

COMPOSICIONES PARA ELIMINAR TEJIDOS NECRÓTICOS O INFECTADOS DE LESIONES DE LA SUPERFICIE CORPORAL

Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a composiciones que se pueden utilizar para eliminar tejidos necróticos o infectados de lesiones de la superficie corporal, en particular de lesiones cutáneas tales como heridas crónicas o úlceras.

[0002] Antecedentes de la invención

[0003] Se sabe que las heridas crónicas contienen microorganismos, en particular bacterias, que se replican y provocan una respuesta inflamatoria persistente. En particular, la llamada cascada inflamatoria produce vasodilatación y aumenta notablemente el flujo hemático a la zona de la lesión. En una lesión crónica, la presencia continua de microorganismos virulentos conduce a una respuesta inflamatoria masiva y persistente, que al final contribuye a dañar el organismo huésped. De hecho, se produce una producción persistente de mediadores de la inflamación y una migración constante de neutrófilos granulocitos. Estos últimos liberan enzimas citolíticas y radicales libres en la herida, que son los principales responsables del daño tisular. Además, los macrófagos se inhiben con la consiguiente incapacidad de la lesión crónica para autorregenerarse. También puede ocurrir trombosis localizada y se liberan metabolitos con acción vasoconstrictora que pueden inducir una hipoxia tisular, que provoca una mayor proliferación bacteriana y destrucción tisular. Debido a la gran invasividad de algunas especies bacterianas infectantes, el componente microbiano puede contribuir a agravar las lesiones y aumentar la capa de biopelícula.

[0004] El término "biopelícula" define la capa delgada de material glicoproteico que se produce mediante la replicación activa de bacterias y que se adhiere al lecho de la lesión. La biopelícula que se forma en una herida infectada contribuye a retrasar la cicatrización de la misma. De hecho, en presencia de la biopelícula, se crean las condiciones para que los microorganismos individuales interactúen recíprocamente intercambiando nutrientes y metabolitos para constituir comunidades bacterianas debidamente organizadas. Las biopelículas actúan de esta manera como focos protegidos de infección y resistencia bacteriana en el interior de la herida y son capaces de proteger a las bacterias de la acción de agentes antimicrobianos como antibióticos y antisépticos. Normalmente, las biopelículas consisten en una pluralidad de capas de microorganismos y la comunicación entre las células microbianas es un factor crucial para el desarrollo y mantenimiento de la biopelícula.

[0005] El término "úlceras cutáneas crónicas" define las lesiones cutáneas que no progresan a la cicatrización después de al menos seis semanas de tratamiento adecuado. Independientemente de la etiología (de hecho, existen úlceras crónicas diabéticas, venosas,

arteriopáticas, vasculares y postraumáticas), las úlceras cutáneas crónicas presentan unos mecanismos patogénicos compartidos que las hacen crónicas. De estos mecanismos patogénicos, los más conocidos son: la presencia excesiva de proteínas inflamatorias (citoquinas y proteasas) en el exudado; una colonización persistente del fondo de la lesión por microorganismos patógenos; el desarrollo de una biopelícula que hace que el fondo de la lesión sea inaccesible a los fármacos y medicamentos. Estas características de la úlcera cutánea crónica retardan o detienen el proceso autolítico de eliminación del material no vital, la proliferación de neovasos, indispensable para la formación del tejido de granulación y la proliferación de las células dérmicas y epidérmicas.

[0006] Las úlceras cutáneas crónicas, como por ejemplo las úlceras cutáneas crónicas de los miembros inferiores, son un problema mundial. De hecho, se estima que el 1,5 % de la población mundial está afectada por esta patología. En vista de que la edad es un factor de riesgo importante, la prevalencia de las úlceras cutáneas crónicas mencionadas es baja en la edad infantil y muy elevada en la vejez. También es un factor de riesgo la clase socioeconómica a la que pertenece el paciente, por lo que la enfermedad está más extendida en los países en vías de desarrollo que en los países económicamente más avanzados. Como también las comorbilidades crónicas presentes en la población anciana son un factor de riesgo para el desarrollo de úlceras cutáneas crónicas y dado que la edad media de la población aumenta constantemente, se espera que la incidencia de las úlceras cutáneas crónicas aumente progresivamente en los próximos años.

