DESCRIPCIÓN

Composiciones de administración farmacéutica y usos de las mismas

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio previsto en virtud de 35 U.S.C. 119(e) de la fecha de presentación de la solicitud provisional estadounidense con número de serie 62/791.005, presentada el 10 de enero de 2019, titulada "*DRUG DELIVERY COMPOSITIONS AND USES THEREOF*" (COMPOSICIONES DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS Y USOS DE LAS MISMAS), cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento como referencia.

Antecedentes

Los tratamientos para tejido deteriorado, como membranas mucosas o piel, suelen incluir la administración tópica o sistémica de agentes terapéuticos (por ejemplo, fármacos antibacterianos) combinada con la venda de heridas y con el desbridamiento mecánico o enzimático. Aunque estos tratamientos son típicamente suficientes para fomentar la cicatrización de cortes pequeños e infecciones, tejidos más gravemente deteriorados, como heridas crónicas, piel infectada, etc., no acostumbran a ser adecuadamente estudiadas por esas modalidades. Un desafío principal de los métodos actuales es proporcionar un microambiente para el tejido que sea refractario para el desarrollo microbiano y cree condiciones moleculares que promuevan la regeneración y cicatrización del tejido.

Sumario

Los aspectos de la divulgación se refieren a composiciones y métodos útiles para tratar la piel deteriorada. La divulgación se basa, parcialmente, en composiciones (sistemas) de administración de fármacos que comprenden uno o más de cada uno de los siguientes: un agente activador de superficie (por ejemplo, un tensioactivo), un agente de hidratación (por ejemplo, un agente higroscópico) y un tampón a base de carbonato que mantiene el pH de la composición entre aproximadamente 7,5 y 9,5. Sin querer restringirse a ninguna teoría específica, cuando se administran en el tejido deteriorado (por ejemplo, piel, tejido mucoso, etc.) de un individuo (por ejemplo, un individuo humano), las composiciones descritas por la divulgación proporcionan un microambiente que promueve la cicatrización y regeneración del tejido al proporcionar simultáneamente: 1) desbridamiento molecular; 2) hidratación adecuada; y 3) actividad antiinflamatoria y antimicrobiana (por ejemplo, la eliminación de la biopelícula bacteriana como resultado de la ruptura de la estructura de soporte de polisacáridos exopoliméricos). En algunas realizaciones, las propiedades y/o actividades de las composiciones descritas por la divulgación son sorprendentes a la vista de composiciones para curar heridas actualmente disponibles, que suelen tener valores de pH en un intervalo de neutro (por ejemplo, pH aproximadamente 7) a ácido (por ejemplo, pH aproximadamente 5-6).

Como consecuencia, en algunos aspectos, la divulgación proporciona una composición que comprende un sistema de administración de fármacos que comprende una disolución de tampón carbonato, al menos dos biotensioactivos diferentes, al menos un agente higroscópico y al menos un antioxidante; y al menos un agente bioactivo, en el que la composición tiene un pH que oscila entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 9,5.

En algunas realizaciones, una disolución de tampón carbonato comprende uno de los siguientes iones: sodio, potasio, calcio y magnesio. En algunas realizaciones, una disolución de tampón carbonato es una disolución de tampón bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, los biotensioactivos de la composición se seleccionan de un glucolípido, lipopéptido y biotensioactivo polimérico.

En algunas realizaciones, un glucolípido se selecciona de un ramnolípido, soforolípido, trehalolípido, celobiolípido, lípido de manosileritritol y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los biotensioactivos comprenden al menos un ramnolípido y al menos un soforolípido.

En algunas realizaciones, un lipopéptido se selecciona de una surfactina, plipastatina, bacilomicina, fengicina, subtilisina, gramicidina, polimixina y cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, un biotensioactivo polimérico es seleccionado a partir de emulsano, biodispersano, liposano, complejo de manano-lípido-proteína, de complejo hidrato de carbono-lípido-proteína y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la cantidad total de los biotensioactivos en una composición oscila entre aproximadamente el 1,5% (p/p) y el 10% (p/p). En algunas realizaciones, la razón de ramnolípido con respecto a soforolípido en una composición oscila entre aproximadamente 1:9 (por ejemplo, del 1% (p/p) al 99% (p/p)) y aproximadamente 9:1 (por ejemplo, del 99% (p/p) al 1% (p/p)). En algunas realizaciones, la razón es de aproximadamente el 50% al 50% (por ejemplo, 1:1).

En algunas realizaciones, un agente higroscópico comprende un agente seleccionado de un polímero de glicol, glicosoaminoglicano y un polímero celulósico. En algunas realizaciones, un polímero de glicol comprende un polímero de polietilenglicolglicol en el que, opcionalmente, el polímero de polietilenglicolglicol comprende entre 2

subunidades de polímero y aproximadamente 50.000 subunidades de polímero. En algunas realizaciones, un glucosaminoglucano es ácido hialurónico. En algunas realizaciones, un polímero celulósico comprende carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. En algunas realizaciones, la cantidad del agente higroscópico en la composición oscila entre aproximadamente el 1% (p/p) y aproximadamente el 10% (p/p).

En algunas realizaciones, al menos un antioxidante de la composición es un antioxidante lipófilo. En algunas realizaciones, un antioxidante lipófilo es hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxibutilanisol butilado (BHA) y/o un tocoferol. En algunas realizaciones, un tocoferol es alfatocoferol.

En algunas realizaciones, una composición comprende al menos un agente bioactivo. En algunas realizaciones, un agente bioactivo es una molécula pequeña, proteína, ácido nucleico o extracto bioactivo.

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo se obtiene (por ejemplo, se extrae) a partir de uno o más tipos de propóleos (por ejemplo, una mezcla de propóleos). En algunas realizaciones, un propóleo (por ejemplo, mezcla de propóleos) comprende propóleo verde, propóleo marrón, propóleo rojo o una combinación de los mismos (por ejemplo, propóleo verde y marrón, propóleo rojo, verde y marrón, etc.). En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural (por ejemplo, un extracto de propóleo) comprende uno o más de los siguientes: un flavonoide, artepilina C, triterpenoide, isoflavónido y ácido aromático. En algunas realizaciones, la razón de propóleo verde con respecto a propóleo marrón en una composición oscila entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la cantidad total de extracto bioactivo de propóleo en una composición oscila entre aproximadamente el 5% (p/p) y aproximadamente el 20% (p/p).

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural se obtiene (por ejemplo, se extrae) a partir de uno o más tipos de algas marinas (por ejemplo, una mezcla de algas marinas). En algunas realizaciones, uno o más tipos de algas marinas se seleccionan de los géneros *Enteromorpha, Ulva, Monostroma, Codium, Caulerpa, Bryopsis, Porphyra y Laminaria.* En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural (por ejemplo, extracto de alga marina) comprende uno o más polisacáridos sulfatados. En algunas realizaciones, uno o más polisacáridos sulfatados se seleccionan de carragenano, galactano, ulvano y fucoidano. En algunas realizaciones, el extracto bioactivo comprende además extracto de *Aloe vera*. En algunas realizaciones, la cantidad total de extracto bioactivo de algas marinas en una composición oscila entre aproximadamente el 5% (p/p) y aproximadamente el 20% (p/p).

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural comprende uno o más carotenoides y/o vitamina A (o un derivado de los mismos). En algunas realizaciones, un extracto bioactivo que comprende carotenoides se obtiene (por ejemplo, se extrae) a partir de aceite de zanahoria. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural de aceite de zanahoria comprende uno o más complejos de vitamina B. En algunas realizaciones, uno o más complejos de vitamina B son un derivado de ácido pantoténico o un derivado o análogo del mismo. En algunas realizaciones, un complejo de vitamina B comprende dexpantenol. En algunas realizaciones, la cantidad total de extracto bioactivo natural de aceite de zanahoria en una composición oscila entre aproximadamente el 1% (p/p) y aproximadamente el 5% (p/p).

En algunas realizaciones, una composición comprende además una o más proteínas (por ejemplo, proteínas animales, proteínas de la matriz extracelular, etc.). En algunas realizaciones, la proteína comprende colágeno, albúmina o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural se obtiene (por ejemplo, se extrae) a partir de una planta. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural se obtiene (por ejemplo, se extrae) a partir de *Melissa officinalis*. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo natural de *Melissa officinalis* comprende uno o más complejos de vitamina B. En algunas realizaciones, uno o más complejos de vitamina B comprenden metilcobalamina y/o cianocobalamina. En algunas realizaciones, uno o más complejos de vitamina B son un derivado de ácido pantoténico o un derivado o análogo del mismo, en el que, opcionalmente, el complejo de vitamina B comprende dexapantenol. En algunas realizaciones, la cantidad total de extracto bioactivo natural de *Melissa officinalis* en una composición oscila entre aproximadamente el 1% (p/p) y aproximadamente el 5% (p/p).

En algunas realizaciones, una composición tal como se describen por la divulgación se formula como un sólido (por ejemplo, polvo, tal como polvo liofilizado), líquido, gel (por ejemplo, un hidrogel) o espuma. En algunas realizaciones, un líquido es un enjuague bucal. En algunas realizaciones, un gel o espuma se formula como un pulverizador aerosolizado o un hidrogel. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe por la divulgación se presenta sobre o en un sustrato sólido. En algunas realizaciones, un sustrato sólido comprende fibras de algodón. En algunas realizaciones, un sustrato sólido es una venda o una mascarilla de algodón.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un sustrato sólido que comprende una composición tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un kit comprende además una o más vendas elásticas. En algunas realizaciones, la composición se formula como una espuma, gel o líquido.

En algunas realizaciones, un sustrato sólido comprende fibras de algodón. En algunas realizaciones, un sustrato sólido es una venda (por ejemplo, una venda no adhesiva) o una mascarilla (por ejemplo, una mascarilla facial de algodón).

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un kit que comprende una composición tal como se describe en el presente documento y una venda para heridas no adherente. En algunas realizaciones, una venda para heridas no adherente comprende fibras de algodón.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un kit que comprende una composición tal como se describe en el presente documento y uno o más agentes antivirales eficaces para tratar un virus del herpes simple.

En algunas realizaciones, uno o más agentes antivirales se seleccionan de aciclovir, valaciclovir y famciclovir. En algunas realizaciones, el virus del herpes simple es el herpes simple labial (HSL). En algunas realizaciones, la composición, el agente antiviral o una combinación de los mismos se formulan para administración tópica.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar lesiones en la cavidad bucal de un individuo (por ejemplo, un individuo humano), comprendiendo el método la administración de una composición tal como se describe en el presente documento a un individuo con una o más lesiones en la cavidad bucal.

En algunas realizaciones, un individuo tiene, o se sospecha que tenga, mucositis. En algunas realizaciones, a un individuo se le administró anteriormente una quimioterapia, unaradioterapia o una combinación de quimioterapia y radioterapia. En algunas realizaciones, un individuo ha sido sometido a una cirugía buco-maxilofacial.

En algunas realizaciones, se administra la composición directamente en la cavidad bucal del individuo. En algunas realizaciones, la administración es a través de pulverizador oral o enjuague bucal. En algunas realizaciones, a un individuo se le administra la composición más de una vez al día (por ejemplo, 2, 3, 4 o más veces al día). En algunas realizaciones, se administra la composición al individuo antes de una comida, después de una comida o antes y después de una comida. En algunas realizaciones, la administración de la composición inhibe la formación y/o desarrollo de la biopelícula bacteriana.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método que comprende la administración de una composición tal como se describe en el presente documento a la piel de un individuo que lo necesita.

En algunas realizaciones, la piel del individuo ha sido sometida a un procedimiento cosmético. En algunas realizaciones, el procedimiento cosmético es una exfoliación cutánea por láser.

En algunas realizaciones, la piel del individuo está deteriorada. En algunas realizaciones, la piel deteriorada es una herida (por ejemplo, incisión quirúrgica, etc.), úlcera o ampolla.

En algunas realizaciones, la administración comprende poner en contacto la piel del individuo con un sustrato sólido que comprende la composición. En algunas realizaciones, el sustrato sólido es una venda no adhesiva o una mascarilla facial de algodón.

En algunas realizaciones, se administra la composición por vía tópica. En algunas realizaciones, la administración se produce al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 veces al día. En algunas realizaciones, la administración se produce al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 veces a la semana.

En algunas realizaciones, un individuo tiene, o se sospecha que tenga, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1 o diabetes tipo II). En algunas realizaciones, el individuo tiene una herida crónica resultante de la diabetes o piel deteriorada resultante del flujo sanguíneo insuficiente, por ejemplo, varices o una escara de decúbito. En algunas realizaciones, el individuo tiene, o se sospecha que tenga, una úlcera diabética, por ejemplo, una úlcera de pie diabético.

En algunas realizaciones, un individuo está infectado o sospecha estar infectado por un virus del herpes simple. En algunas realizaciones, el virus es el herpes simple labial.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método de regenerar una terminación nerviosa periférica en un individuo que lo necesite, comprendiendo el método la administración al individuo de: una primera composición que comprende un extracto bioactivo de *Melissa officinalis*; y una segunda composición que comprende metilcobalamina y/o cianocobalamina.

En algunas realizaciones, se administran la primera y la segunda composiciones como una sola composición. En algunas realizaciones, se administra la primera y/o segunda composición por vía tópica.

En algunas realizaciones, la piel del individuo está deteriorada. En algunas realizaciones, la piel deteriorada es una herida, úlcera o ampolla. En algunas realizaciones, el individuo está infectado o se sospecha de estar infectado por un virus del herpes simple. En algunas realizaciones, el virus del herpes simple es el herpes simple labial.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra datos representativos para la eficacia de formulaciones para la reparación del tejido en comparación con biopelículas de SARM de *S. aureus* de 3 días. Se evaluaron aplicaciones tanto diarias como únicas. Cabe observar que los datos se presentan como supervivientes microbianos. Ex=excipiente.

La figura 2 muestra datos representativos para la eficacia de formulaciones para la reparación del tejido en comparación con biopelículas de *P. aeruginosa* de 3 días. Se evaluaron aplicaciones tanto diarias como únicas. Cabe observar que los datos se presentan como supervivientes microbianos. Ex=excipiente.

La figura 3 muestra datos representativos para la eficacia de formulaciones para la reparación del tejido en comparación con biopelículas de *C. albicans* de 3 días. Se evaluaron aplicaciones tanto diarias como únicas. Cabe observar que los datos se presentan como supervivientes microbianos. Ex=excipiente.

La figura 4 muestra un diagrama esquemático que representa sitios de heridas en la región dorsal de cerdos seleccionados aleatoriamente para cada tratamiento.

La figura 5 A-5H son fotografías que representan el proceso de cicatrización de heridas por escisión de grosor total en la piel de cerdos con diversos tratamiento y control. La figura 5A muestra datos para la formulación A. La figura 5B muestra datos para la formulación B. La figura 5C muestra datos para la formulación C. La figura 5D muestra datos para la formulación D. La figura 5E muestra datos para control de solución salina (SAL). La figura 5F muestra datos para PluroGel. La figura 5G muestra datos para Medihoney. La figura 5H muestra datos para Amerigel.

La figura 6muestra la reducción de porcentaje del área de la herida de los tratamientos con composiciones para curar heridas y del control de solución salina. A, formulación A; B, formulación B; C, formulación C; D, formulación D; PG, Plurogel; MH, Medihoney; AMG; Amerigel; SAL, control de solución salina.

Descripción detallada

Las heridas crónicas que no sanan a través del patrón normal de cicatrización de heridas y quedan en un estado de inflamación crónica suelen ser un microambiente hostil rico en proteasa y prooxidante. Tal microambiente acostumbra a promover la degradación de factores de desarrollo y la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), dando como resultado más daño al tejido y en una reparación más lenta del tejido. Los microbios presentes en la herida también contribuyen a la reparación del tejido perjudicado.

La divulgación se refiere a sistemas de administración de fármacos y composiciones de fármacos para promover la cicatrización de heridas y la generación de tejido. La divulgación se basa, parcialmente, en composiciones (sistemas) de administración de fármacos que comprenden uno o más de cada uno de los siguientes: un agente activador de superficie (por ejemplo, un tensioactivo), un agente de hidratación (por ejemplo, un agente higroscópico) y un tampón a base de carbonato que mantiene el pH de la composición entre aproximadamente 8 y 9,5. En algunas realizaciones, una composición comprende además uno o más al menos un agente bioactivo.

