

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	456.409	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	1-3-1977	

P.- 65.304
Docket No.
14-778

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
663.052	2-3-76	E.U.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION UTIL PARA TRATAR QUEMADURAS"

71 SOLICITANTE (S)
RESEARCH CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
405 Lexington Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)
William W. Monafó

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

R

1 Este invento se refiere al tratamiento de quemaduras en animales y hombres. Más particularmente, este invento se refiere a composiciones útiles en la terapia de quemaduras. Más particularmente, este invento se
5 refiere a composiciones adecuadas para empleo en la terapia de quemaduras, aplicándose las composiciones tópica o directamente a la superficie quemada.

La historia de la terapia o tratamiento de las quemaduras está llena de ejemplos de entusiasmo pasajero por medicamentos o métodos de tratamiento de heridas que evitan o suprimen putativamente el desarrollo de bacterias de modo que promueven la curación de las heridas y disminuyen la elevada mortalidad pero, que, en algunos casos, han demostrado ser inútiles o incluso perjudiciales.
10 El espectro de materiales sugeridos o empleados para el tratamiento de las quemaduras varía desde estiercol de paloma hasta el ácido tánico y demás. Un ejemplo reciente prominente es la sulfonamida denominada "mafenida" introducida en 1966, que está siendo ahora abandonada debido a su efecto tóxico y debido a que su empleo rutinario en grandes quemaduras conduce a superinfecciones letales.
15 20

La experiencia con mafenida enseña también el peligro que se deriva del empleo de "modelos de quemaduras" en animales experimentales para los agentes protectores de utilidad clínica potencial; la mafenida, un fracaso clínico, es muy eficaz en el modelo animal; el nitrato de plata, después de diez años, todavía eficaz y seguro clínicamente, tiene poco o ningún efecto terapéutico en el modelo animal. Hay probablemente varias razones para tales inconsistencias evidentes. Permanece inexplicable que,
25 30

1 hasta que se desarrollan los modelos animales satisfactorios, las conclusiones válidas sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos de heridas quemadas pueden solamente alcanzarse por ensayos clínicos.

5 La sulfadiazina de plata se emplea ampliamente y de modo corriente en el tratamiento de quemaduras y los resultados de este medicamento en la terapia de quemaduras han sido valiosos y bien recibidos, véase la patente española 356.542 que describe el empleo de sulfadiazina de plata en la terapia de quemaduras. Las descripciones de la patente española 356.542 están incorporadas en la presente memoria y forman parte de esta descripción.

10 La microflora heterogénea que coloniza regularmente las heridas de quemaduras grandes causa la mayor parte de la morbosidad y mortalidad que se deriva de estas lesiones. A pesar de las mejoras principales en el cuidado mantenido, la muerte es frecuente en quemaduras mayores del 40% de la superficie de la piel, es regular cuando las heridas cubren $2/3$ a $3/4$ de la piel y es esencialmente invariable en lesiones más grandes. Los mejores modos de suprimir con seguridad o idealmente, eliminar las bacterias y, en un grado menos importante, la colonización por hongos de la herida durante los días o semanas requeridos para la eliminación de la costra y el cierre permanente de la herida son necesarios si ha de lograrse una reducción significativa en la mortalidad por quemaduras.

20 Es un objeto de este invento proporcionar composiciones útiles en el tratamiento de quemaduras.

25 Es otro objeto de este invento proporcionar

1 un tratamiento o terapia de quemaduras útiles.

Incluso es otro objeto de este invento proporcionar composiciones mejoradas útiles en el tratamiento de quemaduras y técnicas o métodos para preparar y emplear las mismas.

Como se consiguen estos y otros objetos de este invento será evidente a la vista de la descripción que se acompaña. En al menos una realización de la práctica de este invento, se alcanzará al menos uno de los objetos anteriores.

Se ha encontrado que las sales de cerio solubles en agua, particularmente las sales cerosas solubles en agua, por ejemplo nitrato ceroso, y composiciones que las contienen, particularmente composiciones que contienen nitrato ceroso y sulfadiazina de plata, son útiles en el tratamiento de quemaduras.

El cerio metálico es después del lantano el más ligero de los elementos del grupo de los "lantánidos" o "tierras raras" que comprende los números atómicos 57 al 71. El cerio es actualmente muy abundante en la naturaleza, es relativamente barato y fácilmente disponible. El cerio existe tanto en formas trivalentes como tetravalentes. La sal nitrato trivalente soluble en agua $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ forma una solución acuosa incolora.

Las sales de cerio y de otros lantánidos se sabe que poseen propiedades bacteriostáticas a baja concentración, véase Burkes y McCleskey, J. Bact. 54:417, 1947. En las 34 especies de bacterias que estudiaron el nitrato ceroso inhibía el desarrollo en concentraciones del orden de 0,004 m. La concentración de la plata en empleo clíni-

1 co en quemaduras (AgNO_3) y AgSD (sulfadiazina de plata)
es 0,03M. El nivel bioquímico preciso al que el cerio y
otros lantánidos ejercen su efecto bacteriostático es des-
conocido. El cerio es defectuosamente absorbido por el
5 tracto gastrointestinal y experimentalmente tiene una toxi-
cidad despreciable por dicha vía. Después de la adminis-
tración intravenosa el cerio es excretado principalmente
por el hígado y el riñón. Más el 50% de la dosis adminis-
trada en roedores o cobayas es acumulada en el hígado y a
10 continuación es excretada rápidamente en las heces. La
toxicidad del cerio inyectado intraperitonealmente varía
algo con la sal empleada, pero en cobayas y ratones varía
de 37 a 109 mg/kg del peso corporal. Sin embargo hasta
ahora, aunque el cerio metálico tiene efectos tóxicos sig-
15 nificativos in vitro en una variedad de bacterias y hon-
gos, su empleo clínico como antiséptico en quemaduras u
otras heridas abiertas no ha sido investigado o sugerido.
Como se ha indicado anteriormente, las propiedades quími-
cas y farmacológicas del cerio indican que debe tener po-
20 ca toxicidad cuando se usa tópicamente. Confirmando esto,
se aplicó nitrato ceroso tópicamente durante varias sema-
nas a heridas por corte o térmicas abiertas en ratas no
originando toxicidad perceptible.

