

348681

Memoria descriptiva

12 1968



para solicitar PATENTE DE INVENCION **por 20 años**

a nombre de JACQUES, LOUIS, MATHIEU ROUVEIX

entidad/ de nacionalidad francesa

con domicilio en 1, rue Octave Feuillet, Paris, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN AGENTE
TERAPEUTICO DE ACCION CICATRIZANTE"

(Clase Internacional A 61k)

348681

12



El presente invento tiene esencialmente por objeto un procedimiento de preparación de un agente terapéutico nuevo, dotado de propiedades cicatrizantes y que posee además, eventualmente, otras propiedades farmacodinámicas; este procedimiento permite especialmente la preparación de formas farmacéuticas utilizables para las aplicaciones locales, sobre la piel o sobre las sucosas.

Las fibras de colágeno son ya utilizadas para realizar suturas sin ligaduras, lo mismo que para constituir prótesis para sustituir vasos.

El solicitante ha descubierto que el colágeno, de una manera general, poseía igualmente propiedades cicatrizantes elevadas y ha puesto a punto ciertas formas de colágeno que se prestan particularmente bien a su utilización como agente cicatrizante extremadamente activo y extremadamente compatible con los tejidos animales.

El procedimiento de preparación del agente terapéutico según el invento es notable, especialmente, por que se añade agua a colágeno fibroso preparado a partir de piel, por que se agita la masa así obtenida hasta la obtención de un gel acuoso que se trata luego para obtener la forma farmacéutica deseada.

Este agente terapéutico puede, conforme al presente invento, ser preparado bajo formas extremadamente variadas, que convienen tanto a la aplicación tópica como a la administración oral, intramuscular o intravenosa. Estas formas son especialmente las siguientes: pomada, crema, polvo, esponja, colirio, óvulos o comprimidos ginecológicos, supositorios, comprimidos, solutos, etc...

Sin embargo, según un modo de realización prefe-



rido del presente invento y relativo a la aplicación local sobre el tegumento, este agente se prepara de manera que se obtiene una masa fibrosa que puede ser compacta, y tener entonces, de preferencia, el aspecto de una hoja fibrosa o plaquita fibrosa, o no compacta, y constituir entonces una estructura aireada tal como una gasa, una compresa, un apósito, etc. Naturalmente, este modo de realización preferido concierne únicamente a la aplicación tópica del agente terapéutico del invento.

10 Según este procedimiento de realización, se extrae el gel acuoso citado en un producto de la forma geométrica deseada, el cual es luego secado hasta un contenido en humedad residual comprendido entre, aproximadamente 5 y 10% en peso.

15 Tal contenido corresponde a una capacidad máxima de hinchazón de las fibras de calógeno.

Se pueden preparar también, conforme al invento, apósitos autoadhesivos formados por la asociación de un elemento terapéutico de calógeno y de un elemento, tal como una cinta adhesiva, que permite mantener en su sitio dicho elemento terapéutico.

20 Según una característica del presente invento, se asocia al calógeno, al menos otro principio farmacodinámicamente activo; además de su misión de agente cicatrizante, el calógeno desempeña entonces la misión de vehículo frente a este otro principio activo; el calógeno puede ser el único vehículo utilizado o bien, según una variante, otro vehículo puede ser añadido a la asociación citada.

25 Según una característica del procedimiento del presente invento, el principio activo citado es un anti-
30 sép-

348681



tico; este antiséptico podrá ser elegido, por ejemplo,
entre las sustancias siguientes: eosina, cristal violeta,
hexaclorofeno, azuleno y violeta de genciana; naturalmen-
te, una asociación con un antiséptico está limitada a la
5 utilización tópica de dicho agente terapéutico.

Según otra característica del procedimiento del
presente invento, el principio farmacodinámicamente acti-
vo es, como el colágeno, un cicatrizante, por ejemplo al-
quitrán de hulla o un agente para el tratamiento de las
10 afecciones de la piel, el cual podrá ser elegido, por ejem-
plo, entre sustancias tales como el aceite de enebro y el
ictiol.