Sin querer restringirse a ninguna teoría particular, cuando se administran en el tejido deteriorado (por ejemplo, piel, tejido mucoso, etc.) de un individuo, las composiciones descritas por la divulgación proporcionan un microambiente que promueve la cicatrización y regeneración del tejido proporcionando simultáneamente: 1) desbridamiento molecular; 2) hidratación adecuada; y 3) actividad antiinflamatoria y antimicrobiana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones descritas por la divulgación promueven la eliminación de la biopelícula bacteriana como resultado de la ruptura de la estructura de soporte del polisacárido exopolimérico. En algunas realizaciones, las propiedades y/o actividades de las composiciones descritas por la divulgación son sorprendentes a la vista de composiciones para curar heridas actualmente disponibles, que suelen tener valores de pH en un intervalo de neutro (por ejemplo, pH aproximadamente 7) a ácido (por ejemplo, pH aproximadamente 5-6).

Como consecuencia, en algunos aspectos, la divulgación proporciona una composición que comprende un sistema de administración de fármacos que comprende una disolución de tampón carbonato, al menos dos biotensioactivos diferentes, al menos un agente higroscópico y al menos un antioxidante; y al menos un agente bioactivo, en el que la composición tiene un pH que oscila entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9,5.

Agentes reguladores de la tensión superficial

La divulgación se refiere, parcialmente, a composiciones que comprenden uno o más agentes reguladores de la tensión superficial. En algunas realizaciones, un agente regulador de la tensión superficial es un tensioactivo.

Generalmente, una composición tal como se describe en el presente documento puede comprender uno o más tensioactivos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 tensioactivos). En algunas realizaciones, cada tensioactivo de una composición se selecciona de un biotensioactivo, tensioactivo aniónico, tensioactivo zwitteriónico o tensioactivo no iónico. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento carece de (por ejemplo, no comprende) un tensioactivo.

En algunas realizaciones, al menos un tensioactivo es un biotensioactivo. Tal como se usa en el presente documento, un “biotensioactivo” se refiere a biomoléculas tensoactivas producidas por microorganismos (por ejemplo, determinadas células bacterianas) que reducen la tensión superficial celular (por ejemplo, la tensión superficial de membranas celulares, tales como las membranas celulares de los mamíferos).

Los ejemplos de biotensioactivos incluyen, pero no se limitan a, glucolípidos (por ejemplo, ramnolípidos,

soforolípidos, trehalolípidos, celobiolípidos, lípidos de manosileritritol, etc.), lipopéptidos (por ejemplo, surfactina, plipastatina, bacilomicina, fengicina, subtilisina, gramicidina, polimixinas etc.) y biotensioactivos poliméricos (por ejemplo, emulsano, biodispersano, liposano, manano-lípido-proteína, hidrato de carbono-lípido-proteína, etc.). En algunas realizaciones, un biotensioactivo se selecciona de un glucolípido, lipopéptido y biotensioactivo polimérico.

En algunas realizaciones, los biotensioactivos en la presente divulgación en el presente documento, son uno o más biotensioactivos seleccionados de glucolípidos. Los glucolípidos son hidratos de carbono ligados a ácidos alifáticos de cadena larga o a ácidos hidroxialifáticos por un grupo de éster. Los ejemplos de glucolípidos incluyen, pero no se limitan a, ramnolípidos, trehalolípidos y soforolípidos. En algunas realizaciones, los glucolípidos se producen por células bacterianas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Tal como se usa en el presente documento, “ramnolípido” se refiere a glucolípidos, en los que una o dos moléculas de ramnosa se unen a una o dos moléculas de ácido hidroxidecanóico. En algunas realizaciones, un ramnolípido es el ácido 3-[3-[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il]oxidecanoiloxi]decanóico, también denominado “Ramnolípido R1” en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, “soforolípido” se refiere a glucolípidos que se producen por levaduras y consiste en una soforosa dimérica de hidrato de carbono ligada a un ácido graso de hidroxilo de cadena larga por medio de enlaces glucosídicos. Los soforolípidos pueden comprender una mezcla de al menos seis a nueve soforolípidos hidrófobos diferentes. En algunas realizaciones, un soforolípido es una lactona do soforolípido. En algunas realizaciones, un soforolípido es el ácido (E)-17-[(2R,3R,4S,5S,6R)-6-(acetiloximetil)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-6-(acetiloximetil)-3,4,5-trihidroxioxan-2-il]oxi-4,5-dihidroxioxan-2-il]oxioctadec-9-enoico.

En algunas realizaciones, una composición comprende una combinación de tensioactivos, tal como un ramnolípido y un soforolípido (por ejemplo, al menos un ramnolípido y al menos un soforolípido). Las cantidades relativas (por ejemplo, razón) de tensioactivos (por ejemplo, un ramnolípido y un soforolípido) en una composición pueden variar. En algunas realizaciones, la razón de un ramnolípido con respecto a un un soforolípido oscila entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 9:1 (por ejemplo, cualquier razón entre 1:9 y 9:1, por ejemplo, 1:1, 2:8, 8:2, 7:3, 3:7, 6:4, 4:6, etc.).

La razón o cantidad de biotensioactivos en una composición (por ejemplo, razón de ramnolípido con respecto a soforolípido) puede medirse, por ejemplo, por el % en peso (p/p), el % en volumen (v/v), la concentración molar, etc. en relación con la composición total.

La cantidad total de biotensioactivos en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad total de biotensioactivos en una composición oscila entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 8% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad total de biotensioactivos en una composición es de aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9% o aproximadamente el 8,0%. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento no contiene un biotensioactivo.

En disolución, dependiendo de la concentración y de la temperatura, los tensioactivos forman estructuralmente una micela esférica denominada “unímero”. La estructura de la micela cambia con el tiempo, quebrándose y expandiéndose para formar un multímero. En algunas realizaciones, los unímeros se configura para atrapar los residuos de la herida continuamente, creando una acción de enjuague. A medida que el tensioactivo reduce la tensión superficial entre el lecho de la herida y un líquido limpiador, el líquido limpiador entra en contacto íntimo con el lecho de la herida. Eso facilita la separación del tejido suelto no viable y de partículas microbianas del lecho de la herida viable, lo que inhibe (por ejemplo, evita) la formación de biopelícula y ayuda a la erradicación de biopelículas más viejas y recalcitrantes. En algunas realizaciones, los tensoactivos rompen y evitan la reformación de biopelícula después del desbridamiento. En algunas realizaciones, la presencia de biomoléculas de alta resistencia a la tracción, tales como los biotensioactivos de ramnolípidos y soforolípidos descritos en el presente documento, promueve un microdesbridamiento bioquímico que causa una ruptura efectiva en la matriz de polisacáridos de la biopelícula bacteriana y la eliminación de tejidos desvitalizados y necróticos resultantes del daño celular.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas por la divulgación comprenden uno o más tensioactivos aniónicos. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen jabones, sulfonatos de alquilbenceno, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sales de ácidos grasos fluorados, siliconas, sulfatos de alcoholes grasos, éter sulfatos de alcoholes grasos de polioxietileno, alfa-olefina sulfonato, éter de fosfato de alcohol graso de polioxietileno, amida de alcohol alquílico, acetamida de ácido alquilsulfónico, sales de sulfonato de alquilsuccinato, sulfonatos de alquilbenzeno de aminoalcohol, naftenatos, sulfonato de alquilfenol y monolaurato de polioxietileno.

La cantidad total de tensioactivos aniónicos en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad total de tensioactivo aniónico en una composición oscila entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 8% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad total de biotensioactivos en una composición es de

aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9% o aproximadamente el 8,0%. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento carece de (por ejemplo, no comprende) un tensioactivo aniónico.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas por la divulgación comprenden uno o más tensioactivos no iónicos. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen alquil éteres de polietilenglicol (Brij), monododecil éter de octaetilenglicol, monododecil éter de pentaetilenglicol, alquil éteres de polipropilenglicol, alquil éteres de glucósido, decilglucósido, laurilglucósido, octilglucósido, octilfenil éteres de polietilenglicol, alquilfenil éteres de polietilenglicol, ésteres alquílicos de glicerol, laurato de glicerilo, ésteres alquílicos de sorbitano de polioxietilenglicol, ésteres alquílicos de sorbitano, cocamida MEA, cocamida DEA, copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol: poloxámeros, seboamina polietoxilada (POEA).

La cantidad total de tensioactivos no iónicos en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad total de tensioactivos no iónicos en una composición oscila entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 8% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad total de tensioactivos no iónicos en una composición es de aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9% o aproximadamente el 8,0%. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento carece de (por ejemplo, no comprende) un tensioactivo no iónico.

Una composición también puede incluir uno o más tensioactivos zwitteriónicos. Los ejemplos de tensioactivos zwitteriónicos incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos zwitteriónicos sintéticos (por ejemplo, una o más hidroxisultaínas) y/o tensioactivos zwitteriónicos que se producen de manera natural (por ejemplo, una o más betaínas, fosfatidilcolina y/o componentes de lecitina). En algunas realizaciones, el tensioactivo zwitteriónico es la cocamidopropil betaína.

La cantidad total de tensioactivos zwitteriónicos en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad total de tensioactivos zwitteriónicos en una composición oscila entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 8% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad total de tensioactivos zwitteriónicos en una composición es de aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9% o aproximadamente el 8,0%. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento carece de (por ejemplo, no comprende) un tensioactivo zwitteriónico.

Sistemas de tamponamiento/pH

Las composiciones para cuidados de la piel usadas actualmente suelen tener un pH próximo al pH natural de la piel humana (por ejemplo, pH 6,8-7,0) o un poco más ácido que el pH de la piel humana (por ejemplo, pH 5,0-7,0). La divulgación se basa, parcialmente, en composiciones que tienen un pH superior a 7 (por ejemplo, más básico o alcalino que neutro), lo que proporciona un microambiente que promueve la cicatrización y regeneración del tejido. En algunas realizaciones, la actividad de cicatrización y/o regeneración de composiciones descrita por la divulgación es sorprendente a la vista del pH más básico de las composiciones en comparación a productos para el cuidado de heridas típicos.

El pH de una composición tal como se describe por la divulgación oscila entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 10. En algunas realizaciones, el pH de una composición descrita por la divulgación oscila entre aproximadamente 8,0 y aproximadamente 9,5. En algunas realizaciones, el pH de una composición descrita por la divulgación es de aproximadamente 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 o 10,0).

Los métodos para medir el pH de una composición son conocidos, por ejemplo, por medio de pH-metro, medición en base a electrodos (por ejemplo, electrodos de vidrio, electrodos de referencia, electrodos de combinación, etc.), medición colorimétrica, etc. Generalmente, el pH se mide a temperatura ambiente (por ejemplo, entre 18ºC y 24ºC). Sin embargo, se debe reconocer que el pH puede medirse a otras temperaturas (por ejemplo, menos de 10C, más de 25ºC, etc.).

Se puede mantener el pH de una composición por medio de un sistema de tamponamiento. Los ejemplos de

sistemas de tamponamiento incluyen, pero no se limitan a, sistemas de tamponamiento de carbonato, sistemas de tamponamiento de fosfato, sistemas de tamponamiento de proteína, etc. En algunas realizaciones, una composición puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más sistemas de tamponamiento.

La divulgación se basa, parcialmente, en composiciones que comprenden un sistema de tamponamiento de carbonato. Generalmente, un "sistema de tamponamiento de carbonato" se refiere a una disolución que comprende un ácido débil (por ejemplo, ácido carbónico) y su base conjugada (por ejemplo, el anión bicarbonato), que amortigua los cambios en el pH de la disolución. La base conjugada (por ejemplo, anión bicarbonato) puede proporcionarse por cualquier sal conjugada de ácido carbónico, por ejemplo, bicarbonato de sodio (NaHCOs), bicarbonato de potasio ($KHCO_3$), bicarbonato de cesio (CsHCOs), bicarbonato de magnesio ($Mg(HCO_3)_2$), bicarbonato de calcio ($Ca(HCO_3)_2$) y bicarbonato de amonio (NH_5CO_3). En algunas realizaciones, un sistema de tamponamiento de carbonato comprende un bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). En algunas realizaciones, un sistema de tamponamiento de carbonato comprende un bicarbonato de amonio (NH_5CO_3).

Además del tampón de pH, determinados sistemas de tamponamiento (por ejemplo, sistemas de tamponamiento a base de Na y a base de NH_4) aumentan la concentración de iones de Na^+ o NH_4^+ en una composición o en un microambiente creado cuando la composición entra en contacto con el tejido deteriorado (por ejemplo, una herida, ampolla, úlcera, etc.). Sin querer restringirse a ninguna teoría particular, los iones grandes (por ejemplo, iones de sodio) se unen a determinadas moléculas en la superficie de las células de mamíferos, tal como el sulfato de heparina (HS), y previenen la entrada de patógenos en las células, por ejemplo, tal como se describe en Rabenstein *et al.* (2002) *Nat. Prod. Rep.* 19:312-331. En algunas realizaciones, unir iones grandes a la membrana celular también influye en la transducción de señales de factores de crecimiento, tales como el FGF y el EGF, que son importantes para la regeneración de la piel.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas por la divulgación contienen (o proporcionan) una cantidad de iones (por ejemplo, iones de Na^+ o NH_4^+) en un microambiente de la herida que es suficiente para romper la unión de microbios, tales como bacterias y virus, a los proteoglicanos (por ejemplo, HS, etc.) en la superficie de células diana.

En algunas realizaciones, una composición descrita por la divulgación comprende entre aproximadamente el 0,5% (p/p) y aproximadamente el 10% (p/p) de sal de bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio). En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente un 2% y aproximadamente el 5% (p/p) de bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio), por ejemplo, aproximadamente el 2%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9% o 5% (p/p) de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento carece de (por ejemplo, no comprende) un sistema tamponamiento de carbonato.

Agentes de hidratación

Las composiciones de la divulgación pueden comprender uno o más agentes de hidratación (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Un "agente de hidratación" o "agente higroscópico" suele referirse a una molécula o moléculas que atraen y/o mantienen moléculas de agua lejos del entorno circundante, por absorción o adsorción. Los ejemplos de agentes higroscópicos incluyen polímeros, tales como polímeros celulósicos, polímeros glicólicos, glicosoaminoglicanos, mucopolisacáridos, etc.

En algunas realizaciones, un agente higroscópico no es un agente delicuescente (por ejemplo, una molécula que absorbe agua suficiente de su entorno para formar una disolución acuosa). Los ejemplos de agentes delicuescentes incluyen sales (por ejemplo, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de zinc, cloruro férrico, carnalita, carbonato de potasio, fosfato de potasio, citrato de amonio férrico, nitrato de amonio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio).

En algunas realizaciones una composición comprende uno o más polímeros celulósicos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más polímeros celulósicos. En algunas realizaciones, una composición carece de (por ejemplo, no comprende) un agente de hidratación. Generalmente, los polímeros celulósicos comprenden dos o más subunidades de repetición (por ejemplo, subunidades de polímeros) de glucosa. Los ejemplos de polímeros celulósicos incluyen metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa (CMC). En algunas realizaciones, al menos uno de los polímeros celulósicos es hidroxietilcelulosa o carboximetilcelulosa.

La cantidad total del uno o más polímeros celulósicos en una composición puede variar. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 5% (p/p) de polímero celulósico. En algunas realizaciones, una composición comprende aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9% o 5,0% (p/p) de polímero celulósico.

En algunas realizaciones, una composición comprende uno o más polímeros glicólicos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más polímeros glicólicos. Generalmente, los polímeros glicólicos comprenden dos o más subunidades

de repetición (por ejemplo, subunidades de polímeros) de un poliéter, tal como óxido de etileno. En algunas realizaciones, el polímero glicólico es el polietilenglicol (PEG, también denominado PEG y POE). Los ejemplos adicionales de polímeros glicólicos incluyen metoxipoli(etilenglicol) y polipropilenglicol (PPG). En algunas realizaciones, al menos uno de los polímeros glicólicos es un PEG.

El número de subunidades de polímeros en un polímero glicólico (por ejemplo, PEG) puede variar. En algunas realizaciones, un polímero glicólico (por ejemplo, PEG) comprende entre aproximadamente 2 y 10.000.000 de subunidades de polímeros (por ejemplo, cualquier número entero entre 2 y 10.000.000, inclusive). En algunas realizaciones, un polímero glicólico (por ejemplo, PEG) comprende más de 10.000.000 de subunidades.

En algunas realizaciones, un polímero glicólico, tal como un polímero PEG, se describe por su peso molecular (por ejemplo, tal como se mide en g/mol). En algunas realizaciones, un polímero glicólico es PEG 400 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 400 Dalton), PEG 500 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 500 Dalton), PEG 1000 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 1000 Dalton), PEG 3500 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 3500 Dalton), PEG 4000 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 4000 Dalton), PEG 10.000 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 10.000 Dalton), PEG 50.000 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 50.000 Dalton), PEG 100.000 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 100.000 Dalton) o PEG 1.000.000 (por ejemplo, polímero PEG que tiene un peso molecular promedio de 1.000.000 Dalton).