25 Se llevaron a cabo ensayos clínicos contro-
lados escrupulosamente con cerio (la sal cerosa, nitrato
ceroso) en pacientes quemados. En estos ensayos se trataron
60 pacientes y la mortalidad observada era más del 45% me-
nor que la que se habría esperado si se hubieran empleado
compuestos de plata solos como antiséptico tópico princi-
30 pal.

1 Se trataron 33 hombres, 15 mujeres y 12
niños de 15 años o menores; su edad variaba desde 6 meses
hasta 92 años. La mayoría de los pacientes tenía quemaduras
por fuego, pero 3 tenían lesiones por electricidad.
5 Todos menos tres pacientes fueron observados por primera
vez dentro de las doce horas siguientes a la lesión. No
se recuperaron bacterias u hongos de las heridas antes de
que se hubiera comenzado el tratamiento con nitrato de ce-
rio en 24 pacientes. En otras palabras, el tratamiento de
10 la herida fue terapéutico en 36 pacientes, profiláctico
en 24.

 El shock o conmoción se trató o se evitó
por administración intravenosa de soluciones salinas, sien-
do el constituyente principal del tratamiento una solu-
15 ción salina hipertónica de ácido láctico. Se realizaron
escarotomía, fasciotomía, o intubación endotraqueal cuan-
do fue necesario empleando las indicaciones clínicas usua-
les. Se elevaron los miembros quemados. La administración
de fluido intravenoso fue innecesaria generalmente des-
20 pués de 48 horas. Las cánulas intravenosas y los catéte-
res urinarios permanentes se suprimieron tan pronto como
fue posible, en cuyo momento se cultivaron sus puntas. Se
iniciaron dietas elevadas calóricas muy proteínicas tan
pronto como se resolvió el íleo. Se emplearon alimentacio-
25 nes por tubo cuando fue necesario. No se empleó la hipera-
alimentación intravenosa típica debido a sus riesgos, aun-
que a varios pacientes les fueron dadas cantidades signi-
ficativas de soluciones isotónicas o hipotónicas de ami-
noácidos por las venas periféricas como suplemento dieté-
30 tico. A la mayoría de los pacientes se les administró pe-

1 nicilina durante su hospitalización como precaución con-
tra la linfangitis por estreptococos o estafilococos.

5 Se separaron sistemáticamente la suciedad,
los residuos y la piel suelta de las heridas inicialmen-
te; las zonas quemadas peludas se afeitaron. Se obtuvie-
ron cultivos cuantitativos de heridas en al menos una zo-
na, incluyendo la de la quemadura más profunda, en la en-
trada en el hospital y después diariamente en la mayor
parte de los pacientes. Ningún paciente tenía semanalmen-
10 te menos de tres cultivos cuantitativos de heridas.

Se emplearon varios métodos para proporcio-
nar el nitrato de cerio a las heridas.

1) Impregnaciones húmedas

15 Vendajes de gasa flojamente tejidos con un
0,9% de solución salina que también contenía $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$
en concentración de 0,04 M (1,75%) se aplicaron y volvieron
a humedecer con el mismo líquido a intervalos de dos ho-
ras.

2) Crema de nitrato de cerio

20 En la mayoría de los pacientes, las heridas
se cubrieron simplemente con una capa generosa de una ba-
se de crema soluble en agua que contenía $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ en
concentración de 0,05 M (2,2%) y las heridas se recubrie-
ron luego con un vendaje de algodón seco.

25 3) Crema de nitrato de cerio-sulfadiazina
de plata

30 Se trataron ocho pacientes con crema de sul-
fadiazina de plata a la que se había añadido una solución
concentrada (100 g por 100 ml de solución) de $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$
en la relación de 52,2 ml de la solución por 2400 gramos

1 de la base de crema soluble o dispersable en agua, de modo que la concentración final del cerio en la crema era 0,05 M, (2,2%) mientras que la de la sulfadiazina de plata era ligeramente menor que el 1% original. Esta crema
5 se cubrió también por un vendaje de algodón seco. En unos cuantos pacientes con lesiones masivas, los vendajes de crema se saturaron adicionalmente a intervalos de 2 horas con la solución salina acuosa de nitrato de cerio para inhibir la pérdida de agua por evaporación a través de sus
10 heridas grandes.