[0007] El tratamiento terapéutico de las úlceras cutáneas crónicas requiere un enorme compromiso económico por parte de los sistemas sanitarios. En los EE. UU., se pierden alrededor de 2 millones de días laborales cada año debido a úlceras crónicas. Además, los países desarrollados gastan alrededor del 3 al 5,5 % de su presupuesto sanitario total en el tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas. Las úlceras cutáneas crónicas constituyen un evento severo para el paciente, ya que estas patologías se asocian con un aumento de la morbilidad y muchas veces se acompañan de dolor crónico que requiere el uso de analgésicos mayores. Además, el paciente se vuelve dependiente de los cuidados de enfermería que requiere y todo ello conlleva un deterioro importante de la calidad de vida del paciente.

[0008] Ya es una convicción común entre los expertos en la materia que para activar el proceso de cicatrización de una úlcera cutánea crónica es necesario un equilibrio entre el proceso inflamatorio y el proceso regenerativo, a fin de llevar la úlcera a un estado comparable al de una úlcera aguda. Este efecto se consigue normalmente mediante un procedimiento conocido, es decir, el desbridamiento del fondo de la úlcera. Este procedimiento permite

eliminar quirúrgicamente los tejidos no vitales, las secreciones estratificadas en el fondo de la lesión y posiblemente también la biopelícula formada en la misma.

[0009] Un inconveniente del desbridamiento es que, para que el mismo sea efectivo, tiene que exponer el tejido vital en todo el fondo de la úlcera, lo que crea un riesgo importante de sangrado para el paciente.

[0010] Otro inconveniente del desbridamiento es que este procedimiento es de tipo quirúrgico y por lo tanto requiere la utilización de un quirófano adecuadamente equipado y la intervención de personal especializado (médicos y anestesistas). En consecuencia, es necesario hospitalizar al paciente. Sin embargo, la hospitalización necesaria y la complejidad de realizar el desbridamiento aumentan los costos asociados con dicho procedimiento y hacen que este procedimiento sea accesible solo para una minoría de pacientes.

[0011] Se conocen métodos de desbridamiento no quirúrgicos, como la administración de ungüentos a base de enzimas líticas, la terapia de presión negativa y algunos medicamentos avanzados. Los métodos de desbridamiento no quirúrgicos, aunque sustancialmente no invasivos, se consideran de forma unánime como poco efectivos o requieren largos períodos de aplicación para ser efectivos. Por lo tanto, existe una gran necesidad de hacer que el tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas sea más eficaz y menos incómodo y, en particular, superar los límites significativos impuestos por los métodos de desbridamiento (quirúrgicos y no quirúrgicos) conocidos.

[0012] De lo expuesto anteriormente, se desprende que el tratamiento óptimo de las patologías de la piel (úlceras cutáneas crónicas) requiere una reducción drástica de la contaminación bacteriana, lo que a su vez requiere una eliminación eficaz de la biopelícula y de los tejidos necróticos o infectados. No obstante, el método quirúrgico más utilizado para la eliminación de tejidos necróticos o infectados, como es el desbridamiento, presenta numerosos inconvenientes (riesgo de sangrado para el paciente, necesidad de hospitalización, complejidad y costos elevados de ejecución).

[0013] Por lo tanto, se siente una fuerte necesidad de desarrollar nuevas composiciones que permitan eliminar eficazmente la biopelícula y los tejidos necróticos o infectados que están presentes en las úlceras cutáneas crónicas.

[0014] Objetos de la invención

[0015] Un objeto de la invención es mejorar los procedimientos conocidos para eliminar la biopelícula, así como los tejidos necróticos o infectados presentes en las lesiones de la piel, en particular en las úlceras cutáneas crónicas.

