con goma de algarroba y licopeno. Se recetaron antibióticos sistémicos y AINE y se recomendó al propietario: 1) lavar el área cada 12 horas; 2) durante los dos primeros días, aplicar también una crema tópica de corticosteroides para controlar el prurito; 3) seguido del hidrogel de galactomanano y licopeno dos horas después de la crema. Según se muestra en la figura 3, después de 7 días, se observó una mejora significativa de las lesiones, y se consideraron cerradas a los 14 días del inicio del tratamiento con el hidrogel de la presente invención.

Caso de traumatismo en el pene de un perro.

Paciente canino macho de 4 años con una lesión necrótica grande en el pene probablemente debido a un traumatismo. Durante una sesión de rehabilitación de una lesión parapléjica en el animal, para su tratamiento, el área de la úlcera se limpió con solución salina y gasas estériles, se aplicó directamente la composición de la presente invención (ejemplo 1), es decir, el hidrogel formulado con galactomanano de algarroba y licopeno, y se cubrió con apósito de gasa impregnado con vaselina. Puesto que el apósito se humedecía frecuentemente por el contacto con la orina, el veterinario recomendó a los propietarios que lavaran el área frecuentemente, aplicaran el hidrogel de la presente invención y lo cubrieran. Tal y como puede apreciarse en la figura 4, la curación se produjo rápidamente, consiguiendo la eliminación completa del tejido necrótico al tercer día y la curación completa de la herida el día 6 tras el inicio del tratamiento, dando como resultado un pene funcional recuperado.

Ejemplo 4: Ensayo de estabilidad de la capacidad antioxidante de la formulación

Este estudio analizó la estabilidad a $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ de formulaciones idénticas del hidrogel, excepto por la inclusión de acetilcisteína (5 mM) o su sustitución por la combinación de licopeno (0,0001), vitamina C (0,15) y vitamina E (0,02). El análisis se realizó en diferentes tubos a los siguientes tiempos: 3, 6, 9 y 12 meses. A estos tiempos, se determinó la capacidad antioxidante por medio del ensayo ORAC y usando Trolox® (un derivado hidrosoluble de la vitamina E) para generar una curva patrón. Los datos de cada hidrogel se normalizaron en cada uno de los tiempos de análisis al valor inicial (tiempo cero). Los resultados demuestran que la formulación de la presente invención mantiene una mejor capacidad antioxidante a lo largo del tiempo, es decir, la presente formulación es más estable que la formulación con acetilcisteína como antioxidante (figura 5).

REIVINDICACIONES

1. Composición antioxidante que comprende, con respecto al peso total de la composición, el 0,1-5 % de goma de algarroba, el 0,0001-1 % de licopeno y el 0,0001-1 % de cúrcuma.
2. Composición antioxidante de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento terapéutico de lesiones de la piel en mamíferos.
3. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el tratamiento terapéutico de la piel comprende mejorar el proceso cicatrizante y curativo de heridas que cursan con presencia de especies reactivas de oxígeno, incluyendo la cicatrización de heridas abiertas y lesiones cutáneas en mamíferos, de cualquier tipo, incluidas quemaduras, fotoenvejecimiento, lesiones por radiación y heridas agudas y crónicas, y prevenir la formación de lesiones en piel intacta en mamíferos
4. Composición antioxidante para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde el tratamiento incluye tratamiento terapéutico y/o de cicatrización de heridas traumáticas y quirúrgicas agudas, cortes, dehiscencias quirúrgicas, abrasiones, laceraciones, lesiones por humedad, llagas, quemaduras, escaldaduras, irritación de la piel, fistulas, úlceras venosas, úlceras arteriales, úlceras por presión, úlceras de pie diabético, úlceras de etiología mixta, lesiones inflamatorias de la piel, cáncer de piel y heridas crónicas o complejas.
5. Composición antioxidante para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el uso es uso tópico seleccionado del grupo que comprende: crema, loción, gel en microemulsión, hidrogel, pomada, liposomas, polvos y soluciones o suspensiones acuosas.
6. Composición antioxidante para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en forma de un hidrogel que presenta una viscosidad de 25000 a 70000 mPa·s (RV 05 5 rpm).