Los vendajes se cambiaron diariamente, o a intervalos de 8 a 10 horas si había un ensuciamiento significativo de ellos o si el desbridamiento local intensivo parecía deseable con el fin de preparar más rápidamente la
15 herida para injertar piel. Se separó cuidadosamente la crema visible antes de volver a cultivar las superficies de la herida. No se emplearon regularmente baños de tinaja debido al peligro de contaminación general de las heridas extensas a partir de heces o de lugares heridos pequeños pero más fuertemente contaminados.
20

La excisión tangencial de las heridas subdémicas evidentes se llevó a cabo rutinariamente casi siempre en los primeros cinco días después de la lesión. Esto dió como resultado la eliminación de la mayor parte de las costras rápidamente sin pérdida significativa de sangre.
25

Se aplicaron injertos de piel gruesos en forma de lonchas tan pronto como una zona de herida de tamaño significativo estaba libre, o casi libre, de costras, empleando bien anestesia general (a menudo Cetamina), anestesia de infiltración local (Lidocaina) o analgesia hipotética
30

1 térmica local (hielo) para los lugares donadores. Se em-
pleó siempre que fue posible injerto de láminas. No se
emplearon injertos de "mallas".

5 Aparte de aquellas infecciones que estaban
intensamente controladas en la herida, las indicaciones
para el empleo de antibióticos sistémicos distintos de
la penicilina estaba basadas en una combinación de los
criterios clínicos y de cultivo usuales para la diagnosis
10 de las infecciones pulmonares, urinarias u otras infec-
ciones. Se administraron antibióticos, generalmente Oxaci-
lina, Metacilina, o aminoglicósidos a algunos pacientes con
manifestaciones sistémicas pero no específicas de infec-
ción significativa, tal como un delirio tóxico, íleo adina-
mico, etc, en las que se juzgó que la herida por si misma
15 era la causa de la enfermedad sistémica. En aquellos pa-
cientes, la selección de antibióticos se basó en los ensa-
yos de sensibilidad in vitro en la flora de la herida pre-
dominante.

20 Los pacientes generalmente lo sobrellevaron
bien. El nitrato de cerio, tanto si se aplica como crema
o líquido no origina ardor o picazón como consecuencia:
en ningún paciente fue lo suficiente molesto para detener
el tratamiento. La alergia cutánea no era un problema sig-
nificativo; el nitrato de cerio se interrumpió en un pa-
25 ciente debido a una erupción cutánea; aunque se observa-
ron en unos cuantos otros sarpullidos transitorios desapa-
recieron a pesar del empleo tópico continuado de nitrato
de cerio. Las heridas aparecían generalmente limpias y sin
olor. No se encontró infección necrótica obvia de la herida.
30 Los injertos de piel prendieron fácilmente y las heridas

1 dérmicas formaron epitelios a sus velocidades previstas.
En varios casos, las quemaduras dérmicas curaron más fa-
cilmente que había sido previsto. La incidencia del injer-
to de piel no era excesiva, justificando la impresión de
5 que el tratamiento tópico no impedía la curación espontá-
nea. Los lugares donantes curaron invariablemente de modo
rápido por debajo de los vendajes de cerio. Las estancias
en los hospitales eran moderadas en tiempo y aproximadamen-
te las mismas que se observaron durante la pasada década
10 cuando el nitrato de plata o sulfadiazina de plata era el
soporte principal del tratamiento. El nitrato de cerio no
ensucia las heridas, la piel o la ropa blanca y, cuando
se emplea en forma líquida, puede prepararse en solución
salina fisiológica de modo que el mineral que se lixivía
15 de las heridas -- una desventaja significativa cuando se
emplean impregnaciones de nitrato de plata -- no es un pro-
blema.

Las sales de cerio forman un precipitado se-
co característico sobre la superficie del tejido muerto que
20 varía desde el blancuzco en las costras más delgadas al ama-
rillo o verde claro en las más gruesas. Las manchas residua-
les de las sales de cerio en las granulaciones pueden eli-
minarse fácilmente empleando la parte convexa de un hemos-
tato curvado tal como una tijera roma o frotando suavemen-
te con una esponja húmeda. Las sales de cerio son limpias.
25 Las superficies de granulación expuestas al cerio durante
semanas aceptan fácilmente los injertos de piel.

Siete de los 60 pacientes murieron. Cinco de
las muertes ocurrieron en la primera semana; con una excep-
30 ción, éstos eran pacientes de edad avanzada con quemaduras

1 grandes y profundas quienes murieron de complicaciones
cardiovasculares. La única muerte entre los pacientes, con
lesiones moderadamente grandes, fue de émbolo pulmonar.

5 Un paciente murió de sepsis, pero mirando
atrás, esta muerte fue probablemente evitable, pues fue de
bida a septicemia por Beta-hemolytic streptococcus. Este
paciente fue uno de los pocos pacientes a quien no se le
administró precavidamente penicilina desde el comienzo.

10 La mortalidad observada se comparó con los
datos de Bull, véase Lancet, 1133, 20 de Noviembre de
1971, cuyos pacientes se trataron tópicamente con nitrato
de plata. Como muestra la Tabla I, hubo seis muertes menos
observadas que las esperadas, una reducción aparente en la
tasa de mortalidad de más del 45%. El ensayo de Chi^2 no
15 permitió el rechazo de la hipótesis nula al nivel de sig-
nificación usual -- no sorprendentemente en vista del mo-
desto tamaño de la presente serie. Sin embargo, los datos
muestran que la mortalidad observada es al menos equivalen
te a la que produce el uso tópico de las sales de plata;
20 dicho de otra manera, la probabilidad de que la disminu-
ción aparente de la mortalidad no se deba a la variación
del azar es aproximadamente 75%.