[0016] Otro objeto es proporcionar composiciones que se puedan utilizar para eliminar la biopelícula y los tejidos necróticos o infectados presentes en las úlceras cutáneas crónicas.

[0017] Otro objeto es proporcionar composiciones que se puedan aplicar de manera

sencilla a las úlceras cutáneas crónicas y que permitan eliminar de manera rápida la biopelícula y los tejidos necróticos o infectados.

[00018] Breve descripción de la invención

[00019] De acuerdo con la invención, se proporciona una composición tal como se define en la reivindicación 1, que se puede utilizar para eliminar una biopelícula y tejidos necróticos o infectados de lesiones cutáneas. La composición de acuerdo con la invención comprende un ácido sulfónico que tiene como principio activo la fórmula $R-SO_3H$, en donde R es un grupo alquilo orgánico seleccionado del grupo formado por etilo y propilo. Más precisamente, el principio activo de la composición de acuerdo con la invención se selecciona del grupo formado por el ácido etanosulfónico (número CAS: 594-45-6) y el ácido 1-propanosulfónico (número CAS: 5284-66-2). La composición de acuerdo con la invención contiene al menos uno de los principios activos mencionados en combinación con coformulantes adecuados (sustancias químicamente inertes) que pueden ajustar, y en particular pueden atenuar, la acidez de la composición.

[00020] La composición de acuerdo con la invención permite alcanzar los objetivos mencionados anteriormente. De hecho, los inventores han descubierto y comprobado experimentalmente que una composición química que contiene una sustancia fuertemente hidrófila es capaz de ejercer una acción fuertemente deshidratante en el fondo de una úlcera cutánea crónica. La acción deshidratante mencionada produce una pluralidad de efectos, es decir, la desnaturalización de las proteínas inflamatorias, la desecación y el desprendimiento de tejidos biológicos necróticos y sobre todo la eliminación de microorganismos, en particular bacterias y hongos.

[00021] La composición de acuerdo con la invención comprende ácido etanosulfónico o 1-propanosulfónico como principio activo, en combinación con coformulantes adecuados (sustancias químicamente inertes) capaces de regular, en particular atenuar, la acidez de la composición. La composición de acuerdo con la invención es capaz de eliminar la biopelícula y los tejidos necróticos de las zonas infectadas de la piel en unas pocas decenas de segundos desde la aplicación. La composición se puede aplicar directamente sobre la zona a tratar (úlceras cutáneas crónicas) con cualquier medio adecuado que permita su distribución. Después de haber transcurrido un tiempo de contacto de algunas decenas de segundos, la composición se puede eliminar fácilmente de la piel o de las mucosas mediante el uso de una simple gasa o lavando la superficie de la piel tratada con solución fisiológica o con un flujo de agua estéril.

[00022] Por lo tanto, es posible obtener los mismos efectos que se obtienen mediante un desbridamiento quirúrgico aplicando la composición de acuerdo con la invención sobre una lesión cutánea, sin embargo, sin los inconvenientes conocidos relacionados con este último procedimiento. Esta nueva y eficaz posibilidad terapéutica puede utilizarse con un importante

beneficio para el paciente en casos de gravedad leve, media y alta.

[00023] Breve descripción de los dibujos

[00024] La invención se puede comprender y poner en práctica mejor con referencia a los dibujos adjuntos que ilustran una modalidad de la misma a modo de ejemplo no limitativo en los que:

[00025] La Figura 1 es una fotografía de una placa de Petri que muestra un halo de inhibición del crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de una composición (que contiene ácido etanosulfónico) de acuerdo con la invención.

[00026] La Figura 2 es una fotografía de una placa de Petri que muestra un halo de inhibición del crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de una composición (que contiene ácido 1-propanosulfónico) de acuerdo con la invención.

[00027] Las Figuras 3A a 3D son fotografías que muestran una herida que fue tratada y cicatrizada después de una sola aplicación de la composición (que contiene ácido etanosulfónico) de acuerdo con la invención.