FIG.1

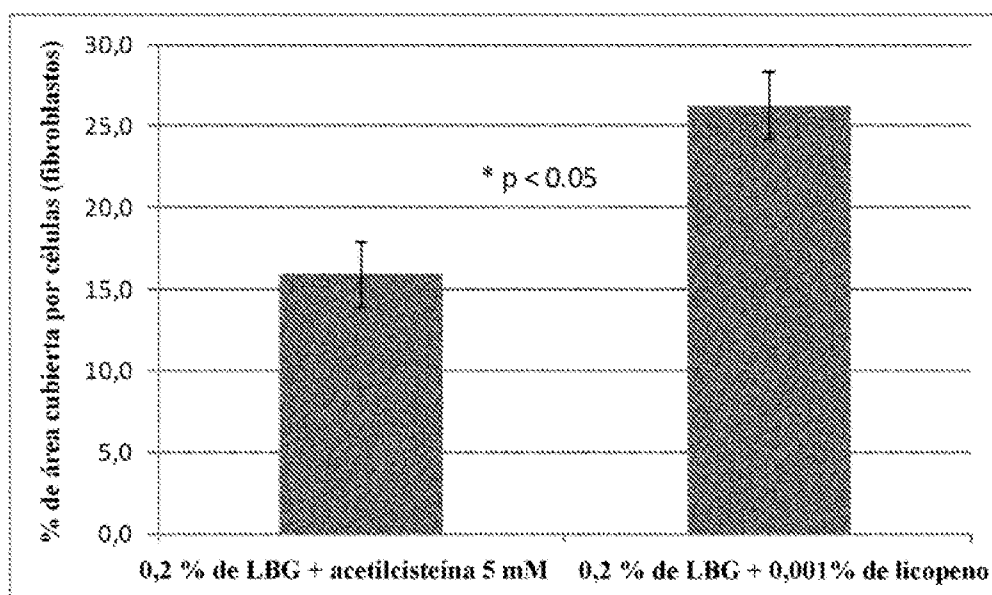


FIG.2A

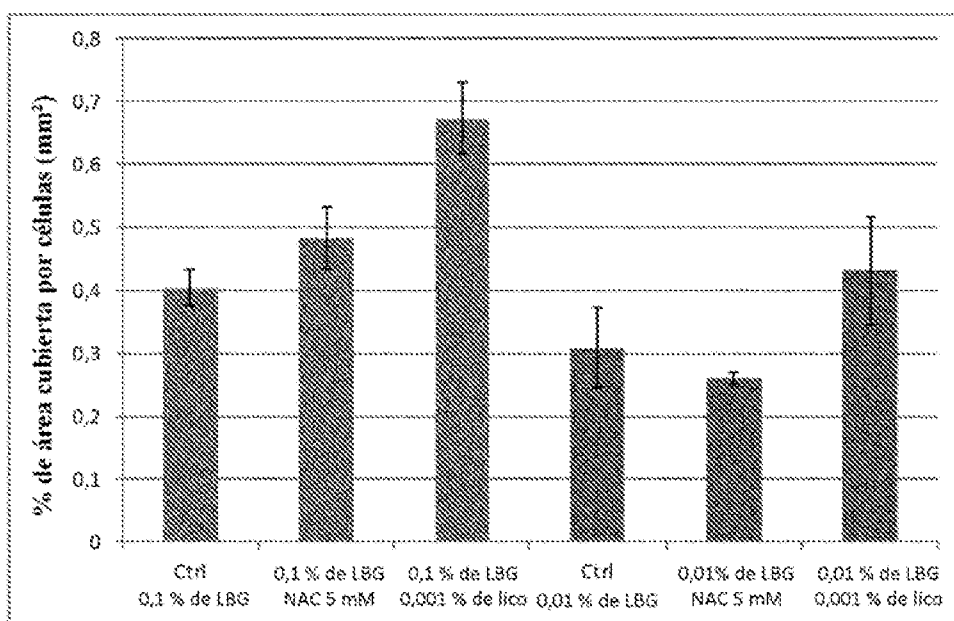


FIG.2B

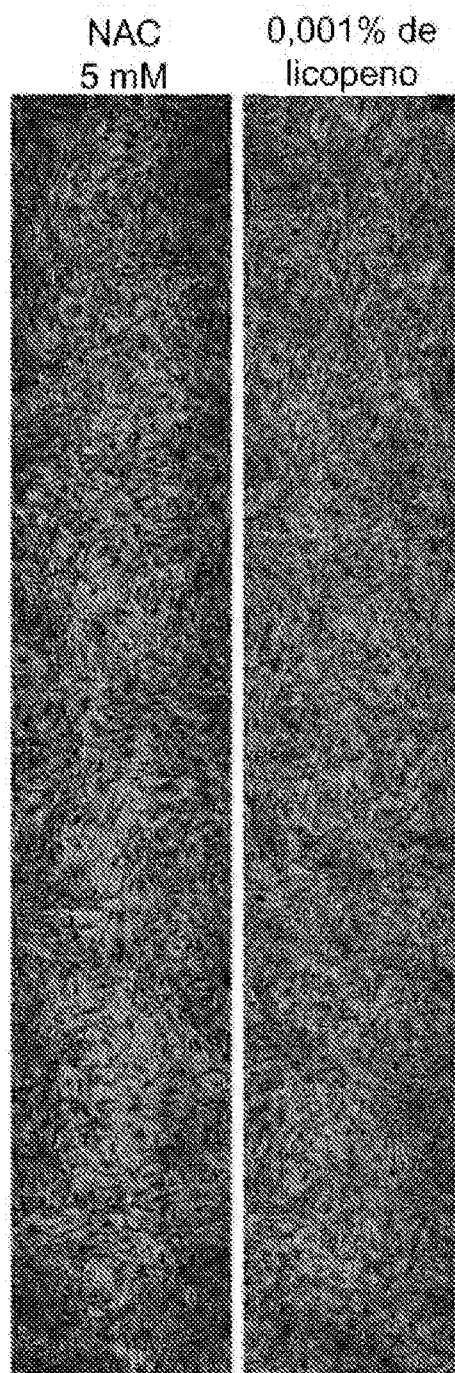