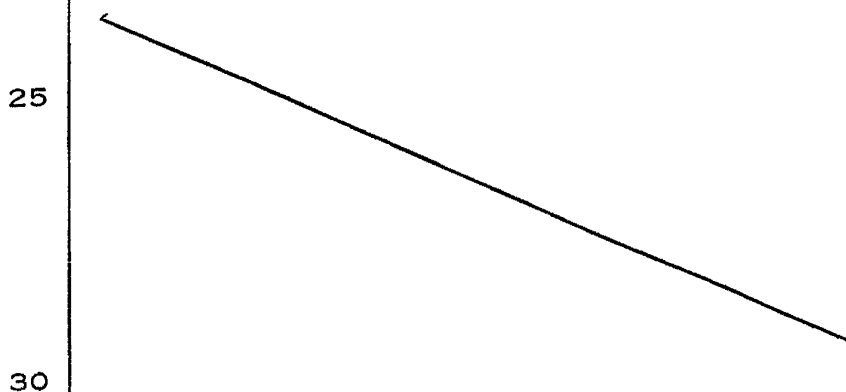


TABLA I

% de quemadura en la superficie del cuerpo	Nº de pacientes	Nº de muertes observadas	Nº de muertes predecidas de
1-19	32	0	1,1
20-39	16	1	3,3
40-96	12	6	8,7
Total	60	7	13,1

P < 0,3 > 0,2 - estadísticamente no significativo

* Diagrama de Probit de mortalidad de Bull, Lancet, 1133,

20 Noviembre de 1971

La vigilancia bacteriológica de la herida fué completa. Se obtuvieron casi 2400 cultivos cuantitativos de heridas y más de 100 cultivos en sangre de los 60 pacientes. 128 cultivos adicionales se tomaron de espútos, aspiraciones traqueales, orina u otras fuentes. El 27% de los cultivos de heridas fueron estériles. Los cultivos de heridas que proporcionaron sólo los comensales Bacillus subtilis o S. albus - organismos de dudosa patogenicidad en las heridas de quemados, también se contaron como positivos.

La flora de la herida constaba predominantemente, pero no exclusivamente, de bacterias Gram-positivas y especialmente de Staphylococcus aureus. Esto fué así incluso en pacientes con las heridas mayores.

Los cultivos de cada paciente se examinaron

1 también respecto a la lesión posterior a intervalos a los
que se obtuvieron. El habitante principal de la herida
durante cada intervalo se determinó individualmente por
determinación tanto de las cantidades recuperadas como de
5 la densidad de las especies individuales. De nuevo pre-
dominaba el Staphylococcus aureus, al menos durante los
primeros 35 días, con independencia de otras considera-
ciones.

10 Las Pseudomonas aeruginosa y las levaduras
se recuperaron relativamente del modo infrecuente y nun-
ca fueron predominantes.

Tanto la heterogeneidad como la densidad
de la flora tendía a un máximo durante las primeras dos se-
manas después de la lesión, que fue cuando los episodios
15 clínicos de sepsis, que fueron raros más adelante, ocu-
rrían casi invariablemente - una observación que subraya
el papel fundamental de la herida y la importancia de la
supresión eficaz de su flora. Después de las primeras dos
semanas, pocos tipos de bacterias tendían a estar presen-
20 tes y su densidad era generalmente menor: estos descubri-
mientos naturalmente se relacionaron con el cierre progre-
sivo de la herida tanto por curación espontánea como por
injerto de piel.

25 Se encontró bacteremia en 7 pacientes. En
un paciente, una niña, que había sido vista primeramente
después de que sus heridas habían sido tratadas en otra
parte con sulfadiazina de plata durante 6 días, la bacte-
remia debido a Staphylococcus aureus - también recogida de
sus heridas - estaba presente a la entrada en el hospital
30 antes de que se hubiera comenzado el tratamiento tópico con

1 nitrato de cerio. Dicha niña se recuperó.

Las bacterias Gram-positivas predominaban en la sangre puesto que predominaban en las heridas. El único caso de bacteremia debido a la Gram-negativa Klebsiella se obtuvo pre-terminalmente en el paciente antes mencionado que había muerto de sepsis por streptococcus dominante. No hubo cultivos en sangre obtenidos después de las dos primeras semanas en el hospital que proporcionarían desarrollo.

10 Se observó un caso de metemoglobinemia (2,4 g %); esto presumiblemente fue debido a la absorción sistémica de nitrito formado por la reducción bacteriana del anión nitrato tópicamente aplicado, como se ha descrito anteriormente en pacientes tratados con nitrato de plata.

15 La metemoglobinemia desapareció durante las 24 horas después de la eliminación del nitrato de cerio; el tratamiento con nitrato de cerio se reanudó en el mismo paciente cuatro días más tarde y se aplicó subsiguientemente durante más de 30 días sin reaparición de la metemoglobinemia.

20 Un recuento completo de la sangre y los niveles en sangre de urea, calcio, ácido fosfórico-úrico, proteínas totales, albúmina, glutamo-oxálico, transaminasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina se determinaron a intervalos semanales. El análisis de estos resultados no indicó

25 que ocurriera toxicidad renal, hepática o hematológica atribuible al tratamiento tópico de la herida.