[00028] Las Figuras 4A a 4D son fotografías que muestran una herida que fue tratada y cicatrizada después de una sola aplicación de la composición (que contiene ácido 1-propanosulfónico) de acuerdo con la invención;

[00029] Descripción detallada de la invención

[00030] La composición de acuerdo con la invención comprende ácido etanosulfónico o ácido 1-propanosulfónico como principios activos y está formulada en forma de gel, que se puede aplicar fácilmente sobre úlceras cutáneas crónicas.

[00031] Una propiedad sorprendentemente inesperada de la composición de acuerdo con la invención es que la misma es capaz de actuar en unas pocas decenas de segundos sobre la biopelícula y sobre los tejidos necróticos o infectados, provocando una rápida desecación del mismo y permitiendo su eliminación (mediante lavado o gasa estéril) solo unos segundos después de la aplicación y evitando de esta manera los procedimientos quirúrgicos complicados, dolorosos y costosos (desbridamiento).

[00032] La acción de la composición se debe a la liberación de iones de hidrógeno (H^+) o protones que, al poseer una gran entalpía de hidratación (-1130 KJ/mol), provocan la deshidratación de las especies microbianas que forman la biopelícula o proliferan en los tejidos infectados.

[00033] Este mecanismo de acción se consigue independientemente de la especie microbiana presente y hace que la composición de acuerdo con la invención sea activa frente a cualquier especie microbiana, ya sea bacteriana, fúngica o vírica.

[00034] Los inventores han llevado a cabo investigaciones para identificar la fuente de protones más adecuada, es decir, una fuente que permita una liberación eficaz de los

protones en contacto con la piel con la consiguiente desnaturalización de las proteínas microbianas presentes en ella, sin embargo, provoca daños en el tejido sano que rodea las lesiones. Esto requiere la preparación de formulaciones apropiadas donde se optimice la liberación de los protones, por ejemplo, variando el grado de viscosidad de las formulaciones en función del tipo de lesión a la que se destina el uso de la composición de acuerdo con la invención.

[00035] Las fuentes de protones potencialmente utilizables consisten esencialmente en ácidos fuertes (HA), que deben utilizarse en forma concentrada, es decir, en presencia de la menor cantidad posible de agua.

[00036] Esto es necesario porque la disociación del ácido fuerte en protones H^+ y aniones A^- tiene que ocurrir en contacto con la especie microbiana, sustrayendo moléculas de agua de esta última, moléculas que formarán la esfera de hidratación de los protones H^+ con liberación de energía térmica (-1130 KJ/mol).

[00037] La dosificación de los protones H^+ liberados por las especies ácidas en forma concentrada es problemática, ya que no es posible diluir con agua. No obstante, la misma representa el mejor disolvente para solubilizar el ácido etanosulfónico o el ácido 1-propanosulfónico.

[00038] Como es sabido, la constante de disociación ácida (K_a) relativa a la reacción $HA \rightarrow H^+ + A^-$ está definida por la siguiente relación:

$$K_a = [H^+][A^-] / [HA]$$

en la que se indican entre corchetes las concentraciones en moles/litro de las distintas especies. El logaritmo decimal negativo de la constante de disociación ácida se define como pK_a ($pK_a = -\log K_a$).

[00039] En la siguiente Tabla 1, se muestran los valores de pK_a (a una temperatura de 25°C) de los principales ácidos fuertes, que se disocian completamente, o casi completamente, en medio acuoso.

[00040] De la Tabla 1, se puede inferir que el ácido trifluorometanosulfónico es el ácido más fuerte (es decir, el ácido que tiene el valor de pK_a más alto), mientras que el ácido trifluoroacético es el ácido más débil:

[00041] Tabla 1

Ácido	Fórmula química	pK_a
Trifluorometanosulfónico	CF_3SO_3H	-13
Yodhídrico	HI	-10
Perclórico	$HClO_4$	-10
Bromhídrico	HBr	-9