La geometría (por ejemplo, estructura) de un polímero glicólico, tal como el PEG, puede variar. En algunas realizaciones, un polímero glicólico es un polímero linear (por ejemplo, PEG lineal). En algunas realizaciones, un polímero glicólico es un polímero ramificado (por ejemplo, PEG ramificado, tal como un “PEG estrella”). En algunas realizaciones, un polímero glicólico es un PEG combinado (por ejemplo, varias cadenas de PEG injertadas en una estructura principal de polímero).

La cantidad del uno o más polímeros glicólicos (por ejemplo, PEG) en una composición puede variar. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 15% (p/p) de polímero glicólico. En algunas realizaciones, una composición comprende aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9% o el 5,0% (p/p) de polímero glicólico. En algunas realizaciones, una composición comprende aproximadamente el 10%, 11%, 12%, 13%, 14% o 15% (p/p) de polímero glicólico. En algunas realizaciones, una composición comprende no más del 15%-20% (p/p) (por ejemplo no más del 15%, 16%, 17%, 18%, 19% o 20% (p/p)) de polímero glicólico.

En algunas realizaciones, una composición comprende uno o más glucosaminoglucano, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más glucosaminoglucanos. Normalmente, los glucosaminoglucanos son polisacáridos largos que comprenden dos o más subunidades de disacáridos de repetición (por ejemplo, subunidades de polímeros), como un aminoazúcar y un azúcar urónico (por ejemplo, ácido glucurónico, ácido idurónico) o galactosa. Los ejemplos de glucosaminoglucanos comprenden la heparina (Hep)/sulfato de heparano (HS), sulfato de condroitina (CS)/ sulfato de dermatán (DS) y ácido hialurónico (HA), etc. En algunas realizaciones, al menos uno de los glucosaminoglucanos es un ácido hialurónico (HA).

El número de subunidades de polímeros y, consecuentemente, el peso molecular (por ejemplo, peso molecular medio) de ácido hialurónico (HA) pueden variar. En algunas realizaciones, un ácido hialurónico (HA) comprende un peso molecular entre aproximadamente 5.000 a 20.000.000 Dalton. En algunas realizaciones, el número de subunidades de polímeros disacáridos en HA oscila entre aproximadamente 2 subunidades de polímero y aproximadamente 50.000 subunidades de polímeros (por ejemplo, cualquier número entero entre 2 y 50.000, inclusive).

La cantidad total del uno o más glucosaminoglucanos en una composición puede variar. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 5% (p/p) de glucosaminoglucanos. En algunas realizaciones, una composición comprende aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9% o el 5,0% (p/p) de glucosaminoglucanos.

En algunas realizaciones, una composición de administración de fármacos descrita por la divulgación comprende agua. La cantidad de agua en una composición puede variar. En algunas realizaciones, una composición comprende al menos el 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o el 99% (p/p) de agua.

Agentes bioactivos

Las composiciones descritas por la divulgación comprenden uno o más agentes bioactivos. Los ejemplos de agentes bioactivos comprenden agentes antimicrobianos (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, etc.), agentes citotóxicos, agentes anticancerígenos, captadores de radicales libres, antioxidantes,

ligando receptores (por ejemplo, moléculas que inducen o inhiben la señalización celular, etc.) etc. Un agente bioactivo puede ser una molécula pequeña (por ejemplo, producto químico), péptido, proteína, polipéptido, ácido nucleico (por ejemplo, ADN, ARN, etc.) o un extracto bioactivo. En algunas realizaciones, una composición comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 agentes bioactivos. En algunas realizaciones, una composición comprende más de 20 agentes bioactivos.

En algunas realizaciones, un agente bioactivo es un agente antimicrobiano, tal como un agente antibacteriano, antiviral o antiparasitario. Normalmente, un agente antimicrobiano puede ser una molécula pequeña (por ejemplo, producto químico), péptido, proteína, polipéptido o ácido nucleico (por ejemplo, ADN, ARN, etc.). Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas derivadas de bacterias y hongos (por ejemplo, amoxicilina, doxiciclina, cefalexina, ciprofloxacino, metronidazol, etc.), moléculas pequeñas derivadas de plantas (por ejemplo, taninos, flavonas, fenólicos, alcaloides, etc.) y péptidos antimicrobianos (por ejemplo, maximina, dermicidina, mecropina, andropina, etc.). En algunas realizaciones, un agente bioactivo es un agente antimicrobiano derivado de plantas, como la baicalina (por ejemplo, extraída de *Scutellaria baicalensis* o *Scutellaria lateriflora)* o el andrografólido (por ejemplo, extraído de *Andrographispaniculata)*. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento carece de un agente antimicrobiano químico o elemental, por ejemplo, plata (por ejemplo, compuestos a base de plata, tal como la sulfadiazina de plata) o zinc (por ejemplo, compuestos a base de zinc, tal como el óxido de zinc).

En algunas realizaciones, un agente bioactivo es un agente citotóxico. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, nitrosurea, etc.), antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina, daunorrubicina, etc.), taxanos (por ejemplo, taxol, paclitaxel, etc.), inhibidores de HDAC (histona deacetilasa), análogos de nucleótidos (por ejemplo, gemcitabina, etc.), compuestos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, etc.) y alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, etc.).

En algunas realizaciones, un agente bioactivo es un oxidante o captadores de radicales libres. Los ejemplos de antioxidantes y captadores de radicales libres incluyen, pero no se limitan a, determinadas enzimas (por ejemplo, superóxido dismutasa, glutatión-peroxidasa, glucosa oxidasa-catalasa, etc.), carotenoides (por ejemplo, astaxantina, betacaroteno, tocoferol, etc.), compuestos fenólicos (por ejemplo, polifenoles derivados de plantas, tal como antocianinas, flavan-3-oles (catequina), flavanoles (por ejemplo, quercetina y rutina), cinamatos (por ejemplo, ácido S-glutationilcaftárico), éster fenetílico del ácido caféico (CAPE), chalconas, isoflavonoides (por ejemplo, 7-O-metilvestitol, medicarpina y tetrahidrochalcona 3, 4, 2', 3'), etc.

En algunas realizaciones, un agente bioactivo es una molécula de señalización celular, tal como un ligando receptor. Los ejemplos de moléculas de señalización celular incluyen, pero no se limitan a, neurotransmisores (por ejemplo, GABA, glutamato, acetilcolina, serotonina, dopamina, etc.), citoquinas (por ejemplo, IL-4, IL-15, TNFα, IFNγ, etc.), hormonas (por ejemplo, estrógeno, etc.), moléculas pequeñas (por ejemplo, óxido nítrico, etc.), determinados péptidos (por ejemplo, neuropéptidos, factores de crecimiento, etc.), etc.

Tal como se usa en el presente documento, un "extracto bioactivo" se refiere a una composición que comprende uno o más agentes bioactivos que se han extraído (por ejemplo, aislado) a partir de una fuente orgánica, por ejemplo, una o más plantas o productos vegetales, animales o productos animales, insectos o productos de insectos, microorganismos o productos microbianos, etc. Generalmente, extractos bioactivos se pueden producir por cualquier método apropiado, por ejemplo, métodos de extracción a base de disolvente (por ejemplo, extracción alcohólica, extracción de hidrocarburos etc.), métodos de extracción por maceración, extracción por ultrasonido (por ejemplo, sonicación), extracción asistida por microondas (MAE), etc. Sin embargo, el experto en la técnica apreciará que un método de extracción apropiado dependa del tipo de material a partir del que se pretende aislar los agentes bioactivos y seleccionará un método de extracción según el caso.

La cantidad de agente o extracto bioactivo en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la concentración de un agente bioactivo o extracto bioactivo en una composición oscila entre aproximadamente el 0% p/p (ausente) y aproximadamente el 20% p/p (por ejemplo, aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% o el 20%) del peso total de la composición.

Extractos bioactivos de propóleo

En algunas realizaciones, una composición comprende un extracto bioactivo obtenido de propóleo. "Propóleo" suele referirse a un material resinoso producido por abejas melíferas (por ejemplo, *Apis* y otras especies) que comprende una variedad de productos químicos y moléculas, incluyendo ceras, ácidos grasos, polen, aceites aromáticos y determinadas moléculas bioactivas (por ejemplo, flavonoides, isoflavinoides, chalconas, pterocarpanos, etc.). El propóleo se puede encontrar en diversas áreas del mundo, incluso en América del Norte y Central (por ejemplo, Estados Unidos, Canadá, México, Cuba, etc.), América del Sur (por ejemplo, Brasil, Colombia, Chile, etc.), Asia (por ejemplo, China) y Nueva Zelanda. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de propóleo se obtiene a partir de una combinación (por ejemplo, una mezcla) que comprende al menos una variedad de propóleo brasileño. Se puede producir un extracto bioactivo de propóleo por cualquier método de extracción adecuado, por ejemplo la extracción de etanol/glicol o la extracción de CO_2 supercrítico.

La caracterización de las fuentes de propóleo puede variar. Por ejemplo, el propóleo brasileño ha sido originalmente clasificado por origen geográfico y/o propiedades fisicoquímicas, y al menos 12 fuentes de propóleo se identificaron, incluyendo, pero sin limitarse a, cinco en el grupo del sur de Brasil (grupo 3), una en el grupo del sudeste de Brasil (grupo 12) y seis en el grupo del nordeste de Brasil (grupo 6). No obstante, cuando se clasificaron por el origen botánico, tres fuentes de propóleo brasileño se identificaron para las mismas variedades de propóleo: álamos (por ejemplo, *Populus sp.),* bacaris (por ejemplo, *Baccharis sp.*, tal como *Baccharis dracunculifolia, etc.*) e hyptis (por ejemplo, *Hyptis sp.,* tal como *Hyptis divaricata*). Se conocen fuentes adicionales de propóleo, por ejemplo, tal como se describió por Park *et al.* (2002) *J. Agric. Food Chem* 50:2502-2506, y Dezmirean *et al.* (2017) *J. Apicultural Res* 56(5):588-597. En algunas realizaciones, el propóleo se caracteriza por su color, por ejemplo, propóleo rojo, propóleo verde, propóleo marrón, etc.

"Propóleo rojo" se refiere a un propóleo botánicamente derivado de plantas tales como *Dalbergia ecastophyllum (D. ecastophyllum)* (L) Taub. (Fabaceae), que se conocen popularmente en Brasil como "rabo-de-bugio". En algunas realizaciones, se obtiene el propóleo rojo de una región seleccionada de Brasil, Cuba, México, China y Nigeria. Las fuentes de propóleo rojo se describen, por ejemplo, por Corbellini Rufatto *et al.* (2017) *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine KTy.* 591-598.

"Propóleo verde" se refiere a un propóleo botánicamente derivado de plantas como *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae), por ejemplo, tal como se describen por Lopes Machado *et al.* (2012) *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012:157652. En algunas realizaciones, se obtiene el propóleo verde de Brasil (por ejemplo, sudeste de Brasil, por ejemplo, el estado de Bahía, estado de Minas Gerais, estado de São Paulo o estado Paraná).

"Propóleo rojo" se refiere a un propóleo botánicamente derivado de plantas tales como especies *Populus* (*P. alba, P. nigra, P. tremula*) o especies *Clusia*. En algunas realizaciones, se obtiene el propóleo marrón de una región seleccionada de Brasil, Venezuela, Cuba y Europa.

La razón de cada tipo de propóleo en una mezcla a partir de la que se produce un extracto bioactivo de propóleo puede variar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una mezcla de propóleo comprende propóleo verde y marrón en una razón que oscila entre aproximadamente 9:1 y aproximadamente 1:9 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 2:6, 2:7, 2:8, 2:9, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 3:6, 3:7, 3:8, 3:9, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 4:6, 4:7, 4:8, 4:9, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, 5:6, 5:7, 5:8, 5:9, 6:1, 6:2, 6:3, 6:4, 6:5, 6:7, 6:8, 6:9, 7:1, 7:2, 7:3, 7:4, 7:5, 7:6, 7:8, 7:9, 8:1, 8:2, 8:3, 8:4, 8:5, 8:6, 8:7, 8:9, 9:8, 9:7, 9:6, 9:5, 9:4, 9:3, 9:2, 9:1, etc.). En algunas realizaciones, una mezcla de propóleo comprende propóleo verde y rojo en una razón que oscila entre aproximadamente 9:1 y aproximadamente 1:9 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 2:6, 2:7, 2:8, 2:9, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 3:6, 3:7, 3:8, 3:9, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 4:6, 4:7, 4:8, 4:9, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, 5:6, 5:7, 5:8, 5:9, 6:1, 6:2, 6:3, 6:4, 6:5, 6:7, 6:8, 6:9, 7:1, 7:2, 7:3, 7:4, 7:5, 7:6, 7:8, 7:9, 8:1, 8:2, 8:3, 8:4, 8:5, 8:6, 8:7, 8:9, 9:8, 9:7, 9:6, 9:5, 9:4, 9:3, 9:2, 9:1, etc.). En algunas realizaciones, una mezcla de propóleos comprende propóleos marrón y rojo en una razón que oscila entre aproximadamente 9: 1 y aproximadamente 1: 9 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 2:6, 2:7, 2:8, 2:9, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 3:6, 3:7, 3:8, 3:9, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 4:6, 4:7, 4:8, 4:9, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, 5:6, 5:7, 5:8, 5:9, 6:1, 6:2 , 6:3, 6:4, 6:5, 6:7, 6:8, 6:9, 7:1, 7:2, 7:3, 7:4, 7:5, 7:6, 7:8, 7:9, 8:1, 8:2, 8:3, 8:4, 8:5, 8:6, 8:7, 8:9, 9:8, 9:7, 9:6, 9:5, 9:4, 9:3, 9:2, 9:1, etc.) En algunas realizaciones, una mezcla de propóleos comprende propóleos verde, marrón y rojo en una razón que oscila entre aproximadamente 9:1:1 y aproximadamente 1:9:1, y aproximadamente 1:1:9 (por ejemplo, 1:1:1, 1:2:1, 2:1:1, 1:1:2, etc.).

La cantidad de extracto bioactivo de propóleo en una composición de la divulgación puede variar. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, una composición de administración de fármacos) comprende entre aproximadamente el 0,1% p/p y aproximadamente el 20% p/p de un extracto bioactivo de propóleo. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 0,1% p/p y aproximadamente el 4% p/p de extracto bioactivo de propóleo. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 5% p/p de extracto bioactivo de propóleo. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 7% p/p de extracto bioactivo de propóleo. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 20% p/p de extracto bioactivo de propóleo.

Los extractos obtenidos de propóleos (por ejemplo, uno o más tipos de propóleos, tales como una mezcla de propóleo marrón, propóleo verde, propóleo rojo o cualquier combinación de los mismos) pueden comprender una variedad de agentes bioactivos. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo obtenido de propóleos comprende al menos uno de los siguientes: ácidos grasos y fenólicos y ésteres, ésteres fenólicos sustituidos, flavonoides (por ejemplo, flavonas, flavanonas, flavonoles, dihidroflavonoles, chaiconas, etc.), mono-, sesqui-, di- y triterpenos, esteroides, aldehídos y alcoholes aromáticos, derivados de naftaleno y estilbeno, derivados del ácido cafeoilquínico, lignanos, cumarinas, derivados prenilados y cumarínicos. Las moléculas bioactivas obtenidas a partir del propóleo son conocidas en la técnica, por ejemplo, tal como se describe por Schindler Machado *et al.* (2016) *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016:6057650, y Trusheva *et al. (2006) Evid Based Complement Alternat Med.* 3(2):249-254, y Huang *et al.* (2014) *Molecules 19: 19610-19632.*

La divulgación se basa, en parte, en extractos bioactivos de propóleo que comprenden uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc.) antioxidantes. En algunas realizaciones, el uno o más antioxidantes son flavonoides (por ejemplo,

isoflavonoides, etc.). En algunas realizaciones, los bioactivos flavonoides en un extracto bioactivo de propóleo promueven un secuestro de especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por el daño del ADN de los elementos celulares sometidos a radiación, provocando una reducción de la degradación de la matriz extracelular de la mucosa oral. En algunas realizaciones, los flavonoides se presentan en un extracto bioactivo de propóleo en una concentración que oscila entre aproximadamente 100 μg/ml y aproximadamente 500 μg/ml (por ejemplo, aproximadamente 100 μg/ml, aproximadamente 150 μg/ml, aproximadamente 200 μg/ml, aproximadamente 250 μg/ml, aproximadamente 300 μg/ml, aproximadamente 350 μg/ml, aproximadamente 400 μg/ml, aproximadamente 450 μg/ml, etc.), tal como se mide gravimétricamente. En algunas realizaciones, los flavonoides se presentan en un extracto bioactivo de propóleo en una concentración que oscila entre aproximadamente 100 μg/ml y aproximadamente 200 μg/ml, tal como se mide gravimétricamente. En algunas realizaciones, los flavonoides se presentan en un extracto bioactivo de propóleo en una concentración que oscila entre aproximadamente 150 μg/ml y aproximadamente 300 μg/ml, tal como se mide gravimétricamente. En algunas realizaciones, los flavonoides se presentan en un extracto bioactivo de propóleo en una concentración que oscila entre aproximadamente 250 μg/ml y aproximadamente 400 μg/ml, tal como se mide gravimétricamente.