De una manera general, el principio farmacodiná-
micamente activo citado puede ser de cualquier tipo en sí
15 conocido; se puede señalar de pasada que las asociaciones
de calógeno y de corticoides, tales como, por ejemplo, una
fluoro-cortiona, son particularmente interesantes para el
tratamiento de ciertas dermatosis.

Según todavía otra característica del invento,
20 se añade al gel acuoso citado un agente plastificante que
confiere flexibilidad al producto final, por ejemplo, una
hoja o una plaquita del tipo citado; de preferencia, este
agente es glicerina, que permite volver a lipidar el colá-
geno, dado que el modo de preparación de éste tiene gene-
ralmente por efecto eliminar todos los lípidos que le acom-
pañan.
25

Se describirá a continuación un modo de prepara-
ción del agente terapéutico según el presente invento, así
como un ejemplo de aplicación terapéutica de éste.

30



Modo de preparación

Se utiliza un colágeno, sin degradación sensible, preparado a partir de piel o de desechos de piel de bóvidos, o de cápridos o de equidos. Este colágeno se presenta bajo una forma fibrosa, que puede absorber agua, de manera que se transforme progresivamente en un gel acuoso.

Este colágeno fibroso es, por ejemplo, colágeno de ternero, previamente secado, que posee las características siguientes:

- Humedad, entre 5 y 10%
- Nitrógeno total aplicado al producto, completamente seco: 15 a 17%
- Nitrógeno de las funciones amida : 0,5%
- Cenizas sulfúricas: de 5 a 6%

Este colágeno puede contener cantidades variables de sales tales como el cloruro de sodio, el sulfato de amonio, etc., sales que se conservan en el producto final cuando se opera conforme al modo de preparación siguiente:

En un matraz, se han introducido 300 gel de este colágeno fibroso de ternero (en el grado de hidratación correspondiente a las cifras dadas más arriba, o sea entre 5 y 10%) y 10 l. de agua, eventualmente con adición de ácido acético (de 1 a 3%); esta adición de ácido provoca, en ciertos casos, una mayor hinchazón de las fibras; conviene señalar que este colágeno fibroso estaba desprovisto de lípido, de manera que, con vistas a la preparación de ciertas formas del agente terapéutico final, conviene añadir un agente plastificante, tal como la glicerina, en estos casos,



se añaden, por ejemplo, aproximadamente 100 g de glicerina al matraz.

5 Se agita bajo vacío hasta obtención de un gel, lo que requiere aproximadamente 6 horas. Se deja luego reposar la preparación durante aproximadamente 12 horas.

10 Se extruja entonces el gel acuoso así obtenido a través de una hilera cuyo orificio se presenta en forma de una hendidura cuya anchura puede ser variable; se obtiene así una faja que se hace secar en la estufa a 50°C, bajo vacío; esta faja se transforma en una hoja o plaquita a la cual la glicerina confiere una gran flexibilidad; el secado se efectúa hasta que el contenido residual de agua esté comprendido entre 5 y 10%.

15 La incorporación de glicerina tiene por efecto, además, evitar la absorción del líquido de las heridas (el cual favorece la cicatrización) contrariamente al algodón hidrófilo, por ejemplo.

El grosor de tal hoja o plaquita está comprendido, por ejemplo, entre 1/10 de mm y 2 mm.

20 En el caso en que se quieran preparar otras formas farmacéuticas, tales como, por ejemplo, pomadas o cremas, se hace alto en la etapa del gel acuoso citada y se trata éste por técnicas clásicas, para transformarlo en la forma farmacéutica deseada.

25 En el caso en que otro principio farmacodinámicamente activo ha de ser asociado al colágeno de la hoja o plaquita citada, se modifica el modo de preparación indicado de la manera siguiente: antes de proceder a la agitación, se pone en solución o en suspensión dicho principio activo en la mezcla de agua, de colágeno y, eventual-

30



mente un dispersante, tal como el polietileno glicol, con el fin de facilitar la homogeneización del conjunto.