	Clorhídrico	HCl	-8
	Sulfúrico	H ₂ SO ₄	-3
	Nítrico	HNO ₃	-1,4
5	Ácido etanosulfónico	CH ₃ CH ₂ SO ₃ H	-1,3
	Ácido 1-propanosulfónico	CH ₃ CH ₂ CH ₂ SO ₃ H	-0,86
	Trifluoroacético	CF ₃ COOH	-0,25

[00042] Considerando la volatilidad de los ácidos yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico y trifluoroacético, así como la acción oxidante de los ácidos perclórico y nítrico, que pueden causar efectos no deseados en la piel, los inventores centraron la atención en los derivados del ácido sulfónico con sustituyentes etilo y propilo, que tienen constantes de disociación mucho más bajas con respecto al ácido sulfúrico.

[00043] Los inventores previeron además el uso de ácido etanosulfónico o ácido 1-propanosulfónico en combinación con aceptores de protones adecuados (o aceptores protónicos), que permiten ajustar la acidez de la composición de acuerdo con la invención, y más exactamente para su reducción. La concentración protónica debe reducirse porque si los protones se liberan en cantidad excesiva, pueden provocar la deshidratación de las células epiteliales con el consiguiente edema, eritema, descamación y necrosis tisular con formación de úlceras. Al reducir la concentración de los protones liberados por el ácido etanosulfónico o el ácido 1-propanosulfónico, estos ácidos pueden utilizarse de forma eficaz en el tratamiento de lesiones (úlceras cutáneas crónicas) en las que está presente la biopelícula para producir un efecto deshidratante deseado contra las especies microbianas contaminantes sin dañar los tejidos sanos circundantes.

[00044] En una modalidad de la composición, de acuerdo con la invención, el aceptor de protones comprende sulfóxido de dimetilo anhidro (DMSO), que se añade a una solución concentrada de ácido etanosulfónico. El DMSO permite reducir la acidez de la composición de acuerdo con la invención por protonación del átomo de oxígeno de la misma.

[00045] En otra modalidad de la composición de acuerdo con la invención, el aceptor de protones comprende partículas de dióxido de silicio con diámetros en el rango de 200-400 nm. Esto permite reducir la acidez de la composición de acuerdo con la invención mediante la protonación del oxígeno presente en la superficie de las partículas de sílice controlando al mismo tiempo la viscosidad del gel resultante.

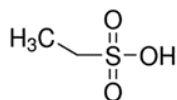
[00046] En otra modalidad de la composición de acuerdo con la invención, la reología del gel que contiene los ácidos sulfónicos puede controlarse mediante la adición de ortosilicato de tetraetilo, capaz de unir las partículas de dióxido de silicio.

[00047] Las diferentes modalidades de la composición de acuerdo con la invención mencionadas anteriormente permiten establecer un equilibrio entre el ácido etanosulfónico o

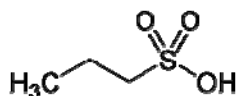
ácido 1-propanosulfónico (indicado por HA) y los aceptores de protones (indicados generalmente por B). Este equilibrio se revela por la reacción $HA + B \leftrightarrow A^- + HB$ y tiene como resultado una reducción de la concentración del ácido sulfónico sin introducción de agua de dilución, manteniendo el efecto antimicrobiano de la composición de acuerdo con la invención y la eficacia de este último en la eliminación de biopelículas y tejidos de forma rápida y sin dolor.

[00048] A continuación, se resumen los componentes químicos más adecuados para la preparación de las distintas modalidades de la composición de acuerdo con la invención. De estos, el ácido etanosulfónico y el ácido 1-propanosulfónico son los principios activos, mientras que todos los demás componentes enumerados son aceptores de protones adecuados:

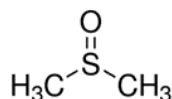
[00049] Ácido etanosulfónico 97 %; Nro. CAS 594-45-6