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de propóleo comprende uno o más lípidos, una o más ceras o una combinación de uno o más lípidos y una o más ceras. En algunas realizaciones, la concentración total de lípidos y ceras de un extracto bioactivo de propóleo oscila entre aproximadamente 25 μg/ml y aproximadamente 750 μg/ml *(*por ejemplo*,* aproximadamente 25 μg/ml, 50 μg/ml, 75 μg/ml, 100 μg/ml, 150 μg/ml, 200 μg/ml, 300 μg/ml, 350 μg/ml, 500 μg/ml, 650 μg/ml, etc.), tal como se mide gravimétricamente. En algunas realizaciones, la concentración total de lípidos y ceras de un extracto bioactivo de propóleo oscila entre aproximadamente 25 μg/ml y aproximadamente 100 μg/ml, tal como se mide gravimétricamente. En algunas realizaciones, la concentración total de lípidos y cera de un extracto bioactivo de propóleo oscila entre aproximadamente 75 μg/ml a aproximadamente 250 μg/ml, tal como se mide gravimétricamente. En algunas realizaciones, la concentración total de lípidos y cera de un extracto bioactivo de propóleo oscila entre aproximadamente 300 μg/ml y aproximadamente 550 μg/ml, tal como se mide gravimétricamente.

Extractos bioactivos de algas marinas

En algunas realizaciones, una composición comprende un extracto bioactivo obtenido de un alga marina. En algunas realizaciones, el extracto bioactivo es un polvo producido por secado y trituración de algas marinas. Se conocen métodos para producir extractos de algas marinas (por ejemplo, polvos), por ejemplo*,* tal como se describe por *Costa et al.* (2010) *Biomedicine and Pharmacology 64: 21-28.*

Las algas marinas se clasifican generalmente en cuatro familias: rodofíceas (algas rojas), feofíceas (algas pardas), cianofíceas (algas azul verdosas) y clorofíceas (algas verdes). La identificación y clasificación de las algas marinas se describe, por ejemplo, en AlgaeBase (Guiry, M.D. & Guiry, G.M.2018. AlgaeBase. Publicación electrónica mundial, Universidad Nacional de Irlanda, Galway; www.algaebase.org).

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más tipos de algas rojas. Los ejemplos de algas rojas incluyen, pero no se limitan a, especies *Rhodophyta* (por ejemplo, *Rhodophyta graciliara caudata*, etc.), especies *Porphyra* (por ejemplo, *Porphyra haitanensis*, etc.), especies *Pterocladiella* (por ejemplo, *Pterocladiella capillacea*, etc.), especies *Os*mundaria (por ejemplo, *Osmundaria obtusiloba*, etc.), especies *Gelidium* (por ejemplo, *Gelidium cartilagenium*, etc.), especies *Chondrococcus* (por ejemplo, *Chondrococcus hornemannii*, etc.) y especies *Hypnea* (por ejemplo, *Hypnea musciformi*, etc.). En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende *Porphyra haitanensis*.

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más tipos de algas pardas. Los ejemplos de algas pardas incluyen, pero no se limitan a, especies *Laminaria* (por ejemplo, *Laminaria japonica*, etc.), especies *Sargassum* (por ejemplo , *Sargassum wightii*, *Sargassumfilipendula*, etc.), especies *Spatoglossum* (por ejemplo, *Spatoglossum schroderi*, etc.), especies Padina (por ejemplo, *Padina tetrastromatica,* etc.), especies *Dictyota* (por ejemplo, *Dictyota cervicornis*, *Dictyota menstrualis*, *Dictyota myrtensii*, etc.), especies *Dictyopteris* (por ejemplo, *Dictyopteris delicatula*, etc.). En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende *Laminaria japonica*.

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más tipos de algas verdes. Los ejemplos de algas verdes incluyen, pero no se limitan a, especies *Ulva* (por ejemplo, *Ulva latuca*, *Ulva arasakii*, *Ulva armoricana*, *Ulva clathrata*, *Ulva conglobate*, *Ulva fasciata*, *Ulva pertusa*, *Ulva reticulate*, *Ulva rigida*, *Ulva rotundata*, etc.), especies *Enteromorpha* (por ejemplo, Enteromorpha linza, *Enteromorpha clathrata*, *Enteromorpha compressa*, *Enteromorpha intestinalis*, *Enteromorphaprolifera*, etc.), especies *Monostroma* (por ejemplo, *Monostroma latissimum*, *Monostroma nitidum*, *Monostroma angicava*, etc.), especies *Codium* (por ejemplo,), especies *Caulerpa* (por ejemplo, *Caulerpa brachyous*, *Caulerpa cupressoides*, *Caulerpa lentillifera*, *Caulerpaprolifera*, *Caulerpa racemosa*, *Caulerpa sertularioides*, etc.), especies *Bryopsis* (por ejemplo, *Bryopsisplumose*, etc.), especies *Elalimeda* (por ejemplo, *Elalimeda monile*, etc.), especies *Capsosiphon* (por ejemplo, *Capsosiphon fulvescens*, etc.), y especies *Chaetomorpha* (por ejemplo, Chaetomorpha antennenina, etc.). En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende *Ulva lactuca*. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende

Enteromorpha linza. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende *Ulva latuca y Enteromorpha linza.*

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más tipos de algas verdiazules. Los ejemplos de algas verdiazules incluyen, pero no se limitan a, especies *Microcystis* (por ejemplo, *Microcystis aeruginosa*, etc.), especies *Nostoc* (por ejemplo, *Nostoc linckia*, *Nostoc spongiaeform*, etc.), especies *Lyngbya* (por ejemplo, *Lyngbya majuscule*, *Lyngbya bouillonii*, *Lyngbya sordida*, etc.), especies *Symploca*, especies *Calothrix,* etc.

Un extracto bioactivo puede comprender una combinación de especies de algas marinas, por ejemplo, al menos una especie de alga marina verde (por ejemplo 2, 3, 4, 5 o más especies de alga verde), al menos una especie de alga marina roja (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más especies de algas rojas) y/o al menos una especie de alga marina parda (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más especies de algas pardas). Por ejemplo, un extracto bioactivo de algas marinas puede comprender las siguientes especies: *Enteromorpha linza*, *Ulva lactula*, *Porphyra haitanensis* y *Laminaria japonica*. En algunas realizaciones, un extracto de algas marinas no comprende (por ejemplo, carece de una o más clases de especies de algas marinas, tales como algas rojas, algas verdes, algas pardas y algas verdiazules). En algunas realizaciones, un extracto de algas marinas carece de algas verdiazules.

La razón de cada tipo de especie de algas marinas en una mezcla a partir de la que se produce un extracto bioactivo de algas marinas puede variar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una mezcla comprende algas marinas verdes y pardas en una razón que oscila entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3 , 1:4, 1:5, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, etc.). En algunas realizaciones, una mezcla comprende algas verdes y rojas en una razón que oscila entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 , 1:5, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, etc.). En algunas realizaciones, una mezcla comprende algas pardas y rojas en una razón que oscila entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 , 1:5, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, etc.). En algunas realizaciones, una mezcla de propóleo comprende algas verdes, pardas y rojas en una razón que oscila entre aproximadamente 5:1:1 y aproximadamente 1:5:1, y aproximadamente 1:1:5 (por ejemplo, 1:1:1, 1:2:1, 2:1:1, 1:1:2, etc.).

La cantidad de extracto bioactivo de algas marinas en una composición de la divulgación puede variar. En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, una composición de administración de fármacos) comprende entre aproximadamente el 0,1% p/p y aproximadamente el 20% p/p de extracto bioactivo de algas marinas. La cantidad de extracto de algas marinas puede expresarse como un porcentaje en peso de cada extracto de especie de algas marinas en la composición, o como la cantidad total de extracto bioactivo de algas marinas en la composición. Por ejemplo, una composición puede comprender el 20% p/p del extracto bioactivo de algas marinas total, de los que cuatro tipos diferentes de extractos de especies de algas marinas contribuyen con el 5% p/p.

En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 0,1% p/p y aproximadamente el 5% p/p de un extracto bioactivo de algas marinas. En algunas realizaciones, una composición comprende aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4% o aproximadamente el 5% p/p de extracto bioactivo de algas marinas. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 7% p/p de extracto bioactivo de algas marinas. En algunas realizaciones, una composición comprende entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 20% p/p de extracto bioactivo de algas marinas.

Los extractos obtenidos de algas marinas (por ejemplo, una o más especies de algas marinas, tales como una mezcla de dos, tres, cuatro o más especies de algas marinas) pueden comprender una variedad de agentes bioactivos. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más de los siguientes: polisacáridos sulfatados, forolotaninos, xantinas (por ejemplo, fucoxantina, astaxantina, etc.), floroglucinoles, polifenoles, carotenoides y sesquiterpenos.

La descripción se basa, en parte, en extractos bioactivos de algas marinas que comprenden polisacáridos sulfatados (por ejemplo, polisacáridos sulfatados no animales). Los polisacáridos sulfatados son polímeros de hidratos de carbonos aniónicos que generalmente se clasifican según la clase de algas marinas (por ejemplo, parda, verde, rojo) de las que se obtienen. Normalmente, las algas marinas pardas (por ejemplo, feofíceas) producen fucanos o fucoidanos sulfatados, que pueden comprender fucosa, xilosa, ácido urinuco y/o azúcares de galactosa. Las algas marinas rojas (por ejemplo, rodofíceas) generalmente producen galactanos y carragenanos, que pueden comprender galactosa sulfatada y azúcares de 3,6-anhidrogalactosa. Las algas marinas verdes producen ulvanos, que incluyen ramnosa sulfatada unida a ácido glucurónico, ácido idurónico o xilosa. Se conoce la clasificación de los polisacáridos sulfatados de algas marinas, por ejemplo, tal como se describe por Pater (2012) 3 Biotech 2 (3): 171-185.

Las características bioactivas de los polisacáridos sulfatados pueden variar. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más polisacáridos sulfatados que tienen actividad antioxidante. Los ejemplos de polisacáridos sulfatados antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ulvanos extraídos de *Codia, Ulva, e Enteromorpha,* galactanos extraídos de *Caulerpa,* fucanos y fucodanos extraídos de *Laminaria japonicum,* y

galactanos y carragenanos de *Porphyra haitanensis.* En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más polisacáridos sulfatados que tienen una bioactividad seleccionada de actividad anticoagulante, actividad inmunomoduladora, actividad antitumoral, actividad antivírica y actividad antinociceptiva. Se conocen métodos de extracción y caracterización funcional de polisacáridos sulfatados de algas marinas, por ejemplo, tal como describen por Costa *et al.* (2010 *Biomedicine and Pharmacotherapy 64: 21-28; Zhang et al.* (2010) *Carbohydrate Polymers (2010) 82: 118-121; y Wang et al.* (2014) *Mar. Drugs 12: 4984-5020*, el contenido completo de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento como referencia.

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de algas marinas comprende uno o más polisacáridos sulfatados seleccionados de ulvano, carragenano y fucano, o una combinación de los anteriores. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo comprende uno o más ulvanos, por ejemplo, ulvanos obtenidos de *Ulva latuca* y/o *Enteromorpha linza*. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo comprende uno o más galactanos y/o uno o más carragenanos, por ejemplo, galactanos y/o carragenanos obtenidos de *Porphyra haitanensis.* En algunas realizaciones, un extracto bioactivo comprende uno o más fucanos y/o fucoidanos, por ejemplo, uno o más fucanos y/o fucoidanos obtenidos de *Laminaria japonica*.

Extractos bioactivos de zanahoria

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a extractos bioactivos que comprenden combinaciones de moléculas que son útiles para promover la regeneración de tejidos (por ejemplo, un extracto bioactivo de regeneración de tejidos). En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de regeneración, de tejido comprende una o más moléculas bioactivas obtenidas de zanahorias (por ejemplo, carotenoides, etc.), uno o más derivados de vitamina A, una o más moléculas de andamiaje o una combinación de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes bioactivos se obtienen (por ejemplo, se extraen) de zanahoria (por ejemplo, *Dacus carota*, o un cultivar o variante del mismo). Generalmente, las zanahorias comprenden una variedad de moléculas bioactivas, por ejemplo, carotenoides y compuestos fenólicos. Los ejemplos de carotenoides extraíbles de zanahorias incluyen, pero no se limitan a, a-caroteno y P-caroteno. Los ejemplos de compuestos fenólicos extraíbles de zanahorias incluyen ácido clorogénico, derivados del ácido hidroxicinámico, ácido ferúlico, ácido dicafeoilquínico y antocianinas. En algunas realizaciones, una o más moléculas bioactivas se extraen de una zanahoria en forma de “aceite de zanahoria”, que normalmente se produce mediante un método de extracción a base de disolvente o basado en presión, por ejemplo, lípidos y biomoléculas de prensado en frío de semillas y/o raíz primaria de zanahoria; extracción a base de aceite neutro (por ejemplo, aceite mineral) de compuestos de semillas de zanahoria y/o raíz primaria; extracción a base de alcohol de biomoléculas de semillas y/o raíz primaria de zanahoria; métodos de extracción con dióxido de carbono supercrítico, etc. También se describen métodos de extracción de moléculas bioactivas, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7.141.083, la publicación estadounidense n.º 2008-0233238 y la patente japonesa n.º JPH0676591.

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de regeneración de tejidos comprende uno o más complejos de vitamina B (por ejemplo, uno o más miembros de un complejo de vitamina B). El complejo de vitamina B se refiere generalmente a un complejo que comprende todas las vitaminas solubles en agua esenciales excepto la vitamina C. En algunas realizaciones, el complejo de vitamina B comprende tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3), ácido pantoténico (vitamina B5), piridoxina (vitamina B6), biotina, ácido fólico y cobalaminas (vitamina B12). En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de regeneración de tejidos comprende ácido pantoténico o un derivado, análogo o sal del mismo. Los ejemplos de derivados y análogos del ácido pantoténico comprenden pantotenol y dexpantenol. En algunas realizaciones, uno o más complejos de vitamina B es un derivado del ácido pantoténico o un derivado o análogo del mismo. En algunas realizaciones, un complejo de vitamina B comprende dexpantenol.

La cantidad total de extracto bioactivo derivado de zanahoria en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad de extracto bioactivo obtenido de zanahoria (por ejemplo, extracto de aceite de zanahoria) oscila entre aproximadamente el 1% (p/p) y aproximadamente el 5% (p/p), por ejemplo, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4% o aproximadamente el 5% p/p. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de regeneración de tejidos no comprende (por ejemplo, carece) extracto bioactivo derivado de zanahoria. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo de regeneración de tejidos comprende además *Aloe vera,* por ejemplo, extracto de *Aloe vera.*

La divulgación se basa, en parte, en extractos bioactivos para la regeneración de tejidos que comprenden una o más moléculas de andamiaje. Tal como se usa en el presente documento, una “molécula de andamiaje” es una molécula, tal como una proteína o un polímero, que proporciona un sustrato al que las células (por ejemplo, células madre, tal como las células madre mesenquimales) pueden adherirse y que promueven la unión, el crecimiento y la diferenciación celular. En algunas realizaciones, la una o más moléculas de andamiaje es una proteína (por ejemplo, una proteína animal, proteína de matriz extracelular (ECM), etc.). En algunas realizaciones, la proteína comprende colágeno, albúmina o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la proteína comprende una o más proteínas de suero, por ejemplo, albúmina (por ejemplo, albúmina de suero bovino), proteínas de suero de pescado, proteínas de suero de cerdo, etc. En algunas realizaciones, una composición comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más moléculas de andamiaje.