Los resultados en los 8 pacientes tratados simultáneamente con nitrato de cerio-sulfadiazina de plata son de especial interés. Los tres pacientes con quemaduras

30 de 1-19% de superficie corporal así tratados tenían organismos

1 mos recuperados antes del tratamiento, siendo positivos
7 a 9 cultivos en las heridas. De los 40 cultivos en he-
ridas subsiguientes obtenidos 23, o sea el 57% no propor-
cionaron desarrollo durante los siguientes 14 días. La
5 misma tendencia fue evidente en aquellos pacientes con la
mayor parte de lesiones graves que se trataron simultánea-
mente con crema de nitrato de cerio - sulfadiazina de pla-
ta. La incidencia de los cultivos negativos en heridas
fue siempre doble o mayor que la obtenida en pacientes
10 con lesiones similares que fueron tratados con cerio sólo
- con independencia de la lesión posterior a intervalos;
hubo una tendencia correspondiente hacia una flora de heri-
da menos densa y más homogénea en aquellos pacientes. El
curso clínico de estos pacientes fue extraordinariamente
15 benigno, véase los informes de casos específicos siguien-
tes.

Caso nº 1 - Un electricista de 50 años su-
frió quemaduras térmicas profundas que cubrían el 75% de
su piel cuando ocurrió el accidente al hacer un arco en
20 un panel eléctrico en el que trabajaba en una habitación
pequeña y cerrada. Sus ropas se prendieron y fué imposible
la liberación durante varios minutos debido a las llamas
y el humo. Fue visto dentro de las cuatro horas siguientes
a la lesión; las costras pegadas del torso y de los cuatro
25 miembros se separaron por incisión. Fue necesaria intuba-
ción endotraqueal después de 24 horas; se realizó la tra-
queotomía al día siguiente debido a las voluminosas secre-
ciones traqueo-bronquiales que no podían evacuarse a tra-
vés del tubo endotraqueal. La broncoscopía fibróptica diag-
30 nóstica mostró hiperemia y la presencia de partículas de

1 carbono consistente con una diagnosis de lesiones por in-
halación del grado moderado. (La traqueotomía cesó des-
pués de 14 días). Los cultivos de la herida a la entrada
desarrollaron Haerogenes en una densidad $10^3/cm^2$ de la su-
5 perficie de la herida. El tratamiento tópico de la herida
fue con crema de nitrato de cerio-sulfadiazina de plata
desde el comienzo. La escisión tangencial de las zonas de
la lesión más profunda se llevó a cabo a la cabecera de
la cama en dos ocasiones durante la primera semana. Duran-
10 te la tercera semana, se comenzó el injerto de piel auto-
donante empleando el cuero cabelludo, los pies y las nal-
gas como lugares donadores de piel principales. Además,
se realizaron escisiones tangenciales menores cuando fue
necesario justo antes de la aplicación de los injertos de
15 piel. Los lugares donadores y los injertos se vendaron du-
rante varios días con vendajes impregnados y mantenidos
húmedos con solución acuosa 0,04 M de $CeNO_3$ hasta que los
injertos se adhirieron después de lo cual se reanudó el
tratamiento con crema de nitrato de cerio-sulfadiazina de
20 plata. Todos los injertos de piel prendieron bien. Se rea-
lizaron 9 procedimientos de injerto; aproximadamente 2/3
de la herida original requirió eventualmente injerto de
piel. La anemia necesitó la administración de 6750 ml de
eritrocitos durante su estancia en el hospital. Se dió un
25 tratamiento sistemático de gentamicina durante la segunda
y tercera semanas debido a las secreciones traqueal-bron-
quial profundas que desarrolló una variedad de bacterias
Gram-negativas. La densidad de bacterias en la herida al-
canzó 10^6 en solamente una ocasión, esto en el séptimo día.
30 Las mismas especies - Sptrectococcus del grupo D se recupe

1 raron de su herida al día siguiente. Salió del hospital
a los 77 días, en cuyo momento las heridas estaban virtual
mente cerradas.

5 El curso clínico fue notablemente suave. Los
signos de enfermedad sistémica fueron pocos y aquellos
que ocurrieron parecía que se debían a las lesiones de in-
halación y a la traqueo-bronquitis bacteriana secundaria
en lugar de a la herida propiamente dicha. 69 de los 142
cultivos de heridas (43%) no proporcionaron desarrollo.

10 Este paciente de edad mediana tenía lesión
masiva. El control bacteriológico de las heridas, aunque
imperfecto, no obstante fue muy satisfactorio y superó fá-
cilmente el que se había alcanzado previamente empleando
compuestos de plata sólo en pacientes con lesiones compara
15 bles.

Caso nº 2 - Una chica de 17 años sufrió que-
maduras térmicas profundas que, por estimación conservado-
ra, cubrían el 75% de su piel cuando su traje de papel fué
prendido por un condiscípulo. Las quemaduras fueron parti-
20 cularmente profundas en la cara, cuello, manos y brazos.
Había lesión por inhalación moderada confirmada por endos-
copia, que se confinó en la zona supraglótica, pero nunca
fue necesaria intubación traqueal. Las heridas se trataron
comenzando dentro de las seis horas después de la lesión
25 con la crema de nitrato de cerio-sulfadiazina de plata. Es-
tos vendajes se mantuvieron adicionalmente saturados con
una solución de nitrato de cerio acuoso 0,4 M en un esfuer-
zo para impedir la pérdida de agua por vaporización por
las grandes heridas. Los cultivos previos al tratamiento de
30 sarrollaron Pneumococci en una densidad de $4,8 \times 10^2/\text{cm}^2$ de

1 superficie de herida de su cara. Las escisiones tangen-
ciales de las zonas de quemadura más profunda se lleva-
ron a cabo en la cabecera en tres ocasiones durante la se-
gunda semana después de la quemadura. Su curso estuvo exen-
5 to de complicaciones excepto la anemia aregenerativa usual
que requirió la transfusión de 4275 ml de eritrocitos aglo-
merados. El injerto de piel autodonante fue comenzado du-
rante la tercera semana después de la quemadura. Fueron
necesarios cinco procedimientos de injerto con el fin de
10 cubrir la gran quemadura sub-dérmica, que comprendía apro-
ximadamente el 80% de la total. El injerto prendió en
aproximadamente 100% en cada caso. Los injertos recientes
se trataron tópicamente con solución acuosa de nitrato de
cerio sólo hasta que los injertos se adhirieron como en
15 el caso n.º 1.