5 La cantidad de este agente terapéutico es, evidentemente, función de la indicación médica considerada; en el caso de una indicación dermatológica, habrá que atenerse a las concentraciones habitualmente utilizadas para estos diversos principios activos (antisépticos por ejemplo).

Ejemplo de aplicación terapéutica

10 Se trata, por medio del agente terapéutico según el presente invento, una paciente afectada por una úlcera de la pierna; esta úlcera tiene 3 centímetros de diámetro y se asienta en la cara antero-interna de la pierna derecha, a aproximadamente 8 cm de la punta del maléolo.
15 Esta úlcera ha sobrevenido a una mujer afectada de varices de los miembros inferiores y que ha formado una flebitis de la pierna derecha como consecuencia de un embarazo a la edad de 23 años. La úlcera se ha formado por primera vez aproximadamente dos años antes del comienzo
20 del tratamiento con el agente terapéutico del presente invento.

Después de un tratamiento ambulatorio (vendaje de Unna) esta úlcera se había cicatrizado de modo relativamente rápido, mientras que tenía, al comienzo del
25 tratamiento, un diámetro de aproximadamente 1 cm., 6 meses después de este primer tratamiento, esta úlcera reapareció y después de esta fecha, se ha extendido progresivamente, con períodos de reaparición incompleta, ya sea en el curso de tratamientos ambulatorios, ya sea, por el
30 contrario, en reposo, con aplicación local de diferentes

348681

12



5 pomadas. Sobre esta úlcera que evolucionaba desde nacía mas de un año, se han aplicado plaquitas de colágeno con eosina (2,5% de eosina), y luego plaquitas de colágeno sin eosina; al cabo de tres semanas, se ha obtenido una cicatrización completa.

Desde el comienzo de este tratamiento, se observaba la formación de protuberancias carnosas, testigos de un proceso de curación.

10 Se ha comprobado igualmente una verdadera "digestión" de la parte de la plaquita en contacto con la ulceración propiamente dicha, cuya digestión realizaba así un verdadero calco de la ulceración.

La plaquita citada tenía un grosor de aproximadamente 1/10 de mm.

15 Estas diversas constataciones muestran la eficacia muy grande, como agente cicatrizante, del agente terapéutico preparado por el procedimiento del invento, así como su perfecta compatibilidad con el tegumento y los tejidos subyacentes.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 28 de Diciembre de 1.966, bajo el número 89123, se acoge a los beneficios del Artículo 511 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

5

1.- Procedimiento de fabricación de un agente terapéutico de acción cicatrizante, utilizable especialmente en forma de pomada, de crema, de polvo, de esponja, de colirio, de óvulos o comprimidos ginecológicos, de supositorios, de comprimidos, de solutos, de apósito, de compresa y de artículos quirúrgicos diversos, caracterizado por que se añade agua a colágeno fibroso preparado a partir de piel, por que se agita la masa así obtenida hasta la obtención de un gel acuoso que se trata luego para obtener la forma farmacéutica deseada.

10

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se extruye el gel acuoso citado en un producto de la forma geométrica deseada, el cual es luego secado hasta un contenido en humedad residual comprendido entre aproximadamente 5% y 10% en peso.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se utiliza colágeno fibroso desprovisto de lípidos y por que se añade un agente plastificante a

348681

12



la masa citada.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se utiliza colágeno fibroso que contiene aproximadamente de 5 a 10% en peso de agua.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se añade al agua, antes de la agitación citada, un ácido para favorecer la hinchazón de las fibras.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se añade otro principio farmacodinámicamente activo antes de la agitación.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que se añade igualmente un agente dispersante antes de la agitación.

15 8.-. Procedimiento de fabricación de un agente terapéutico de acción cicatrizante.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

12 FNE. 1968

Alberto de Euzabun