En algunas realizaciones, una molécula de andamiaje es un polímero, por ejemplo, un polímero de polisacárido, por ejemplo, ácido hialurónico, quitosano o alginato. En algunas realizaciones, el polímero de polisacárido es ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polímero de glucosaminoglucano que comprende subunidades de repetición de ácido glucurónico y N-acetil-D-glucosamina. Normalmente, el ácido hialurónico se clasifica según su peso molecular. El ácido hialurónico de bajo peso molecular (MWHA) tiene generalmente un peso molecular inferior a 100 kDa. El MWHA medio generalmente tiene un peso molecular entre 100 y 300 kDa. El MWHA alto generalmente tiene un peso molecular superior a 300 kDa. En algunas realizaciones, la molécula de andamiaje comprende MWHA medio.

La cantidad total de moléculas de andamiaje en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad de moléculas de andamiaje oscila entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 10% (p/p), por ejemplo, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 16%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 19% o aproximadamente el 20% p/p.

La razón de moléculas bioactivas con respecto a moléculas de andamiaje en un extracto bioactivo de regeneración de tejidos puede variar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición comprende moléculas bioactivas y moléculas de andamiaje en una razón que oscila entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3 , 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 2:6, 2:7, 2:8, 2:9, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 3:6, 3:7, 3:8, 3:9, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 4:6, 4:7, 4:8, 4:9, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, 5:6, 5:7, 5:8, 5:9, 6:1, 6:2, 6:3, 6:4, 6:5, 6:7, 6:8, 6:9, 7:1, 7:2, 7:3, 7:4, 7:5, 7:6, 7:8, 7:9, 8:1, 8:2, 8:3, 8:4, 8:5, 8:6, 8:7, 8:9, 9:8, 9:7, 9:6, 9:5, 9:4, 9:3, 9:2, 9:1, 10:1, etc.).

Extractos bioactivos de toronjil

En algunos aspectos, la divulgación se refiere a extractos bioactivos obtenidos de *Melissa officinalis,* además denominada toronjil. El toronjil es una planta miembro de la familia de la menta, *Lamiaceae*. El toronjil es originario de Europa y Asia central, pero generalmente se puede cultivar en todo el mundo. Cultivares de *M. officinalis* incluyen *M. officinalis citronella, M. officinalis lemonella, M. officinalis Quedlinburger, M. officinalis lime, M. officinalis variegata, M. officinalis aurea y M. officinalis Quedlinburger Niederliegende.*

Las moléculas bioactivas producidas por el toronjil incluyen, pero no se limitan a, compuestos polifenólicos, eugenol, taninos y terpenos (por ejemplo, monoterpenos, triterpenos, terpenoides, etc.), por ejemplo, (+) -citronelal, l-octen-3-ol, 10-a-cadinol, 3-octanol, 3-octanona, a-cubebeno, a-humuleno, P-bourboneno, ácido cafeico, cariofileno, óxido de cariofileno, catequina, ácido clorogénico, cis-3-hexenol, cis-ocimeno, citral A, citral B, copaeno, 6-cadineno, acetato de eugenilo, y-cadineno, geranial, geraniol, acetato de geranilo, germacreno D, isogeranial, linalol, luteolin-7-glucósido, metilheptenona, neral, nerol, benzoato de octilo, ácido oleanólico, ácido pomólico ácido ((1R)-hidroxiursólico), ácido protocatecuico, ramnazina, ácido rosmarínico, estaquiosa, ácido succínico, timol, tran-ocimeno, ácido ursólico y armina.

En algunas realizaciones, las moléculas bioactivas se producen en las hojas y los tallos del toronjil. Normalmente, las moléculas bioactivas se aíslan (por ejemplo, se extraen) de hojas de toronjil en forma de un “aceite esencial”, también denominado “aceite volátil”. Los métodos para extraer compuestos bioactivos del toronjil se conocen en la técnica, por ejemplo, mediante extracción acuosa (por ejemplo, tal como se describe por Nolkemper *et al.* (2006) *Planta Med.* 72 (15):1378-1382) o mediante extracción basada en presión (por ejemplo, tal como se describe por *Dastmalchi et al.* (2008) *LWT - Food Science and Technology, 41 (3): 391-400).*

En algunas realizaciones, un extracto bioactivo obtenido de *Melissa officinalis* comprende uno o más monoterpenos o monoterpenoides, por ejemplo, citronelal, neral y/o geranial. En algunas realizaciones, un extracto bioactivo obtenido de *Melissa officinalis* comprende ácido rosmarínico. En algunas realizaciones, los terpenos y el ácido rosmarínico presentes en los extractos bioactivos de *Melissa officinalis* tienen actividad antiviral (por ejemplo, antirretroviral, tal como anti-herpes o anti-VIH). La actividad antiviral de los extractos bioactivos obtenidos de *Melissa officinalis* se describen, por ejemplo, en Allahverdiyev *et al.* (2004) *Phytomedicine* 11(7-8):657-61*, y Geuenich et al. (2008) Retrovirology 5:27.*

En algunas realizaciones, una composición tal como se describe por la divulgación comprende un extracto bioactivo obtenido de *Melissa officinalis* y uno o más agentes antivirales, por ejemplo, aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, docosanol, avacavir, cidofovir, efavirenz, entecavir, imiquimod, lopinavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina, doravirina, etravina, nevirapina, rilpivirina, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, sasquinavir, tipranivir, efuviritida, maraviroc, ralteravir, ibalzumab, cobicistat, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición que comprende un extracto bioactivo obtenido de *Melissa officinalis* comprende además uno o más complejos de vitamina B (por ejemplo, uno o más miembros de un complejo de vitamina B). En algunas realizaciones, el uno o más miembros del complejo de vitamina B son cobalaminas (por ejemplo, vitamina B12). En algunas realizaciones, las cobalaminas están metiladas (por ejemplo, metilcobalaminas)

o cianatizadas (por ejemplo, cianocobalamina). En algunas realizaciones, la composición comprende una combinación de metilcobalamina y cianocobalamina. Sin querer restringirse a ninguna teoría particular, las cobalaminas son útiles, en algunas realizaciones, para promover la reparación del nervio periférico y reducir el dolor neuropático.

La cantidad de cobalamina (por ejemplo, metilcobalamina y/o cianocobalamina) en una composición puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad de metilcobalamina en una composición oscila entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 0,5% (p/p), por ejemplo, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4% o aproximadamente el 0,5% p/p. En algunas realizaciones, la cantidad de cianocobalamina en una composición oscila entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 2% (p/p), por ejemplo, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1,0%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6, aproximadamente el 1,7, aproximadamente el 1,8, aproximadamente el 1,9 o aproximadamente el 2,0% p/p.

La razón de metilcobalamina con respecto a cianocobalamina en una composición puede variar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición comprende metilcobalamina con respecto a cianocobalamina en una razón que oscila entre aproximadamente 10: 1 y aproximadamente 1:10 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1 :4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 2:6, 2:7, 2:8, 2:9, 3:1, 3:2, 3:4, 3:5, 3:6, 3:7, 3:8, 3:9, 4:1, 4:2, 4:3, 4:5, 4:6, 4:7, 4:8, 4:9, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, 5:6, 5:7, 5:8, 5:9, 6:1, 6:2, 6:3, 6:4, 6:5, 6:7, 6:8, 6:9, 7:1, 7:2, 7:3, 7:4, 7:5, 7:6, 7:8, 7:9, 8:1, 8:2, 8:3, 8:4, 8:5, 8:6, 8:7, 8:9, 9:8, 9:7, 9:6, 9:5, 9:4, 9:3, 9:2, 9:1, 10:1, etc.).

Métodos terapéuticos

La divulgación se refiere, en algunos aspectos, a métodos para administrar composiciones (por ejemplo, composiciones terapéuticas) a una célula o un individuo. En algunas realizaciones, los métodos de administración de composiciones descritas por la divulgación son útiles para el tratamiento de determinadas enfermedades y trastornos asociados con tejido dañado o piel deteriorada (por ejemplo, piel o células dañadas), por ejemplo, mucositis, úlceras, heridas (por ejemplo, incisiones quirúrgicas, etc.), quemaduras y daño tisular debido a una infección viral (por ejemplo, daño a los nervios periféricos resultante de la infección por el virus del herpes 1), o ampollas resultantes de la infección por virus del herpes 2 (HSV-2), infección por varicela, etc.).

Los términos “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de un “estado patológico” (por ejemplo, una enfermedad, trastorno o estado, o uno o más signos o síntomas de los mismos) descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado u observado uno o más signos o síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad o estado. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento además puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar o prevenir infecciones recurrentes del virus del herpes.

Tal como se describe en el presente documento, las composiciones se pueden administrar por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, se puede administrar una cantidad eficaz de la composición y/o de otros agentes terapéuticos a un individuo mediante cualquier modo que suministre el agente al tejido deseado, por ejemplo, piel, tejido mucoso, tejido del sistema nervioso, tejido muscular, etc. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía tópica. Otras vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, oral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intramuscular, sublingual, intratraqueal, por inhalación, subcutánea, ocular, vaginal y rectal. Las rutas sistémicas incluyen oral y parenteral.

Para la administración oral, las composiciones se pueden administrar en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, enjuagues bucales, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones en forma de enjuague bucal medicado, pulverizador, gel, crema, pomada o dentífrico, que en algunas realizaciones, elimina la biopelícula bacteriana responsable de infecciones y enfermedades periodontales, y promueve la acción de cicatrización de heridas de la mucosa oral que proporciona una recuperación más rápida del tejido lesionado. En algunas realizaciones, las composiciones para administración oral comprenden una combinación de extracto bioactivo de propóleo y uno o más tensioactivos (por ejemplo, uno o más biotensioactivos).

En algunas realizaciones, una composición formulada para administración oral es compatible con el uso de técnicas de injerto autólogo, por ejemplo, biomateriales tales como fibrina rica en plaquetas (PRF). En algunas realizaciones, las composiciones de la divulgación no interactúan químicamente con el tejido injertado y los coágulos asociados, lo que hace que las composiciones sean adecuadas para su uso por individuos que se han sometido a procedimientos dentales (por ejemplo, injerto de tejido dental, etc.).

Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente invención son útiles para tratar la mucositis (por ejemplo, lesiones orales causadas por radioterapia, etc.). La mucositis es una inflamación y ulceración del tejido mucoso en la cavidad bucal, que generalmente es causada por quimioterapia y/o radioterapia contra el cáncer.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar lesiones de la cavidad bucal en un individuo (por ejemplo, un individuo que tiene mucositis), comprendiendo el método administrar una composición (por ejemplo, una composición oral) tal como se describe por la divulgación a un individuo que tiene una o más lesiones de la cavidad bucal. En algunas realizaciones, la composición oral comprende un extracto bioactivo obtenido de propóleo. En algunas realizaciones, la composición oral se administra en forma de enjuague bucal o disolución oral acuosa.

En algunas realizaciones, un individuo que tiene o se sospecha que tiene mucositis ha sido sometido a quimioterapia (por ejemplo, administración de una o más dosis de un agente quimioterapéutico) y/o radioterapia (por ejemplo, administración de una o más dosis de radiación terapéutica, por ejemplo, radioterapia de cabeza y cuello). En algunas realizaciones, a un individuo se le ha administrado previamente una quimioterapia, radioterapia o una combinación de quimioterapia y radioterapia. En algunas realizaciones, un individuo que tiene o se sospecha que tiene mucositis se ha sometido a irradiación de todo el cuerpo antes de recibir una transferencia de células madre hematopoyéticas.

En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, composiciones orales) descritas por la divulgación son útiles para tratar tejido que se ha deteriorado mecánicamente. En algunas realizaciones, un individuo que tiene tejido oral deteriorado mecánicamente se ha sometido a una cirugía buco-maxilofacial, por ejemplo, un procedimiento de implante dental. En algunas realizaciones, una composición oral que comprende un extracto bioactivo obtenido de propóleo es compatible con biomateriales comúnmente usados en cirugía oral (por ejemplo, fibrina rica en plaquetas, etc.) y reduce las posibilidades, en relación con el uso de composiciones a base de alcohol tales como enjuagues bucales antisépticos, que un implante dental será rechazado por el sistema inmunitario de un individuo.

En algunas realizaciones, la administración de una composición oral tal como se describe en el presente documento inhibe la formación y/o el crecimiento de biopelículas bacterianas en un individuo (por ejemplo, formación de biopelículas en el tejido mucoso y/o en la cavidad bucal de un individuo). La eliminación de la biopelícula bacteriana de la mucosa ulcerada da como resultado, en algunas realizaciones, la disminución del infiltrado de células polimorfonucleares y, posteriormente, la reducción de la liberación de mediadores proinflamatorios tales como TNF-α, IL-1β, IL-6 y prostaglandinas principales que median el dolor hiperalgésico.

En algunos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para administrar por vía tópica las composiciones descritas en la presente invención. Las formulaciones farmacéuticas para administración tópica comprenden parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, aerosoles, supositorios, líquidos y polvos. Además, se pueden usar portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, o espesantes en preparaciones farmacéuticas para administración tópica. Las composiciones de la divulgación que se formulan para la administración tópica son útiles, en algunas realizaciones, para tratar tejidos deteriorados como la piel. En algunas realizaciones, la formulación es un hidrogel. Generalmente, un “hidrogel” se refiere a una red de cadenas de polímero que son hidrófilas y forman un gel coloidal en el que el agua es el medio de dispersión. En algunas realizaciones, un hidrogel comprende al menos el 10% p/p de agua (por ejemplo, aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o el 99% de agua).

“Tejido deteriorado” (por ejemplo, piel deteriorada) se refiere a tejido que ha sido dañado química o mecánicamente. Ejemplos de tejido deteriorado comprenden heridas (por ejemplo, cortes, raspaduras, heridas punzantes, incisiones quirúrgicas, heridas neuropáticas (diabéticas), etc.), quemaduras (por ejemplo, quemaduras químicas, quemaduras solares, quemaduras por exposición al calor, etc.), ampollas, úlceras, desgarros de músculos y tendones y tejido nervioso degenerado.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar tejido deteriorado en un individuo, comprendiendo el método administrar por vía tópica una composición tal como se describe en el presente documento a un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, el individuo tiene una úlcera (por ejemplo, una úlcera diabética). En algunas realizaciones, el individuo tiene una quemadura, por ejemplo, una quemadura química (por ejemplo, como resultado de un procedimiento dermatológico o cosmético, tal como una exfoliación química de la piel).

En algunas realizaciones, una composición se administra por vía tópica al individuo en forma de pulverizador, espuma, gel o disolución acuosa. En algunas realizaciones, se administra una composición al individuo como parte de un dispositivo o aparato (por ejemplo, un dispositivo médico), por ejemplo, un sustrato sólido impregnado con la composición o recubierto con la composición. Los ejemplos de sustratos sólidos que pueden impregnarse o recubrirse con la composición incluyen, pero no se limitan a, fibras (por ejemplo, fibras de algodón natural, fibras sintéticas como nailon, etc.), vendas, almohadillas, revestimientos (por ejemplo, mascarillas faciales), plásticos, metales (por ejemplo, acero inoxidable, titanio, etc.) y similares.

En otras realizaciones, una composición tal como se describe por la divulgación se administra varias veces. En algunos casos, la composición puede administrarse diariamente, quincenalmente, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas, mensualmente, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses, cada cinco meses, cada seis meses o con menos frecuencia que cada seis meses. En algunos casos, la composición se administra varias veces al día, semana, mes y/o año. Por ejemplo, la composición se puede administrar aproximadamente cada hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas 10 horas, 12 horas o más de doce horas. En algunas realizaciones, la composición se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 veces al día.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, el oligonucleótido puede administrarse repetidamente, por ejemplo, pueden administrarse varias dosis diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Un experto en la técnica podrá determinar fácilmente las dosis y los programas de administración apropiados de las composiciones objeto, ya sea que las composiciones se administren a las células o los individuos.

Los aspectos de la divulgación se refieren a métodos para su uso con un individuo (por ejemplo, un mamífero). En algunas realizaciones, un individuo mamífero es un primate humano o no humano. Los ejemplos no limitativos de primates no humanos incluyen macacos (por ejemplo, macacos cangrejeros o de la India), titíes, tamarinos, monos araña, monos búho, monos de Vervet, monos ardilla, babuinos, gorilas, chimpancés y orangutanes. En algunas realizaciones, el individuo es un individuo humano. Otros ejemplos de individuos comprenden animales domésticos tales como perros y gatos; ganado tales como caballos, ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras y pollos; y otros animales tales como ratones, ratas, conejillos de indias y hámster

Ejemplos

Ejemplo 1: Composiciones de administración de fármacos

Este ejemplo describe varias realizaciones de composiciones de administración de fármacos de la divulgación. Generalmente, las composiciones de administración de fármacos descritas aquí comprenden los siguientes componentes: una disolución de tampón carbonato, al menos dos biotensioactivos diferentes, al menos un agente higroscópico, al menos un antioxidante y al menos un agente bioactivo.