Cuarenta y tres de los 56 cultivos de heri-
das (86%) fueron negativos. Se recuperaron Staphylococcus
aureus en densidad de $10^3/\text{cm}^2$ de superficie de herida a
partir de un cultivo de la cara durante la primera semana
20 después de la quemadura. Las mismas especies fueron recu-
peradas simultáneamente de su faringe. Sin embargo después
no excedió el cultivo de la herida de $10^3/\text{cm}^2$ en densidad
de superficie de herida. Salió del hospital a los 59 días.

25 Como en el caso n.º 1, la prevención de la
colonización densa de las heridas eliminó esencialmente
los signos de enfermedad sistémica. El curso clínico fue
excepcional, sobrepasando claramente las expectativas ba-
sadas en la experiencia previa considerable con el empleo
de compuestos de plata sólo.

30 Cualitativamente, la microflora de las heri-

1 das tratadas con cerio parece que difería notablemente
de las observadas durante los últimos 10 años cuando se
empleaban regularmente los compuestos de plata con 0,5%
de nitrato de plata y 1% de sulfadiazina de plata. Duran-
5 te 1966-1973, predominaron en las heridas las bacterias
Gram-negativas. Durante 1975, después de la introducción
del cerio, las bacterias Gram-positivas, especialmente
Staphylococcus aureus eran los principales habitantes de
las heridas.

10 Esta observación condujo al intento de un
tratamiento tópico simultáneo tanto con nitrato de cerio
como sulfadiazina de plata descrito antes en la presente
memoria. Aunque sólo han sido tratados ocho pacientes, cin-
co de ellos tenían lesiones profundas y amplias y fueron
15 muy controlados. Un aumento notable en el porcentaje de
cultivos estériles cuando se comparan con los resultados
obtenidos con cerio sólo fue inmediatamente evidente como
lo fue el descenso en la densidad bacteriana media en las
heridas.

20 En resumen, el nitrato de cerio tiene un
efecto antiséptico potente en las heridas de quemadura hu-
manas, especialmente frente a las bacterias Gram-negativas
y los hongos. La Pseudomonas aeruginosa se recuperó rela-
tivamente de modo infrecuente y nunca fue el habitante pre-
25 dominante de las heridas. Ningún paciente tratado con ce-
rio desarrolló una infección necrótica de la herida. El
análisis de los datos bacteriológicos iniciales indicó,
que en contraste con los resultados previos, que emplean
las sales de nitrato o sulfadiazina de plata, cuando predo-
30 minaban las especies gram-negativas, la flora cuando se em

1 pleó cerio tendía a componerse predominantemente de espe-
cies Gram-positivas. Por consiguiente algunos pacientes
fueron tratados simultáneamente con nitrato de cerio y
sulfadiazina de plata; esto hasta la fecha ha dado como
5 resultado una supresión incluso más eficaz de la flora de
las heridas que la que había sido observada previamente
empleando bien cerio sólo o sales de plata solas; los re-
sultados preliminares empleando la terapia tópica simul-
tánea en pacientes con lesiones que previamente fueron uni-
10 formemente letales habían sido excelentes.

No se observó ninguna toxicidad atribuible
al empleo de cerio, aunque se documentó un caso de metemo-
globinemia debido al nitrato. El empleo de nitrato de ce-
rio se asoció con una reducción de casi 50% en la tasa de
15 muertes anticipadas. Está claro que el nitrato de cerio
es un nuevo agente antiséptico tópico prometedor para el
tratamiento de quemaduras, particularmente cuando se em-
plea en combinación con sulfadiazina de plata.

En las prácticas de este invento como se
20 ha descrito antes, ha sido empleado el compuesto de cerio
nitrato de cerio, particularmente nitrato ceroso hexahidra-
tado $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. Este compuesto de cerio está fácilmen-
te disponible sustancialmente en forma químicamente pura.
Otros compuestos de cerio, sin embargo, son igualmente úti-
25 les en la práctica de este invento. Preferiblemente, los
compuestos de cerio empleados deben ser capaces de poseer
o presentar solubilidad en soluciones acuosas, tales como
solubilidad en agua de al menos aproximadamente 0,01 M. sin
embargo, en la práctica incluso son también útiles los com-
30 puestos de cerio ligeramente solubles o las sales de cerio