FIG.2C

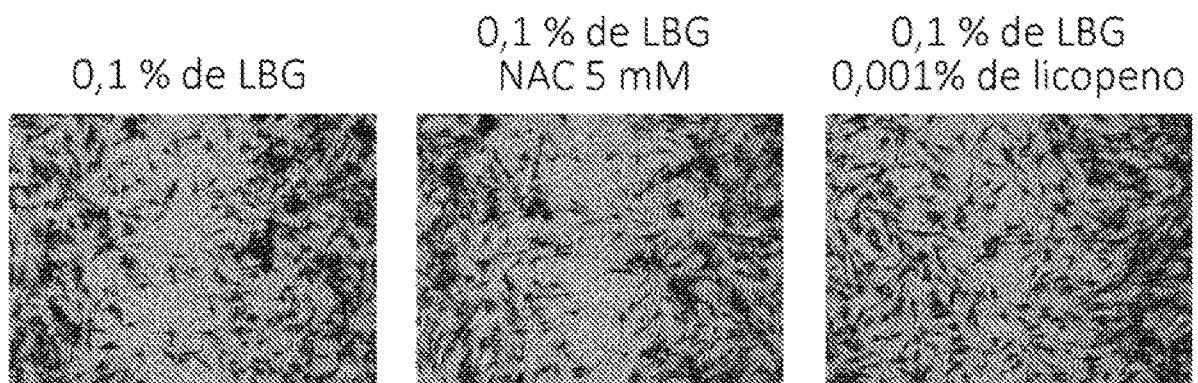


FIG.3

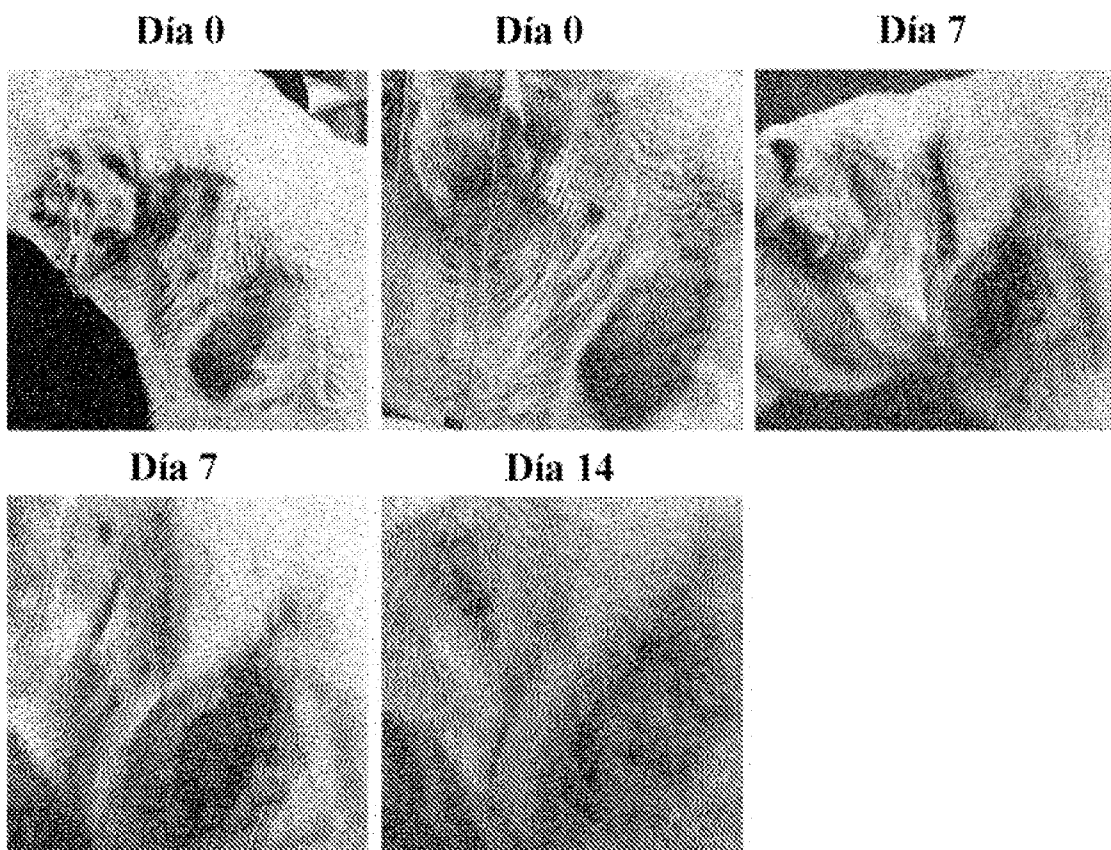
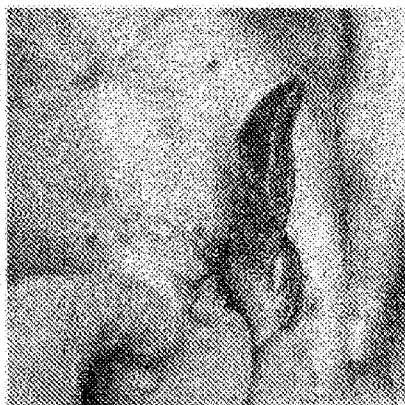


FIG.4

Día 0



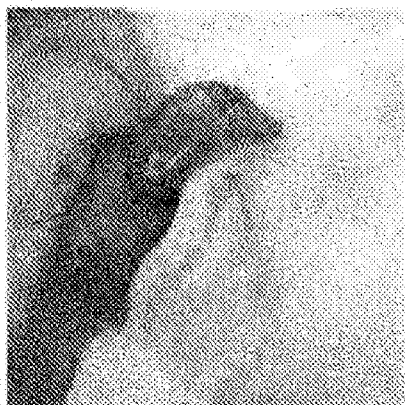
Día 1



Día 2



Día 3



Día 4



Día 5



FIG.5

