

---

GIORNALE ITALIANO DI

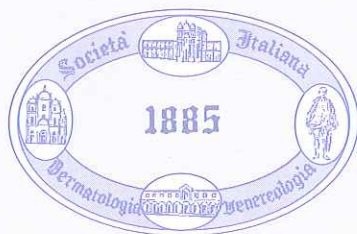
---

# DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

---

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA,  
CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE (SIDeMaST)

---



ESTRATTO DA  
VOLUME 140 - N. 1 - PAG. 83-88 - FEBBRAIO 2005

---

E D I Z I O N I   M I N E R V A   M E D I C A

---

## Open-label evaluation of an alginates hydrogel in the treatment of leg ulcers

F. LACARRUBBA <sup>1</sup>, L. PATANIA <sup>2</sup>, G. MICALI <sup>1</sup>

**Aim.** The aim of this study was to preliminarily evaluate efficacy and tolerability of a new gel formulation in the treatment of difficult to heal leg ulcers.

**Methods.** From June to December, 2003 8 subjects (2 male and 6 female, mean age 61, range 39-79 years) affected by difficult-to-heal leg ulcers were enrolled: 3 with venous ulcers, 2 with postsurgical ulcers, 1 with post-traumatic ulcer, 1 with ulcers and progressive systemic sclerosis, and 1 with a pressure ulcer. The test article was composed of an amorphous hydrogel containing 5% alginates and an antibacterial enzymatic complex (glycosidase and lactose-peroxidase). The treatment schedule consisted of daily application of the gel covered by a secondary non-adherent medication for 3 months.

**Results.** At the end of the study there was complete resolution in 5 cases and >50% improvement in 3 cases. Onset of wound healing response varied from 20 days to 3 months, with reduction of pain and no observed side effects. Advantages of the gel were: its ability to retain moisture, its significant absorbant properties, its antibacterial activity, conformability of the medication to the ulcer surface, reduction of pain associated with minimal to no trauma and its ease of use.

**Conclusion.** In conclusion our results, although preliminary, suggest that the tested product is well tolerated and capable of promoting wound healing in addition to protecting the wound from opportunistic infections.

**KEY WORDS:** Leg ulcers - Hydrogel - Alginates.

A preferred therapeutic approach for difficult-to-heal ulcers is local treatment when considering

Received November 3, 2004.

Accepted for publication: January 14, 2005.

Address reprint requests to: G. Micali, Clinica Dermatologica, Università di Catania, piazza S. Agata La Vetere 6, 95124 Catania, Italy.  
E-mail: cldermct@nti.it

<sup>1</sup>Dermatology Clinic

University of Catania, Catania, Italy

<sup>2</sup>Plastic and Reconstruction Surgery Clinic

University of Catania, Catania, Italy

risk versus benefits ratio. Further, local treatment is useful for optimal preparation of ulcer bed,<sup>1-3</sup> and should ideally be capable of eliminating and/or preventing bacterial superinfection, able to remove necrotic tissue and excess exudate, as well as create a moist environment, and promote granulation tissue and re-epithelialization. Specifically, it is important to balance the necessity to eliminate excess exudate, which delays

TABLE I.—Patients.

Cases	Etiology	Results
Case 1: F, 59 years	Venous ulcers	Complete resolution after 1 month
Case 2: F, 73 years	Venous ulcer	Complete resolution after 2 months
Case 3: F, 79 years	Venous ulcer	Improvement >50% after 3 months
Case 4: M, 60 years	Postsurgical ulcer	Improvement >50% after 3 months
Case 5: M, 43 years	Postsurgical ulcer	Improvement >50% after 3 months
Case 6: F, 65 years	Ulcers in progressive systemic sclerosis	Complete resolution after 2 months
Case 7: F, 69 years	Pressure ulcer	Complete resolution after 75 days
Case 8: F, 39 years (burn)	Post-traumatic ulcer	Complete resolution after 20 days





Figure 1.—Pressure ulcer before (A) and after 15 (B), 45 (C) and 75 (D) days of treatment: complete resolution.

healing, with moisture retention, which facilitates healing.<sup>1-4</sup> Since alginate are known to promote wound healing, we conducted an open-label study to evaluate efficacy and tolerability of an amorphous hydrogel formulation containing 5% alginates and an antibacterial enzymatic complex in the treatment of difficult-to-heal leg ulcers.

### Materials and methods

From June to December, 2003 8 subjects (2 male and 6 female, mean age 61 years, range 39-79 years) affected by lower leg ulcers were enrolled.