1 que presentan ligera solubilidad o una solubilidad por de
bajo de 0,01 M a aproximadamente la temperatura ambiente,
por ejemplo en el intervalo de 15-25°C, proporcionando
una solución acuosa que tiene una concentración de al me-
5 nos aproximadamente 0,001 M. Los compuestos de cerio que
son útiles en la práctica de este invento además del ni-
trato ceroso incluyen el acetato ceroso y su hidrato, el
cloruro ceroso, el nitrato de cerio, básico, $Ce(OH)(NO_3)_3 \cdot$
 $3H_2O$, el sulfato ceroso, bromato ceroso $Ce(CrO_3)_3 \cdot 9H_2O$,
10 bromuro ceroso $CeBr_3 \cdot H_2O$, los yodatos de cerio $Ce(IO_3)_3 \cdot$
 $2H_2O$ y $Ce(IO_3)_4$, los compuestos de cerio ligeramente solu-
bles, yoduro ceroso $CeI_3 \cdot 9H_2O$, cloruro ceroso $CeCl_3$, sul-
fato de cerio $Ce(SO_4)_2$ que forma sales básicas y el oxala-
to ceroso $Ce(C_2O_4)_3 \cdot 9H_2O$. Sin embargo se prefiere emplear
15 en la práctica de este invento el compuesto de cerio ni-
trato ceroso. Sin embargo, en general cualquier sal fisio-
lógicamente aceptable o compuesto de cerio, particularmen-
te las sales de cerio, son adecuadas en la práctica de es-
te invento.

20 El compuesto o sal de cerio empleado en las
composiciones y el tratamiento o terapia de quemaduras de
acuerdo con este invento, está presente y/o se emplea en
una cantidad bacteriostática o antibacteriana eficaz. Co-
mo se ha indicado antes, se prefiere que la concentración
25 del compuesto de cerio en las composiciones que contienen
cerio de acuerdo con este invento sea al menos aproximada-
mente 0,01 M, más o menos, tal como en el intervalo 0,02 M
a aproximadamente 0,2 M.

30 La terapia de quemaduras de acuerdo con es-
te invento, como se ha indicado en la presente memoria, pue

1 de también implicar la aplicación de sulfadiazina de plata a la superficie quemada. En la terapia de combinación que incluye tanto un compuesto de cerio, tal como nitrato ceroso, como sulfadiazina de plata, el compuesto de cerio
5 y la sulfadiazina de plata pueden emplearse separadamente o en combinación. En una realización del invento el compuesto de cerio, preferiblemente disuelto en su solución acuosa, se aplica a la superficie de la herida quemada seguido por la aplicación de sulfadiazina de plata, preferi-
10 blemente en dispersión en una crema hidrófila soluble o dispersable en agua. En otra realización la sulfadiazina de plata puede aplicarse primeramente a la herida quemada seguida por aplicación del compuesto de cerio en un excipiente adecuado, tal como una de sus soluciones acuosas
15 o una de sus soluciones acuosas dispersada en una crema hidrófila dispersable o soluble en agua. Preferiblemente, en la terapia de combinación que implica tanto un compuesto de cerio como una sulfadiazina de plata, el compuesto de cerio en forma de una de sus soluciones acuosas y la
20 sulfadiazina de plata en forma de partícula sólidas finamente divididas están dispersados o emulsificados en un excipiente o crema hidrófilo dispersable en agua o soluble en agua, tal como un excipiente o crema de emulsión del tipo aceite en agua.

25 Las composiciones de acuerdo con este invento que contienen un compuesto de cerio o un compuesto de cerio y una sulfadiazina de plata dispersada en un excipiente o unguento hidrófilo dispersable en agua, por ejemplo una emulsión hidrófila de aceite en agua, puede estar ca-
30 racterizada por los componentes y porcentajes en peso si-

1 guientes recogidos en la Tabla II que se acompaña:

TABLA II

	<u>Componente</u>	<u>% en peso</u>
5	Vaselina	0-25
	Alcohol graso insoluble en agua de	
	$C_{16}-C_{22}$	7-45
	Emoliente	0-15
	Agentes emulsificantes, preferiblemente	
10	no iónico	4-16
	Humectante	7-40
	Sulfadiazina de plata	0,1-10
	Conservador	0-0,3
	Agua desionizada o destilada c.s.	100
15	Compuesto de cerio	0,05-4

Los alcoholes grasos, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol laurílico y alcohol miristílico son útiles en la preparación de composiciones de acuerdo con este invento. Estos alcoholes grasos solubles en aceite preferidos actúan como reforzadores en la composición resultante. Como emolientes son adecuados miristato de isopropilo, lanolina, derivados de lanolina, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo y los sebacatos correspondientes y otros emolientes conocidos. En cuanto al agente emulsificante el monooleato de sorbitan, tal como una cantidad en el intervalo de 0,5-4% en peso, y estearato de polioxilo 40 en una cantidad en el intervalo 7-12% en peso, son ambos agentes emulsificantes no iónicos satisfactorios. Un humectante adecuado sería propilenglicol, sorbita o glicerina y sus mezclas, siendo todos compuestos

1 solubles en agua. Un conservador adecuado sería cualquier
ra de los conservadores solubles en agua convencionales
útiles que presentan actividad antimicrobiana, tal como
ácido sórbico, metilparaben y propilparaben-benzoico y
5 sus mezclas.

En la formulación de un compuesto de cerio
o una composición que contiene un compuesto de cerio y
sulfadiazina de plata que tiene la composición recogida
en la Tabla II anterior, a medida que aumenta la cantidad
10 de fase acuosa, el contenido de sólidos, es decir, los
componentes inmiscibles en agua o insolubles en agua, por
ejemplo alcohol graso, tal como alcohol estearílico, y/o
vaselina, deben también aumentar relativamente para mante-
ner espesa la composición. El conservador, por ejemplo me-
15 tilparaben, se emplea en la formulación solamente como
conservador para la composición total y, como se ha indi-
cado, se encontró que el metilparaben era un conservador
satisfactorio. El metilparaben, como se indicó, sin embar-
go, puede también ser útil en combinación con propilpara-
20 ben.