El sistema de tamponamiento de carbonato tiene un pH entre 7,5 y aproximadamente 9,5, preferiblemente entre 8,0 y 9,0. Cuando se administran al tejido deteriorado de un individuo, las composiciones de administración de fármacos descritas por la divulgación proporcionan un microambiente que promueve la cicatrización y regeneración del tejido. Determinados iones presentes en los tampones aumentan la concentración de iones grandes de Na^+ o NH_4^+ en una composición o en un microambiente creado cuando la composición entra en contacto con el tejido deteriorado. Los iones grandes se unen a determinadas moléculas en la superficie de las células de mamíferos, tal como el sulfato de heparina (HS), y previenen la entrada de patógenos en las células al interrumpir la unión de microbios, tales como bacterias y virus, al HS en la superficie de las células diana. La capacidad de las composiciones descritas por la divulgación para proporcionar un entorno de este tipo a este pH es sorprendente en vista de las composiciones para curar heridas actualmente disponibles, que normalmente tienen valores de pH en un intervalo de neutro a ácido.

La combinación de dos biotensioactivos en las composiciones descritas en el presente documento sirve para varios propósitos. En algunas realizaciones, los biotensioactivos interrumpen la tensión superficial de las células, tales como las células bacterianas y las células de tejido deteriorado, promoviendo así el desbridamiento molecular. Además, los tensioactivos ayudan a las moléculas bioactivas de la composición a penetrar profundamente en el tejido deteriorado.

El agente higroscópico proporciona humedad en el lecho de la herida y promueve la hidratación adecuada del tejido a medida que cicatriza. Los agentes higroscópicos además proporcionan, en algunas realizaciones, una matriz que puede servir como un andamiaje para la adhesión y diferenciación celular en la regeneración de tejidos.

Los antioxidantes presentes en las composiciones eliminan los radicales libres y reducen las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que es importante para reducir la inflamación en el tejido deteriorado a medida que se produce el proceso de cicatrización. Los antioxidantes además pueden funcionar como conservantes en las composiciones.

Las composiciones además incluyen uno o más agentes bioactivos, que son administrados por la composición. Tal como se describe en los ejemplos siguientes, el agente bioactivo puede sustituirse o modificarse para incluir moléculas bioactivas que logren el resultado terapéutico deseado. En la tabla 1 a continuación se proporciona una realización de una formulación de composición de administración de fármacos descrita por la divulgación.

Tabla 1

CLASE DE COMPONENTE	Mín. (% p/p)	Máx. (% p/p)
Agua purificada	10	99,0

Bioactivo 1	0,10	20,00
Bioactivo 2	0,10	10,00
Bioactivo 3	0,30	10,00
Tensioactivo no iónico 1	0,10	20,00
Biotensioactivo 1	0,01	6,50
Biotensioactivo 2	0,01	6,50
Tensioactivo no iónico 2	0,42	15,00
Tensioactivo no iónico 3	0,20	10,00
Polímero de glicol higroscópico	1,00	20,00
Polímero de celulosa hidrófilo	0,15	10,00
Glucosaminoglucano	0,01	10,00
Antioxidante lipófilo	0,01	2,92
Carbonato	0,01	5,00
Conservante 1	0,01	4,50
Conservante 2	0,01	4,50

En resumen, las composiciones de administración de fármacos descritas en la especificación proporcionan un microambiente que promueve la cicatrización y regeneración de los tejidos al proporcionar simultáneamente 1) desbridamiento molecular, 2) hidratación adecuada y 3) actividad antiinflamatoria y antimicrobiana, tal como la eliminación de biopelículas bacterianas como resultado de la interrupción de la estructura de soporte del mucopolisacárido o la inhibición de la unión del patógeno a las células diana de un individuo)

Ejemplo 2: Composición de reparación de tejidos

La reducción de los síntomas y las complicaciones de la RIOM, por ejemplo, mediante el apoyo nutricional, el control del dolor, la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones secundarias, se considera actualmente la piedra angular principal en el tratamiento de la RIOM.

La terapia regenerativa en odontología implica la sustitución y/o regeneración de los tejidos bucales alterados como consecuencia de una enfermedad o lesión. Uno de los aspectos reportados que complican este esfuerzo ha sido la naturaleza compleja de los tejidos que se encuentran en la cavidad bucal. Estos comprenden tanto tejidos mineralizados como el cemento, hueso alveolar y dentina, así como partes blandas conectadas por ligamentos (ligamento periodontal), cada uno de los cuales comprende distintas poblaciones de células de diversos orígenes de tejido (ectodérmico y mesodérmico).

La fibrina rica en plaquetas (PRF) se obtiene simplemente por centrifugación de la sangre periférica del paciente sin anticoagulantes y, por lo tanto, es estrictamente autóloga. Esta matriz de fibrina contiene plaquetas y leucocitos, así como una variedad de factores de crecimiento y citocinas que comprenden factor de crecimiento transformante-betal (TGF-β1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), interleucina (IL)-1β, IL-4 e IL-6. Además, la fibrina que se forma durante las etapas finales de la cascada de coagulación, combinada con las citocinas secretadas por las plaquetas, hace que la PRF sea una matriz altamente biocompatible, especialmente en los sitios dañados donde la red de fibrina actúa además como un depósito de factores de crecimiento tisular. Varios ensayos comparativos aleatorizados (RCT) han demostrado que un PRF autólogo es más eficaz para la regeneración de los tejidos orales que cualquier biomaterial disponible en el mercado. Sin embargo, los enjuagues bucales tradicionales están diseñados para desinfectar la cavidad bucal, ayudar a eliminar las placas bacterianas y prevenir la formación de caries, y se caracterizan por tener altas concentraciones de compuestos activos de desnaturalizantes y antimicrobianos. No se recomienda el uso de enjuagues bucales que contengan etanol, triclosán y clorhexidina para el enjuague de injertos posoperatorios usando PRF porque pueden disolver el coágulo y desintegrar la membrana de fibrina, afectando al proceso de cicatrización.

Este ejemplo describe una disolución de reparación de tejidos útil para la prevención y cicatrización de la fase ulcerativa de RIOM y como adyuvante en la cirugía de implantes dentales. Por lo general, el enjuague bucal se aplica como una disolución en aerosol directamente en las lesiones de la cavidad bucal antes y después de las comidas, 3 veces al día. En la tabla 2 a continuación se describe un ejemplo de una disolución de reparación de tejidos.

Tabla 2

COMPONENTES	CLASE DE COMPONENTE	Mín. (% p/p)	Máx. (% p/p)
Fórmula 1			
Propóleo (verde)	Bioactivo	0,15	5,20
Propóleo (marrón)	Bioactivo	0,30	7,70
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Antioxidante lipófilo	0,01	2,92
Propilenglicol	Polímero de glicol higroscópico	1,00	15,00
Lauril éter de polioxietileno	Tensioactivo no iónico	0,18	7,00
Polaxámero	Tensioactivo no iónico	0,20	4,00
Ramnolípido	Biotensioactivo	0,01	6,24
Soforolípido	Biotensioactivo	0,01	6,24
Alfa-tocoferol	Antioxidante	0,00	2,00
Sorbato de potasio	Conservativo	0,01	5,00
Sorbitol	Edulcorante	0,10	5,00
Bicarbonato de sodio	Carbonato	0,50	10,00
Agua purificada	Disolvente	10,00	99,00

La composición comprende una composición de administración de fármacos tal como se describe en el ejemplo 1 e incluye bioactivos de una mezcla equilibrada de extracto de propóleo de alta calidad. En algunas realizaciones, la composición promueve acciones biológicas simultáneas importantes para la reparación tisular de la mucosa, tales como acciones antiinflamatorias, antioxidantes, de inducción inmunitaria, antimicrobianas y antifúngicas. La composición es totalmente compatible con el uso de técnicas de injerto autólogas, como es el caso de la PRF, ya que no ataca químicamente al coágulo ni al tejido injertado.

El complejo bioactivo de propóleo comprende varios grupos de flavonoides, isoflavonoides, caiconas y pterocarpanos, que poseen acciones antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes importantes para la cicatrización de heridas y para la eliminación de la biopelícula bacteriana del lecho de la lesión en las capas de mucosa y submucosa. La alta acción antioxidante de los bioactivos isoflavonoides además promueve un secuestro de especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por el daño del ADN de los elementos celulares sometidos a radiación, provocando a su vez la reducción de la degradación de la matriz extracelular de la mucosa oral.

La eliminación de la biopelícula bacteriana de la mucosa ulcerada, en algunas realizaciones, da como resultado la disminución del infiltrado de células polimorfonucleares y, posteriormente, la reducción de la liberación de mediadores proinflamatorios tales como TNF-α, IL-1β, IL-6 y prostaglandinas principales que median el dolor hiperalgésico.

La presencia de biomoléculas de alta resistencia a la tracción, tal como los ramnolípidos y los biotensioactivos soforolípidos del sistema de administración de fármacos, promueve una microdesbridación bioquímica que provoca una disrupción efectiva en la matriz de polisacáridos de la biopelícula bacteriana y la eliminación de tejidos desvitalizados y necróticos causados por el daño del tejido celular.

Todas estas acciones sinérgicas juntas promueven una reparación tisular rápida y eficaz de la mucosa lesionada.

Ejemplo 3: Composición de cicatrización de heridas

Las heridas crónicas no progresan a través del patrón normal de reparación de heridas, sino que permanecen en un estado de inflamación crónica caracterizada predominantemente por abundante infiltración celular de mononucleares periféricos (PMN) y macrófagos (MF). Las células inflamatorias persistentes desempeñan un papel importante en la generación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1, TNF-α, IL-6) y un microambiente hostil prooxidante y rico en proteasas. El aumento de la actividad proteolítica (por ejemplo, elastasa de neutrófilos, MMP-8 y gelatinasa) conduce a la degradación de factores de crecimiento y proteínas estructurales de la matriz extracelular que son cruciales para la reparación. El aumento de ROS (H_2O_2, O_2^-) puede conducir a daño directo de las células o moléculas de la matriz extracelular, o contribuir a una mayor expresión de metaloproteasas de la matriz (MMP), tales como (MMP-1, -2, -3, -9 y 13). Las biopelículas bacterianas afectan las heridas crónicas que no cicatrizan de la siguiente manera: 1) es posible que no se identifiquen las heridas que contienen biopelículas; 2) el tratamiento ineficaz de la biopelícula puede retrasar la cicatrización; 3) el desbridamiento es una de las estrategias de tratamiento más importantes contra las biopelículas, pero no elimina todas las biopelículas y, por lo tanto, no se puede utilizar solo; 4) las biopelículas pueden reformarse rápidamente; es poco probable que el desbridamiento repetido por sí solo evite el recrecimiento de la biopelícula; sin embargo, la aplicación de un antiséptico tópico eficaz dentro de esta ventana dependiente del tiempo puede suprimir la reformación de biopelículas; y 5) las biopelículas se presentan en la mayoría de las heridas crónicas y es probable que estén ubicadas tanto en la superficie como en las capas más profundas de la herida Los componentes de la biopelícula (por ejemplo, proteína de adherencia extracelular (Eap), péptidos de formil metionilo, N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamina) pueden contribuir a alterar los mecanismos de reparación del huésped por interferencia con las interacciones célula-matriz o promover la respuesta inflamatoria.

Los siguientes ejemplos describen composiciones de administración farmacéutica en forma de espuma fluida activadora celular, que incluye un extracto bioactivo que comprende polisacáridos sulfatados de algas marinas, con acción emoliente y cicatrizante, para promover el crecimiento del tejido de granulación, y un hidrogel que incluye inhibidores de biopelículas bacterianas tales como propóleos, baicalina y adrografólido para promover el desbridamiento y la eliminación de tejidos muertos y desechos, y para mantener un ambiente húmedo propicio para la cicatrización de heridas. Una realización de la espuma fluida de activación celular se describe en la tabla 3A, y una realización del hidrogel de mitigación de biopelículas bacterianas se describe en la tabla 3B a continuación.

Tabla 3A

COMPONENTES	CLASE DE COMPONENTE	Mín. (% p/p)	Máx. (% p/p)
Extracto de *Enteromorpha linza*	Polvo de algas marinas	0,10	5,00
Extracto de *Ulva lactuca*	Polvo de algas marinas	0,10	5,00
Extracto de *Porphyra haitanensis*	Polvo de algas marinas	0,10	5,00
Extracto de *Laminaria japonesa*	Polvo de algas marinas	0,10	5,00
Aloe vera	Concentrado de hierbas	1,00	10,00
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Antioxidante lipófilo	0,01	2,00
Polietilenglicol	Polímero de glicol higroscópico	0,10	8,00
Propilenglicol	Polímero de glicol higroscópico	1,00	7,00
Brij 35 (Dodecil éter de polioxietilenglicol)	Tensioactivo no iónico	0,10	5,00
Cocamidopropil betaína	Tensioactivo zwitteriónico	0,10	5,00
Decil glucósido	Tensioactivo no iónico	0,50	4,00
Ramnolípidos	Biotensioactivo	0,01	8,00
Soforolípido	Biotensioactivo	0,01	8,00
Bicarbonato de sodio	Carbonato	0,10	10,00
Agua purificada	Disolvente	10,00	99,00

Tabla 3B

COMPONENTES	TIPO DE COMPONENTE	Mín. (% p/p)	Máx. (% p/p)
Propóleo	Bioactivo antibiopelícula	0,10	20,00
Baicalina	Bioactivo antibiopelícula	0,10	10,00
Androgafólido	Bioactivo antibiopelícula	0,30	10,00
Poloxámero	Tensioactivo no iónico	0,10	20,00
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Antioxidante lipófilo	0,01	2,92
Ramnolípido	Biotensioactivo	0,01	6,50
Soforolípido	Biotensioactivo	0,01	6,50
Bicarbonato de sodio	Carbonato	0,01	5,00
Decil glucósido	Tensioactivo no iónico	0,42	15,00
PEG	Polímero de glicol higroscópico	1,0	20,00
Lauril éter de polioxietileno	Tensioactivo no iónico	0,20	10,00
Agua purificada	Disolvente	10,00	99,00

Los componentes bioactivos presentes en la composición actúan sinérgicamente en varios puntos del proceso de cicatrización de heridas crónicas. Por ejemplo, los compuestos saponósidos presentes en el fitocomplejo de *Aloe vera*, combinados con tensioactivos lipídicos bacterianos, facilitan la eliminación de biopelículas bacterianas al alterar su matriz de mucopolisacáridos, reduciendo así la infección y la respuesta inflamatoria en el lecho de la herida.

Los polisacáridos sulfatados de algas marinas presentes en la espuma fluida activadora celular son importantes antioxidantes y captadores de radicales libres, como el hidroxilo y el superóxido (H_2O_2, O_2), que reducen la actividad pro-oxidante y proteolítica evitando la destrucción de células inmunitarias, factores de crecimiento y la matriz extracelular. Además, pueden estimular el sistema inmunitario controlando la actividad de los macrófagos. Los polisacáridos sulfatados tales como el carragenano, el ulvano y el fucoidano pueden modificar la actividad de los macrófagos aumentando la unión bacteriana y las actividades de destrucción en la herida colonizada. La actividad anticoagulante y antitrombótica de los polisacáridos sulfatados también contribuye a esta acción sinérgica del producto, evitando la formación de microtrombosis y promoviendo consecuentemente la angiogénesis en el nuevo tejido en crecimiento.

Ejemplo 4: Composición cosmética reparadora de la piel

Este ejemplo describe una mascarilla terapéutica de reparación del cutis impregnada con una composición útil como producto cosmecéutico en procedimientos posteriores a la exfoliación de la piel, por ejemplo, exfoliación con luz pulsada, química y con láser fraccionado. La composición además se puede usar como tratamiento regenerativo después de procedimientos dermatológicos menores para eliminar signos, manchas, quistes y pecas.

La composición comprende una mascarilla facial de fibra natural biodegradable que está impregnada o recubierta con una composición de administración de fármacos que comprende bioactivos tales como beta-caroteno (por ejemplo, derivado de aceite de zanahoria), alfa-tocoferol y otros componentes importantes en el proceso de regeneración dérmica. Los bioactivos se incorporan en una matriz fluida de ácido hialurónico-dexpantenol, que desempeña un papel clave en la conservación de los tejidos vegetativos restantes después de una quemadura con láser, por ejemplo.