[00050] Ácido 1-propanosulfónico 98 %; Nro. CAS 5284-66-2

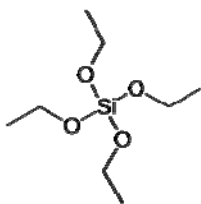


[00051] Sulfóxido de dimetilo o DMSO o $(CH_3)_2SO$, Nro. CAS 67-68-5



[00052] Dióxido de silicio o SiO_2 ; CAS 112945-52-5

[00053] Ortosilicato de tetraetilo o tetraetoxisilano o TEOS o $Si(OC_2H_5)_4$; Nro. CAS 78-10-4



[00054] En las tablas 2 y 3 siguientes se describen con mayor detalle, a modo de ejemplos no limitativos, posibles formulaciones cualitativas y cuantitativas de la composición de acuerdo con la invención. La expresión “posibles composiciones cualitativas y cuantitativas” debe entenderse en el sentido de que un experto en la materia puede modificar fácil y adecuadamente cada una de las formulaciones de la composición de acuerdo con la invención (por ejemplo, mediante la adición de excipientes farmacológicamente aceptables) en función

de la forma física de administración (solución, crema o gel), siempre que la composición contenga siempre etanosulfónico (primera formulación) o ácido 1-propanosulfónico (segunda formulación) como principio activo y al menos un aceptor de protones adecuado.

[00055] Tabla 2

Primera formulación (formulación que contiene ácido etanosulfónico)	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido etanosulfónico	70-90 %
Dimetilsulfóxido	5-20 %
SiO ₂	1-8 %
TEOS	0,05-2 %

[00056] Tabla 3

Segunda formulación (formulación que contiene ácido 1-propanosulfónico)	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido 1-propanosulfónico	70-90 %
Dimetilsulfóxido	5-20 %
SiO ₂	1-8 %
TEOS	0.05-2 %

[00057] Los procedimientos para preparar las formulaciones a las que se hace referencia en las Tablas 2 y 3 anteriores no se describen en detalle a continuación, porque los componentes químicos de las formulaciones se pueden agregar a los ácidos sulfónicos, es decir, ácido etanosulfónico y ácido 1-propanosulfónico, de acuerdo con un orden variable y sin embargo sin alterar las propiedades de la solución final. De hecho, los diferentes componentes químicos se solubilizan sin que intervengan reacciones que puedan interferir en el fenómeno de la protonación de los aceptores de protones.

[00058] A manera de ejemplo no limitativo de la invención, se describen los siguientes ejemplos: un ensayo de actividad antimicrobiana *in vitro* de la composición de acuerdo con la invención (Ejemplo 1); un procedimiento para el tratamiento de lesiones cutáneas utilizando la composición de acuerdo con la invención (Ejemplo 2); un tratamiento de una herida utilizando la primera formulación (que contiene ácido etanosulfónico) de la composición de acuerdo con la invención (Ejemplo 3); un tratamiento de una herida utilizando la segunda formulación (que contiene ácido 1-propanosulfónico) de la composición de acuerdo con la invención (Ejemplo 4).

[00059] **Ejemplo 1 – Prueba de actividad antimicrobiana *in vitro***

[00060] Se probó la actividad antimicrobiana de una formulación que contiene 87 % de ácido etanosulfónico (primera formulación) o una formulación que contiene 87 % de ácido 1-

propanosulfónico (segunda formulación), ambas formulaciones que contienen 9,8 % de DMSO, 0,05 % de Parared, 2,2 % de SiO₂ y 0,95 % TEOS frente a las siguientes cepas de microorganismos (adquiridas a partir de Diagnostic International Distribution S.p.A.): *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 10536, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Candida albicans* ATCC 10231. Se prepararon mezclas de las diferentes cepas de microorganismos, presentando concentraciones expresadas en unidades formadoras de colonias (UFC) comprendidas entre $1,5 \times 10^{12}$ – $5,5 \times 10^{12}$ para cada especie. Se inocularon muestras de 100 µl de la mezcla en placas de Petri que contenían medio de cultivo sólido TSA (Agar de triptona-soya). La inoculación se llevó a cabo de acuerdo con un método analítico conocido y estandarizado, es decir, depositando la muestra líquida sobre la superficie del agar mediante una micropipeta y distribuyendo la muestra líquida sobre la superficie del agar utilizando perlas de vidrio estériles. Posteriormente, se depositaron alícuotas de 50 µl de las dos formulaciones de la composición de acuerdo con la invención en una zona central del agar de cada placa Petri. A continuación, las cajas se incubaron a 37 °C durante 24 h.