Por consiguiente, las composiciones útiles
en las prácticas de este invento incluirían composiciones
que comprenden 0-25% en peso de vaselina, 7-45% en peso
de alcohol estearílico, 0-15% en peso de miristato de iso-
25 propilo, 5-20% en peso de un agente emulsificante, 7-40%
en peso de propilenglicol, 0,5-10% en peso de sulfadiazina
de plata y aproximadamente 0,01-05 M de compuesto de cerio
en la composición resultante, siendo el resto agua, cuan-
do se requiere llevar los porcentajes totales a 100%. Otras
30 composiciones útiles incluirían composiciones que consis-

1 ten esencialmente en 0,5-2% en peso de sulfadiazina de
plata, 7-8% en peso de propilenglicol, 38-44% en peso de
agua, 14-18% en peso de vaselina, 14-18% en peso de alco-
hol estearílico, 5-8% en peso de miristato de isopropilo,
5 0,5-2% en peso de monooleato de sorbitan y 6-10% en peso
de estearato de polioxilo 40 y 0,01-4% en peso del compues-
to de cerio. Otra composición útil en la práctica de es-
te invento incluiría la composición consistente esencial-
mente en 0-25% en peso de vaselina, 7-45% en peso de al-
10cohol graso alifático que tiene un contenido de átomo de
carbono en el intervalo de $C_{16}-C_{22}$, 0-15% en peso de un
emoliente, 7-16% en peso de un agente emulsificante, 7-14%
en peso de un humectante, 0,2-10% en peso de sulfadiazina
de plata y 0,1-2% en peso de compuesto de cerio.

15 Las siguientes bases hidrófilas o de emul-
sión aceite en agua están disponibles y son adecuadas en
la preparación de composiciones de acuerdo con este inven-
to: Neobase fabricada por Burroughs-Wellcome, Unibase fa-
20bricada por Parke-Davis, Emulsión Base fabricada por Almay,
Dermabase fabricada por Marcelle, Cetaphil fabricada por
Texas Pharmacal. En general, las bases hidrófilas, tal co-
mo las bases hidrófilas del tipo de emulsión aceite en
agua, se caracterizan por la facilidad con que pueden se-
pararse de la piel por lavado con agua.

25 Como será evidente para los expertos en
la técnica a la vista de la descripción anterior, son posi-
bles muchas modificaciones, alteraciones y modificaciones
en la práctica de este invento sin separarse del espíritu
o alcance del mismo.

30

1

REIVINDICACIONES

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Método de preparar una composición útil para tratar quemaduras, que comprende las operaciones de formar una mezcla de vaselina, alcohol graso insoluble en agua de $C_{16}-C_{22}$, emoliente y agente emulsificante, preferiblemente no iónico, e incorporar en la misma o mezclar con ella un agente de conservación y agua, con lo que se forma una emulsión hidrófila o una emulsión de aceite en agua, y añadir seguidamente a la emulsión resultante sulfadiazina de plata y un compuesto de cerio soluble en agua junto con un humectante, siendo las cantidades en peso o proporciones de la mezcla resultante las siguientes: vaselina, 0 a 25%, alcohol graso insoluble en agua de $C_{16}-C_{22}$, 7 a 45%, emoliente, 0 a 15%, agentes emulsificantes, preferiblemente no iónicos, 4 a 16%, humectante, 7 a 40%, sulfadiazina de plata, 0,1 a 10%, agente de conservación, 0 a 0,3%, agua desionizada o destilada en cantidad suficiente hasta completar 100, y compuesto de cerio, 0,05 a 4%.

15

20

25

2ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que dicha agua contiene disuelta en ella una sal cerosa soluble en agua.

3ª.- Método según la reivindicación 2ª, en el

30

15038

1 que dicha sal cerosa soluble en agua es nitrato ceroso.

4ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el
que dicha sulfadiazina de plata está en forma finamente
dividida en partículas y en el que dicho compuesto de cerio
5 es nitrato ceroso en forma finamente dividida en partícu-
las.

5ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el
que el alcohol graso se selecciona del grupo que consta de
alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol laurílico y
10 alcohol miristílico.

6ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el
que el emoliente se selecciona del grupo que consta de
miristato de isopropilo, lanolina, derivados de lanolina,
palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo y los se-
15 bacatos correspondientes y otros emolientes adecuados.

7ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el
que el agente emulsificante se selecciona del grupo que
consta de monooleato de sorbitan y estearato de polioxilo
40.

8ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el
que el humectante se selecciona del grupo que consta de
propilenglicol, sorbita o glicerina y sus mezclas.

9ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el
que el agente de conservación se selecciona de entre los
25 agentes de conservación solubles en agua que presentan ac-
tividad antimicrobiana, tales como ácido sórbico, metil-
paraben y propilparaben-benzoico y sus mezclas.

10ª.- "METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION UTIL
PARA TRATAR QUEMADURAS".

30

15038

1

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

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

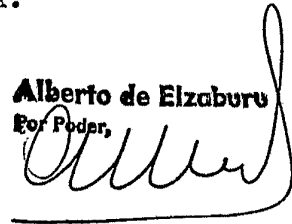
5

Madrid, 10 MAR 1978

P.A.

10

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



15

20

25

30



15038

JL/