El ácido hialurónico (HA) además funciona en la epidermis para mantener el espacio extracelular y proporcionar una estructura abierta, además de hidratada, para el paso de nutrientes. Los bioactivos y nutrientes tales como el ácido retinoico (vitamina A), el alfa-tocoferol (vitamina E) y la vitamina B5 (dexpantenol) pueden transportarse ampliamente a través de la matriz de HA hasta el tejido en reparación. Además, es probable que HA desempeñe un papel multifacético en la mediación de eventos celulares y de la matriz seguidos de traumatismo, inflamación, formación de tejido de granulación, reepitelización y remodelación. En la tabla 4 a continuación se proporciona un ejemplo de la composición de administración de fármacos descrita en este ejemplo.

Tabla 4.

COMPONENTES	TIPO DE COMPONENTE	Mín. (% p/p)	Máx. (% p/p)
Aceite de zanahoria	Extracto bioactivo	0,00	5,00
Dexpantenol	Derivado alcohólico del ácido pantoténico	0,30	7,70
Alfa-tocoferol	Antioxidante	0,01	2,00
Ácido hialurónico	Glucosaminoglucano	0,10	10,00
Glicerol	Humectante	0,50	8,00
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Antioxidante lipófilo	0,01	3,00
PEG	Polímero de glicol higroscópico	0,50	10,00
Cocoamidopropil betaína	Tensioactivo zwitteriónico	0,15	7,00
Ramnolípidos	Biotensioactivo	0,01	8,00
Soforolípido	Biotensioactivo	0,01	8,00
Bicarbonato de sodio	Carbonato	0,50	10,00
Colágeno de cartílago no hidrolizado de pescado	Proteína animal	0,01	5,00
Colágeno hidrolizado de piel de cerdo	Proteína animal	0,01	5,00
Albúmina sérica porcina	Proteína de plasma animal	0,01	10,00

Ejemplo 5: Composición terapéutica para la infección por herpes

El virus VSH-1 reside en la piel de los labios y causa el herpes simple labial (HSL). El herpes simple labial (HSL), además conocido como calentura o herpes febril, afecta a millones de estadounidenses. Se estima que hay 98 millones de casos de HSL cada año solo en los Estados Unidos.

La infección inicial con el virus es por contacto directo entre las membranas mucosas o la piel raspada de los labios o la boca y la saliva u otras secreciones de una persona con infección primaria activa o recurrente. La infección primaria por HSV se produce normalmente en la segunda infancia, a menudo sin síntomas, pero además puede presentarse como gingivoestomatitis herpética, que se caracteriza por vesículas orales y periorales (pequeñas ampollas) y úlceras. La HSL está precedida por signos de advertencia, que se conocen como “síntomas prodrómicos”; estos son sensación de dolor, ardor, picazón u hormigueo en el sitio del desarrollo posterior de la vesícula. El dolor de cabeza además puede ocurrir en la fase prodrómica. Dentro de las 24 horas posteriores a la fase prodrómica, aparecen múltiples vesículas agrupadas y luego supuran hasta que finalmente forman costras. Estas costras a menudo pueden sangrar con bastante facilidad, formando costras negruzcas antiestéticas debido a la sangre seca, que pueden sangrar nuevamente cuando se estira la piel, por ejemplo, al comer y sonreír. Por lo general, estas sanan sin dejar cicatrices en un plazo de 5 a 15 días. El herpes simple labial puede causar dolor, incomodidad, molestias y cierta cantidad de angustia psicológica y social como resultado de una desfiguración cosmética.

Después de la infección primaria, el virus reside en los ganglios sensitivos (terminaciones nerviosas) en forma latente. Después de la reactivación, el HSV migra desde estos ganglios sensitivos a la capa externa de la piel de los labios o la boca para causar HSL recurrente. El virus se replica en las neuronas, provocando brotes recurrentes. Los brotes suelen ser inducidos por la exposición a la luz ultravioleta (luz solar y/o camas de bronceado), estrés, inmunodepresión, resfriado común, fatiga, fiebre (de ahí el término “calentura” o “herpes febril”), sobreexposición al viento, temperaturas extremas, períodos menstruales, embarazo, trabajos dentales o traumatismos en los labios. La dermoabrasión perioral con láser o la inyección de toxina botulínica perioral o rellenos pueden estimular un brote. Actualmente, no existe cura para el HSL, por lo que teóricamente, una vez contraída, la infección permanece de por vida.

Este ejemplo describe una disolución medicada que contiene extractos bioactivos antivirales naturales combinados con factores de reparación de nervios periféricos para tratar el herpes simple labial (HSL) y el herpes genital. La

composición comprende una formulación tópica para el tratamiento de calentura y herpes genital. Ningún producto tópico actualmente disponible en el mercado aborda tanto la reducción de la infección viral como la recuperación del tejido nervioso lesionado. Una realización de la composición tópica se describe en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5

COMPONENTES	TIPO DE COMPONENTE	Mín. (% p/p)	Máx. (% p/p)
Melissa officinalis	Extracto bioactivo	0,10	5,00
Metilcobalamina	Vitámero de complejo B	0,01	0,50
Cianocobalamina	Vitámero de complejo B	0,01	2,00
Dexpantenol	Provitamina B5	0,1	5,00
PEG 400	Polímero de glicol higroscópico	1,00	7,50
Ácido hialurónico	Hidropolímeros	0,01	1,50
Hidroxietilcelulosa	Polímero de celulosa hidrófilo	0,10	4,00
Lauril éter sulfato de amonio	Tensioactivo aniónico	0,05	3,00
Poloxámero	Tensioactivo no iónico	0,50	4,00
Ramnolípidos	Biotensioactivo	0,01	6,24
Soforolípido	Biotensioactivo	0,01	6,24
Alfa-tocoferol	Antioxidante natural	0,00	2,00
Bicarbonato de sodio	Carbonato	0,50	10,00
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Antioxidante lipófilo	0,01	2,92

El bioactivo de *Melissa officinalis* comprende compuestos monoterpenoides, tales como geranial, α-bisabolol, β-cariofileno, linalol, neral, citronelal, α-cadinol, β-cadineno y otros, que tienen efectos antivirales sinérgicos contra HSV-1 y HSV-2. Además de los bioactivos monoterpenoides, los extractos bioactivos de *Melissa officinalis* comprenden compuestos polifenólicos, como el ácido rosmarínico, que exhiben actividad antiviral tanto para el herpes labial (VSH-1) como para el herpes genital (VSH-2). En algunas realizaciones, la composición además comprende (o se coadministra con) uno o más agentes antivirales (por ejemplo, aciclovir, etc.) que se usan actualmente para tratar la infección por VSH.

Se ha observado que la vitamina B12 metilada y la metilcobalamina están involucradas en el mecanismo de reparación de los nervios periféricos degenerados y lesionados, además de reducir el dolor neuropático y promover el crecimiento neural.

En algunas realizaciones, los biotensoactivos e iones presentes en la composición (a través del sistema de tamponamiento) pueden bloquear la entrada del virus en las células diana al interferir con la unión de HS en la superficie celular.

Ejemplo 6: Evaluación de formulaciones de hidrogel reparador de tejidos en un modelo dérmico porcino ex vivo con formación de biopelícula

Este ejemplo describe experimentos para investigar la eficacia de cuatro tratamientos de heridas diferentes (formulaciones A, B, C y D) en un modelo de explante dérmico porcino. Brevemente, se trataron explantes maduros de 3 días con las formulaciones de gel durante 24 o 72 horas, seguido de la recuperación de los supervivientes microbianos. En este estudio se utilizaron tres especies microbianas representativas: *Staphylococcus aureus* (Gram positivo) resistente a la meticilina*, Pseudomonas aeruginosa* (Gram negativo) *y Candida albicans* (levadura).

En general, las formulaciones de cicatrización de tejidos probadas funcionaron bien en el tiempo de tratamiento de 72 h, mostrando un nivel de eficacia notablemente más alto de los tratamientos en relación con el tiempo de 24 h, con ≤ 1,5 log de la carga microbiana en todas las especies evaluadas. Es importante señalar en este caso que los tratamientos no se volvieron a aplicar, sino que se dejó el tratamiento original en los explantes durante el tiempo de

tratamiento de 72 h.

Materiales y métodos

Formulaciones de prueba: Se probaron cinco formulaciones de cicatrización de tejidos diferentes que contenían propóleo (formulaciones A, B, C y D). Cada formulación era un hidrogel que contenía una concentración diferente de agente activo (por ejemplo, propóleo). Se probó un hidrogel sin agente activo como control negativo (excipiente). Para cada formulación de hidrogel, se aplicaron aproximadamente 2 ml a cada explante que se utilizó en el estudio.

Organismos de prueba: Se evaluó la eficacia frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como a especies fúngicas. Las especies y los números de ATCC asociados se enumeran en la tabla 6.

Tabla 6

Categoría diana	Especie	Número de ATCC
Gram positiva	*Staphylococcus aureus*	USA300 (MRSA)
Gram negativa	*Pseudomonas aeruginosa*	BAA-47
Levadura	*Candida albicans*	10231

Establecimiento de la biopelícula

El tejido porcino para explantes se obtuvo de una instalación con licencia del USDA que utiliza tecnología de nivelación de precisión para preparar la dermis porcina con un grosor específico de aproximadamente 2 mm. Utilizando una biopsia por punción, el tejido se cortó en explantes circulares de aproximadamente 12 mm de diámetro y se lesionó artificialmente usando una herramienta Dremel para crear una herida de aproximadamente 2 mm de diámetro con una cavidad de 1,5 mm de profundidad. A continuación, los explantes se lavaron y esterilizaron exhaustivamente con gas cloro. Antes de la inoculación y aplicación de las formulaciones de prueba, los explantes se colocaron en agar al 0,5% en una incubadora a 37ºC durante aproximadamente 2 h para equilibrar. A continuación, los explantes se inocularon con 15-20 μl de cultivos en fase logarítmica de las bacterias especificadas, o cultivo de 48 h de *C. albicans,* a aproximadamente 10^5 UFC por explante, y se dejó incubar durante 3 días en agar al 0,5% con transferencia diaria a placas de agar recién preparadas.

Tratamiento

Los explantes de 3 días se lavaron durante 2 min en 2 ml de PBS estéril seguido de tratamiento con las composiciones de prueba. Las formulaciones A, B, C y D se cargaron en jeringas de 10 ml para permitir la dosificación controlada de los explantes con aproximadamente 2 ml de las formulaciones. Después del lavado, los explantes se transfirieron a los pocillos individuales de una placa de 24 pocillos, seguido de la adición de las formulaciones de prueba. seguida continuación, las placas se colocaron en la incubadora durante 24 h. En la segunda ronda de prueba, el tiempo de tratamiento se extendió a 72 h para evaluar si existía algún beneficio al extender el tiempo de tratamiento. Las cuatro formulaciones y el control del vehículo se trataron de la misma manera. Después del tiempo de tratamiento designado, la carga biológica superviviente se recuperó de todos los explantes y se enumeró mediante dilución en serie y sembrado en placa.

Recuperación de bacterias supervivientes

Después de la incubación de 24 o 72 horas, las bacterias y levaduras supervivientes se recuperaron del tejido y se enumeraron. En primer lugar, las formulaciones restantes se retiraron suavemente de los explantes inclinando los explantes seguido de dos lavados en 2 ml de PBS estéril (2 min cada vez) para eliminar cualquier material restante. Los explantes lavados se colocaron luego en un tubo de centrífuga de 15 ml que contenía 2 ml de caldo Dey/Engley, un neutralizante general. Los explantes se agitaron con vórtex durante 10 segundos y se sometieron a una serie de 5 pasos de desbridamiento con sonicación: Sonicación de 90 s/intervalos de descanso de 60 s. Las muestras se agitaron con vórtex nuevamente para asegurar la homogeneidad, se diluyeron en serie y se colocaron en placas de puntos (10 μl de muestra/punto, por triplicado) hasta la dilución -6 y se esparcieron en placas cuando fue necesario (200 μl de disolución de recuperación sin diluir).

Datos de eficacia

Los datos se resumen en la tabla 7 y las figuras 1-3.

Tabla 7

Grupo de tratamiento	*S. aureus* USA 300	*P. aeruginosa* BAA-47	*C. albicans* 10231

Tiempo de tratamiento	24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h
Formulación A	4,87 ± 0,69	0,66 ± 0,68	3,65 ± 0,84	0,48 ± 0,75	3,24 ± 0,18	1,20 ± 1,72
Formulación B	5,08 ± 0,43	0,17 ± 0,35	3,40 ± 0,50	0,72 ± 1,08	3,17 ± 0,11	0,00 ± 0,00
Formulación C	4,78 ± 0,47	0,72 ± 0,76	3,08 ± 0,24	0,00 ± 0,00	3,90 ± 0,38	1,53 ± 1,14
Formulación D	5,08 ± 0,47	1,52 ± 1,15	3,25 ± 0,30	0,14 ± 0,31	3,61 ± 0,93	0,40 ± 0,59
Excipiente	5,85 ± 0,22	4,79 ± 0,39	5,32 ± 0,88	2,02 ± 1,23	4,89 ± 0,45	3,86 ± 0,53
Grupo de control sin tratamiento:	7,58 ± 0,12	7,23 ± 0,37	8,79 ± 0,02	8,65 ± 0,08	7,17 ± 0,06	5,98 ± 0,25

La eficacia de las formulaciones de reparación de tejidos contra biopelículas de tres días de *S. aureus* resistentes a la meticilina se resume en la figura 1. En general, las formulaciones A-D mostraron una eficacia comparable con aproximadamente 5 logaritmos de supervivencia después de 24 h de tratamiento, en comparación con aproximadamente 7,5 logaritmos para los controles no tratados. El tiempo de tratamiento extendido redujo la supervivencia significativamente a niveles por debajo de 1 logaritmo para las formulaciones A-C y aproximadamente 1,5 logaritmos para la formulación D. Curiosamente, el excipiente además mostró una reducción en la carga microbiana en la marca de tratamiento de 24 h, casi una reducción logarítmica de 2, pero el tiempo de tratamiento extendido disminuyó la supervivencia de *S. aureus* por sólo alrededor de 1 logaritmo, mientras que las formulaciones sometidas a prueba mostraron una eficacia significativamente mayor.

La eficacia de las formulaciones de reparación de tejidos contra biopelículas de tres días de *P. aeruginosa* se resume en la figura 2. Similar a lo que se informó para *S. aureus,* el tiempo de tratamiento extendido aumentó la eficacia de todas las formulaciones. Todas las formulaciones A-D mostraron una reducción de más de 5 log en 24 h y menos de 1 log de supervivencia después de 72 h. Estas formulaciones parecen tener una mejor eficacia contra *P. aeruginosa* que *S. aureus* en el punto de tiempo del tratamiento de 24 h; sin embargo, el excipiente por sí solo además mostró un aumento dependiente del tiempo en la eficacia contra biopelículas de *P. aeruginosa*, durante el tratamiento de 72 h dando como resultado 2 log de supervivencia.

La eficacia de las formulaciones de reparación de tejidos contra biopelículas de tres días de *C. albicans* se resume en la figura 3. El perfil de eficacia global frente a *C. albicans* es similar al observado para *S. aureus* Gram positivo donde todas las formulaciones muestran un aumento en la eficacia con un tiempo de tratamiento extendido (72 h de tratamiento en contraste con 24 h), y la eficacia en el punto de tiempo de tratamiento de 72 h es significativamente mayor que la del excipiente por sí solo.

En general, todas las formulaciones evaluadas en el estudio mostraron una eficacia muy alta contra las biopelículas de las tres especies microbianas representativas evaluadas: *S. aureus* Gram positivo*, P. aeruginosa* Gram negativo y levadura *C. albicans.* El tiempo de tratamiento extendido de 72 h dio como resultado un aumento general de la eficacia para todas las formulaciones, dando como resultado < 1,5 logaritmos de bacterias viables en todas las especies. El excipiente solo además mostró una disminución en la carga microbiana con una reducción logarítmica de aproximadamente 2-3 después de tiempos de tratamiento de 24 h y 72 h para *S. aureus y C. albicans,* y reducción logarítmica de 3 a las 24h y reducción logarítmica de casi 7 a las 72 h para *P. aeruginosa*.

Hay algunas cosas importantes a tener en cuenta en este caso que pueden ser relevantes para explicar la eficacia observada del excipiente:

- En este estudio se enumeró la carga microbiana total, biopelícula + bacterias planctónicas. Esto podría explicar la eficacia parcial del excipiente, especialmente para el tratamiento de 24 h. Como referencia, si los explantes de 3 días con biopelícula se tratan durante 24 h en una disolución de antibiótico o un agente antifúngico a concentraciones > 200x el valor de MIC, en general se observa una reducción de la carga microbiana en < 2 logaritmos.