[00061] Las Figuras 1 y 2 muestran dos placas Petri, en cada una de las cuales se depositó una alícuota de 50 µl respectivamente de la primera y segunda formulación de la composición de acuerdo con la invención.

[00062] Después de la incubación, las placas se examinaron para evaluar la proliferación microbiana (formación de colonias) y el ancho del halo de inhibición (es decir, el ancho de la porción de medio en el que se había inhibido la proliferación microbiana) que rodea la zona de agar sobre la que se habían depositado muestras de las dos formulaciones. Como se muestra en las Figuras 1 y 2, en todas las placas de Petri se observaron zonas claras de inhibición del crecimiento microbiano, rodeando las zonas de depósito de los preparados de acuerdo con la invención. El resultado analítico obtenido indica que las dos formulaciones de la composición de acuerdo con la invención son capaces de inhibir el crecimiento de 1011 UFC de bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y de la especie fúngica *Candida albicans*.

[00063] Ejemplo 2 - Tratamiento de pacientes afectados por úlceras cutáneas crónicas

[00064] La composición de acuerdo con la invención (primera formulación y segunda formulación) se probaron en más de 10 pacientes voluntarios cada una, aplicando un protocolo de tratamiento que comprendía las siguientes etapas:

- Retirar con una gasa estéril los materiales necróticos fácilmente removibles que estuvieran presentes en el fondo de la úlcera;
- Secar por completo el fondo de la úlcera;
- Solo en el caso de pacientes especialmente sensibles para los que se espera una

respuesta dolorosa, pretratar el fondo de la úlcera durante un tiempo de unos 5 minutos con un sobre de pomada que contuviera lidocaína al 5 %;

- Retirar el apósito, lavar la úlcera para retirar la pomada de lidocaína y secar;
- aplicar la composición de acuerdo con la invención sobre el fondo de la úlcera y sobre la piel circundante hasta aproximadamente 1 cm más allá del borde de la úlcera, utilizando el

5

- dedo de una mano cubierta con un guante estéril desechable;
- Dejar actuar la composición de acuerdo con la invención durante unos 20 - 30 segundos;

- Lavar abundantemente con solución fisiológica estéril;

10

- Secar con gasa estéril;

- Frotar el fondo de la úlcera con gasa estéril para retirar el material desecado;

- Dejar en el fondo de la úlcera el posible material desecado que no se desprendiera por efecto del roce con la gasa;

- Cubrir la úlcera con una gasa estéril parafinada o con otro tipo de medicación adecuada (de acuerdo con la elección del operador);

15

- Vendaje de la zona de acuerdo con un procedimiento conocido;

- Modalidad de controles posteriores a intervalos de 7 días, o a intervalos más cortos si se considera necesario.

[00065] Durante cada control, el protocolo citado prevé proceder de la siguiente manera:

20

- Retirar los vendajes y la medicación;

- Retirar progresivamente el material desecado que queda en el fondo de la úlcera utilizando pinzas y tijeras normales y comenzando por los bordes de la lesión;

- Cubrir la úlcera con una gasa estéril parafinada o con otro tipo de medicación adecuada (de acuerdo con la elección del operador);

25

- Vendaje de la zona de acuerdo con un procedimiento conocido.

Cuando el fondo de la úlcera está cubierto por tejido de granulación, al completar la granulación y de acuerdo con elección del operador, es posible injertar piel y/o un sustituto de piel en la lesión para completar el proceso de cicatrización.

[00066] El protocolo de tratamiento descrito anteriormente resultó ser efectivo para desecar el fondo de las úlceras en todos los pacientes tratados. No surgieron complicaciones y/o efectos secundarios a nivel sistémico, local o en la piel perilesional. En todos los pacientes tratados el material desecado residual desapareció progresivamente al final del procedimiento sin necesidad de una intervención adicional y dejó un tejido de granulación en el fondo de la lesión.

30

[00067] **Ejemplo 3 – Tratamiento de herida mediante una sola aplicación de la composición de acuerdo con la invención que contiene ácido etanosulfónico (primera**

35

formulación)

[00068] Con referencia a las Figuras 3A-3D, se muestra un tratamiento de una úlcera mixta arterioso-venosa de un miembro inferior. El paciente tratado no respondió a varios tipos de tratamientos previos y la úlcera permaneció por casi un año. La Figura 3A muestra la úlcera antes del tratamiento. La Figura 3B muestra la úlcera inmediatamente después de la aplicación de la composición que contiene ácido etanosulfónico. Se aprecia claramente el efecto desecante del producto, ya que el lecho de la herida se transformó instantáneamente en una capa seca. La piel circundante aparecía desengrasada, pero sin ninguna respuesta inflamatoria. No se aprecia enrojecimiento, ronchas ni ampollas. Además, se hizo evidente una marcada demarcación entre el lecho de la herida y la piel normal. Las Figuras 3C y 3D muestran respectivamente la úlcera después de 1 y 2 semanas desde el tratamiento inicial. Se puede notar que el material desecado sobre el lecho de la herida fue desapareciendo progresivamente y el tejido de granulación cubrió todo el lecho de la herida. La desaparición del material desecado se debe al roce con gasa durante la medicación de seguimiento. Sin embargo, no se puede descartar un efecto autolítico debido a la reactivación de los macrófagos del paciente, ya no inhibidos por las proteínas inflamatorias.

[00069] Ejemplo 4 – Tratamiento de una herida mediante una sola aplicación de la composición de acuerdo con la invención que contiene ácido 1-propanosulfónico (segunda formulación)

[00070] Las Figuras 4A a 4D muestran el tratamiento de una herida postraumática en la pierna de un paciente, con el fondo del lecho de la herida cerca del hueso. La Figura 4A muestra la úlcera cutánea antes del tratamiento: en la parte superior derecha del lecho de la herida se aprecia una zona amarilla que representa la presencia de una biopelícula. La Figura 4B muestra la úlcera cutánea inmediatamente después de la aplicación de la composición que contiene ácido 1-propanosulfónico y el aclarado con solución salina. El efecto desecante se aprecia claramente sin afectar la piel normal circundante. A continuación, la úlcera simplemente se cubrió con una gasa gruesa. Como se muestra en la Figura 4C, la granulación completa del lecho de la herida se alcanzó gradualmente en las dos semanas siguientes. La gasa parafinada se cambió semanalmente. La Figura 4D muestra que se alcanzó la curación completa por reepitelización espontánea después de 5 semanas.

[00071] Los ejemplos 3 y 4 muestran claramente que la aplicación de la composición de acuerdo con la invención (que contiene ácido etanosulfónico o ácido 1-propanosulfónico con aceptores de protones) produjo en todos los casos una restauración completa de los tejidos en la lesión, favoreciendo la cicatrización de los mismos. El protocolo de tratamiento descrito anteriormente (ver Ejemplo 2) se puede aplicar a todos los pacientes y permite evitar procedimientos quirúrgicos complicados, costosos y potencialmente riesgosos. Además, el

tratamiento con la composición de acuerdo con la invención puede reducir la necesidad de utilizar terapias con antibióticos, que son sustancialmente costosas y están asociadas con el fenómeno cada vez más creciente de la resistencia a los antibióticos.

[00072] Como entenderá un experto en la materia, es posible llevar a cabo variaciones y/o adiciones a lo que se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, aunque las composiciones descritas anteriormente se prepararon a escala de laboratorio, el experto en la materia puede proporcionar procedimientos de preparación que sean adecuados para una producción a escala industrial.

5

10

15

20

25

30

35