- *P. aeruginosa* produce biopelículas con mucha más biomasa que otras especies. Si los componentes del excipiente están alterando la biopelícula de *P. aeruginosa*, esto puede dar como resultado un aumento en la eficacia observada, aunque puede no provenir de la destrucción microbiana, sino de la eliminación física de las biopelículas del tejido.

Ejemplo 7: Evaluación de la cicatrización de heridas por escisión de modelo porcino de grosor total con formulaciones de hidrogel que contienen inhibidores antibiopelícula

Este ejemplo describe la evaluación de cuatro formulaciones de hidrogel de cicatrización de tejidos que contienen diferentes concentraciones de propóleo, baicalina y andrografólido en un modelo dérmico de cicatrización de heridas

por escisión de grosor completo porcino.

Se estudiaron las propiedades de cicatrización de los hidrogeles de reparación de tejidos (por ejemplo, hidrogeles que comprenden propóleos) y tres predicados en heridas cutáneas de grosor total en un modelo porcino. Antes de la cirugía, un cerdo macho (Large white) que pesaba aproximadamente 39,5 kg se aclimató durante 3 días y se mantuvo en ayunas durante 12 h. El animal fue sedado con ketamina intramuscular (5 mg/kg), midazolam (0,5 mg/kg) y acepromacina (0,05 mg/kg). Después de haberlo sedado, el animal se anestesió mediante una inyección intravenosa auricular de propofol (5 mg/kg) después de la inhalación de isoflurano para mantener la sedación. Se realizó bloqueo anestésico en el sitio de la incisión con lidocaína al 2%. Antes de la cirugía, se afeitó la superficie dorsal y se esterilizó con clorhexidina al 2%. Se hicieron 16 heridas por incisión de grosor total con un diámetro de 2 cm simétricamente en cuatro filas con cuero cabelludo N.11 y tijeras en el lomo del cerdo usando una plantilla de acero inoxidable.

Se sometieron a prueba ocho tratamientos de cicatrización de tejidos por duplicado en los sitios de la herida: hidrogel de apósito de InnovaCorium (IWD) -formulación A, B, C y D, Plurogel® (PG -Medline, Northfield, IL), Medihoney® (MH-Derma Sciences, Toronto, Canadá), Amerigel® (AMG -Amerx, Clearwater, FL) y control de solución salina (SAL). Los sitios se seleccionaron aleatoriamente para cada tratamiento según la figura 4. Las cantidades de componentes seleccionados en las formulaciones A, B, C y D se muestran en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Formulación	Propóleo (% p/p)	Baicalina (% p/p)	Androgafólido
A	3,0%	1%	1%
B	1,5%	0,5%	0,5%
C	0,75%	0,25%	0,25%
D	6%	0,5%	0,5%

Se administró una cantidad de 0,5 g de cada producto en el lecho de la herida cada 24 horas durante los 22 días del estudio. Las heridas se enjuagaron inicialmente con solución salina estéril para eliminar los residuos del producto de la aplicación anterior. Luego, se limpió la región alrededor de la herida con una gasa estéril para una mejor fijación de la nueva cubierta del apósito. Para reducir el estrés y el dolor del animal durante los cambios de apósito, se administró una sedación de ketamina intramuscular (10 mg/kg) y midazolam (0,5 mg/kg) durante la primera semana. Los sitios de la herida se cubrieron con una película transparente Curatec (Urgo Medical, Francia) y con cinta quirúrgica 3M™ Micropore™ (3M, Maplewood, MN). Después de cubrir las lesiones, se vistió al animal con una prenda de algodón limpia para mayor comodidad y protección de traumatismos ocasionales.

Para evaluar la eficacia de cicatrización de las heridas del tratamiento, las heridas se fotografiaron cada semana para estimar el área utilizando el software Image J (NIH, EE.UU.) Con una plantilla de área circular conocida como referencia. Se recogieron biopsias del lecho de la herida el día 15 (duplicado 1) y el día 22 (duplicado 2) para evaluar la etapa de cicatrización histológica de las heridas. Los portaobjetos histológicos se realizaron con secciones de 3 micrómetros y luego se dejaron durante 30 minutos en un horno a 75ºC para escurrir la parafina. Se utilizaron las tinciones de hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson. Brevemente, las muestras se desparafinaron en 3 cubas de xilol durante 5 min. cada una, luego se hidrataron con 10 pases en alcohol decreciente, el 100%, 90%, 80%, 70% y agua. La tinción nuclear se realizó con hematoxilina de Harrys durante 3 min. seguido de lavado en agua corriente durante 1 min. Traslape con hematoxilina realizado mediante 10 pases en solución Scoth y enjuague con agua corriente durante 2 min adicionales. El citoplasma se tiñó con eosina durante 3 min. Finalmente, la deshidratación realizada mediante aumento de alcoholes y clarificación mediante 3 cubas de xilol 10 pases en cada una para el montaje en medio sintético. La tinción tricrómica de Masson se realizó mediante desparafinación en 3 cubas de xilol durante 5 minutos cada una y tinción con hematoxilina durante 3 min. Las muestras se sometieron a traslape en la solución Scoth durante 10 pases. A continuación, las muestras se sometieron a solución de Briebrich Scarlat-15 min, ácido fosfotúngstico/fosfololíbdico-10 min, azul de anilina-5 min y ácido acético al 1% -2 min. Deshidratación en alcoholes crecientes, clarificación y ensamblaje en medio sintético.

Las figuras 5A-5H son fotografías que retratan el proceso de cicatrización de heridas profundas de escisión en piel de cerdo con diversos tratamientos y controles. Tras veinticuatro horas de causar las heridas de escisión, estas se encontraban limpias, sin señales de sangrado, infecciones, edemas o eritemas. A los 7 días de tratamiento, todas las heridas tratadas con formulación de reparación de tejido, indistintamente de la formulación A, B, C o D, mostró una ligera impregnación del producto en el lecho de la herida. En la región de tejido alrededor de la herida, se observó una leve impregnación del producto con dificultad para enjuagar con solución salina. Estas impregnaciones fueron más pronunciadas en las formulaciones con la mayor concentración de propóleo (figuras 5A y 5D). Las heridas tratadas con diferentes predicados y solución salina de control también tenían impregnaciones, pero no tan

oscuras y profundas como en las formulaciones que contenían propóleo. Después de 14 días de tratamiento, ninguna de las lesiones tenía más acumulación de producto en el lecho de la herida. Entre las formulaciones, la formulación C presentó la mayor área de tejido de granulación asociada con la tasa de reducción porcentual más baja en la herida (figura 5C). Una de las heridas tratadas con MH mostró hipergranulación y edemas, pero no se observaron infecciones, exudados ni eritemas en ninguna de las heridas a lo largo del periodo de estudio (figura 5G). Los datos muestran que en la primera semana de tratamiento no se presentó una reducción significativa del área de la lesión en ninguno de los tratamientos en comparación con solución salina de control. No obstante, en la segunda semana de tratamiento, todas las formulaciones obtuvieron mejores resultados que con la solución salina de control. La tabla 9 muestra el área de la herida de cada tratamiento y control durante el periodo de observación. Al final del estudio, la formulación A muestra la mayor reducción porcentual de la herida (98,6%), en comparación con la solución salina de control (93,3%), tal como se muestra en la figura 6. El tratamiento con MH no dio como resultado la cicatrización de la herida durante este estudio.

Tabla 9

Área de herida (mm^2)	Referencia	Día 7	Día 14	Día 21
A	518,6 ± 98,2	244,6 ± 1,6	32,8 ± 10,3	7,5 ± 10,4
B	432,7 ± 43,5	227,0 ± 75,2	39,2 ± 42,6	18,0 ± 18,1
C	554,8 ± 53,8	257,0 ± 38,0	70,3 ± 1,6	23,9 ± 17,6
D	491,9 ± 95,0	250,9 ± 9,9	53,7 ± 11,4	20,6 ± 29,1
PG	483,0 ± 50,7	243,8 ± 47,8	31,7 ± 12,3	11,6 ± 12,3
MH	520,8 ± 6,6	377,1 ± 100,9	94,6 ± 23,0	50,0 ± 52,0
AMG	409,8 ± 77,4	221,9 ± 2,7	19,8 ± 3,8	8,1 ± 11,4
SAL	490,4 ± 62,7	217,0 ± 22,5	71,3 ± 23,5	33,1 ± 25,2

Se evaluaron las características histológicas de la piel porcina intacta y de todas las heridas tratadas con los diferentes productos. Las biopsias realizadas del tejido intacto sin daño mostraron una estructura dérmica muy característica de tegumentos porcinos, con tejido conjuntivo sin alteraciones, con haces de fibra de colágeno, ausencia de infiltrado de células atípico y/o inflamatorio, además de pocas papilas dérmicas. En general, los fragmentos observados fueron completamente epitelizados con una fina capa de queratina sin comprimir. Las secciones histológicas de las biopsias obtenidas de las heridas mostraron estructuras epidérmicas no tan organizadas como en el caso de la piel intacta, además de caracterizarse principalmente por la presencia de infiltrados inflamatorios y deposición de tejido conjuntivo laxo, con fibras más dispersas y menos densas. Las biopsias recogidas de las heridas mostraron que, en general, las formulaciones A y D tuvieron mayor sustitución de tejido en 15 días con formación de epidermis, además de invaginación y deposición de queratina por parte de los queratinocitos estratificados. La formulación C fue la que más requirió de tiempo para llegar a esta etapa. Entre los predicados, AMG fue el producto que reconstruyó las estructuras epidérmicas y dérmicas más rápidamente. Por otro lado, MH fue el que más demoró en reparar las capas de piel. Luego de 21 días, las secciones histológicas de las biopsias de las heridas tratadas con la composición de reparación de tejidos mostraron organización y estratificación completa de las estructuras epidérmicas, con distinción entre las diferentes capas de estratos de la epidermis, incluso en lesiones tratadas con la formulación C. Por otro lado, las heridas tratadas con MH y SAL presentaron formación epidérmica incompleta tras finalizar 21 días de tratamiento.

Los datos descritos anteriormente indican que todas las formulaciones de cicatrización de heridas (por ejemplo, A, B, C y D) demostraron alta capacidad de cicatrización en heridas por escisión de grosor total en piel porcina en comparación con las lesiones tratadas con solución salina. Los productos PG y AMG además mostraron una alta efectividad de cicatrización en el estudio. Las que mejor se desempeñaron durante la prueba fueron la formulación A y AMG, con una reducción de más de 98% de la herida tras 21 días de tratamiento. Las diferencias en las etapas de cicatrización de las heridas por escisión en piel porcina entre los diferentes tratamientos y controles se siguieron histológicamente para confirmar la reorganización del tejido en el proceso de reparación de la piel. Nuevamente, la formulación A, formulación D y AMG mostraron reestructuración avanzada de las capas de la epidermis tras 15 días de tratamiento.

EQUIVALENCIAS

Habiendo descrito así varios aspectos de al menos una realización de esta invención, se aprecia que diversas alteraciones, modificaciones y mejoras ocurrirán fácilmente a aquellos expertos en la técnica. Se pretende que tales

alteraciones, modificaciones y mejoras formen parte de esta divulgación y que estén dentro del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción y dibujos anteriores son solo a modo de ejemplo.

Si bien se han descrito e ilustrado en el presente documento varias realizaciones materializadas de la presente invención, los expertos en la técnica podrán observar con facilidad una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/u obtener resultados y/o una o más de las ventajas descritas en el presente documento, y cada una de dichas variaciones y/o modificaciones se consideran dentro del alcance de la presente invención. De modo más generalizado, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en el presente documento tienen la intención de servir de ejemplo y que los verdaderos parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones dependen de la aplicación específica o aplicaciones específicas para las cuales los conocimientos de la presente invención sean utilizados. Aquellos expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de comprobar sin más que experimentación de rutina, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención tal como se describe en la presente invención. Por tanto, habiendo comprendido que las realizaciones anteriores se presentan sólo a modo de ejemplo y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas, la invención se puede poner en práctica de otra manera distinta a la específicamente descrita y reivindicada. La presente invención se refiere a cada característica, sistema, artículo, material y/o método en el presente documento. Además, cualquier combinación de dos o más de dichas características, sistemas, artículos, materiales y/o métodos, si tales características, sistemas, artículos, materiales y/o métodos no son inconsistentes mutuamente, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los artículos indefinidos “un/uno” y “una”, utilizados en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, deben interpretarse como “al menos uno”.

La frase “y/o”, tal como se utiliza en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe interpretarse como “uno o ambos” de los elementos interrelacionados, es decir, elementos presentes conjuntamente en algunos casos y disyuntivamente presentes en otros casos. Opcionalmente pueden estar presentes otros elementos distintos de los elementos específicamente identificados por la cláusula “y/o”, ya sean relacionados o no con los elementos específicamente identificados, a menos que se indique claramente lo contrario. Por consiguiente, como ejemplo no limitativo, una referencia a “A y/o B”, cuando se usa en conjunto con lenguaje abierto tal como en el caso de “que comprende” puede referirse, en una realización, a A sin B (de forma opcional incluyendo elementos distintos de B); en otra realización, puede referirse a B sin A (de forma opcional incluyendo elementos distintos de A); en aún otra realización, puede referirse a A y B (de forma opcional incluyendo otros elementos); etc.

Tal como se utiliza en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, “o” debe interpretarse con el mismo significado que “y/o” tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan elementos en una lista, “o” o “y/o” debe interpretarse como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero además incluyendo más que uno, de un número o lista de elementos, y, de manera opcional, elementos adicionales no enumerados. Sólo términos que indiquen claramente lo contrario, como “sólo uno de” o “exactamente uno de”, o, cuando se usa en las reivindicaciones, “que consiste en”, se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término “o”, tal como se utiliza en el presente documento, sólo debe interpretarse como indicación de alternativas exclusivas (es decir, “uno u otro, pero no ambos”) cuando lo preceden términos de exclusividad, tales como “cualquiera”, “uno de”, “sólo uno de”, o “exactamente uno de”. Sobre “que consiste esencialmente en”, cuando se usa en las reivindicaciones, debe considerarse con su significado ordinario, tal como se utiliza en el campo de derecho de patente.

Tal como se utiliza en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la frase “al menos uno”, en referencia a una lista de uno o más elementos, debe interpretarse como indicativo de al menos uno de los elementos seleccionados de uno o más de los elementos en la lista de elementos, pero sin incluir necesariamente al menos uno de todos y cada uno de los elementos enumerados específicamente dentro de la lista de elementos y sin excluir ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición además permite que haya elementos presentes de forma opcional además de los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a los que la frase “al menos uno” se refiere, estén relacionados o no relacionados con los elementos específicamente identificados. Por lo tanto, como ejemplo no limitativo, “al menos uno de A y B” (o, de forma equivalente, “al menos uno de A o B”, o, de forma equivalente, “al menos uno de A y/o B”) puede referirse, en una realización, a al menos uno; incluyendo opcionalmente más de un A, sin que esté presente B (y de manera opcional incluyendo otros elementos distintos de B); en otra realización, a al menos uno, incluyendo de manera opcional más de un B, sin que esté presente A (y de manera opcional incluyendo otros elementos distintos de A); en aún otra realización, a al menos uno, incluyendo opcionalmente más de un A, y al menos uno, incluyendo opcionalmente más de un B (e incluyendo de manera opcional otros elementos); etc.

En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases de transición como “que comprende”, “que incluye”, “que porta”, “que tiene”, “que contiene”, “que involucra”, “que sostiene”, y similares deben interpretarse como abiertas, es decir, en el sentido de incluir, pero sin limitarse a. Sólo las frases “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, tal como se establece en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, Sección 2111.03.

El uso de términos ordinales como “primero”, “segundo”, “tercero”, etc., en las reivindicaciones para modificar un elemento de reivindicación no connota por sí mismo ninguna prioridad, precedencia u orden de un elemento de reivindicación sobre otro, ni el orden temporal en el que las acciones de un método se llevan a cabo, sino que actúan tan sólo como etiquetas para distinguir un elemento de reivindicación que tiene un determinado nombre de otro elemento que tiene el mismo nombre (pero para el uso del término ordinal), para distinguir los elementos de las reivindicaciones.

Debe entenderse además que, a menos que claramente se indique lo contrario, en cualquiera de los métodos reivindicados en el presente documento que incluyan más de una etapa o acción, el orden de las etapas o acciones del método no está necesariamente limitado al orden en el que las etapas o acciones del método están enumeradas.