Inclusion criteria were: age >18 years, the presence of moderate to high exuding ulcers with no tendency

to heal for >1 month and a wash-out from topical therapy for at least 2 weeks. Three subjects with venous ulcers, 2 with postsurgical ulcers, 1 with post-traumatic ulcer, 1 with ulcers associated with systemic sclerosis, and 1 with pressure ulcer were enrolled (Table I).

During the baseline visit a clinical evaluation of the lesions based on their dimension, depth (superficial, deep, full-thickness), ulcer bed characteristics (black, yellow, red, pink), extent of exudation and associated symptoms were performed. When necessary, other diagnostic investigations, including coagulation tests, microbial swab, arterial and venous echoDoppler, and radiological examinations were carried out.

Before starting the test article, surgical or mechanical debridement, if necessary, was performed. Subjects





Figure 2.—Venous ulcer before (A) and after 60 days of treatment (B): complete resolution.

were tested with a daily application of an amorphous hydrogel composed of 5% alginate polymers (containing glucuronic acid, mannuronic acid, and sodium and calcium ions) and an antibacterial enzymatic complex (glycosidase and lactose-peroxidase); this application was covered by a secondary non adherent medication. Clinical evaluation was performed every 2 weeks until complete healing or up to 3 months (end of the study).

### Results

At the end of the study there was complete resolution of the ulcers in 5 subjects (2 with venous ulcers,

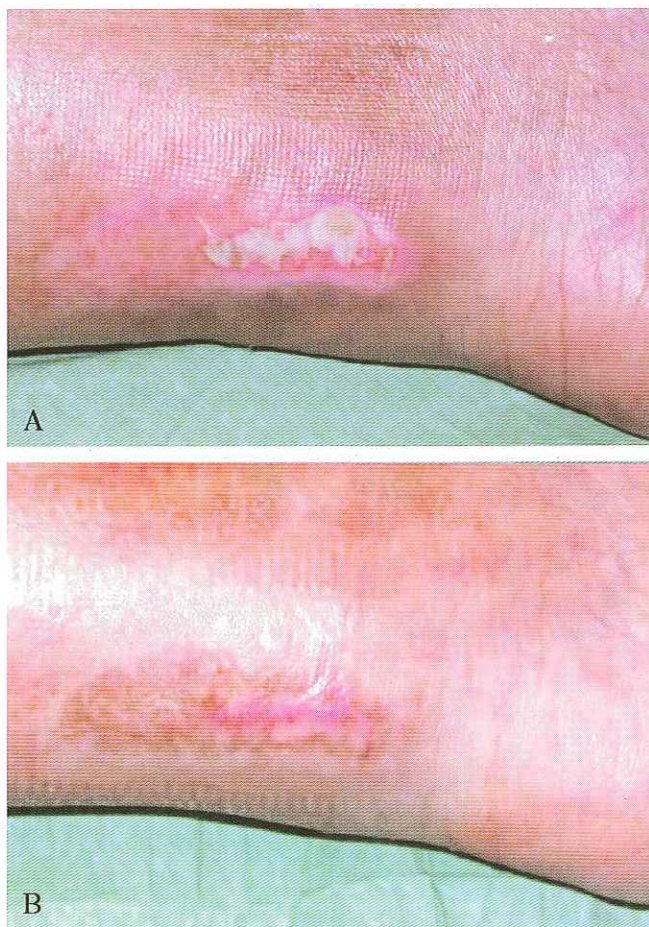


Figure 3.—Post-traumatic ulcer (burn) before (A) and after 20 days of treatment (B): complete resolution.

1 with pressure ulcer, 1 with post-traumatic ulcer and 1 with ulcers associated with progressive systemic sclerosis) (Figures 1-4). An improvement >50% was observed in the remaining 3 cases (2 with postsurgical ulcers and 1 with venous ulcer) (Table I). Of these 3 cases in which there was incomplete resolution, a possible significant contributing factor may have been responsible for delayed wound healing (Table II): in particular 1 subject was very elderly, 1 was diabetic, and 1 was a heavy smoker.

Healing time ranged from 20 days to 3 months, with no observed side effects, and a reduction in pain with optimal patient compliance probably associated, to some degree, with painless applications and non traumatic dressing changes. No superinfection has been reported during treatment.





Figure 4.—Ulcers in progressive systemic sclerosis before (A) and after 60 days of treatment (B): complete resolution.

### Discussion and conclusions

Advanced technology wound dressings include products that are known to promote wound healing.<sup>1,5</sup> An ideal dressing should serve to retain moisture, possess absorbant and antibacterial activities, and be conformable to the ulcer surface.<sup>1</sup> Although there are various technically advanced wound healing materials for the treatment of ulcers (Table III), none of these singularly have all the mentioned properties.

The article tested in this study apparently combines the positive characteristics of amorphous hydrogels<sup>6,7</sup> with the alginates,<sup>8</sup> and with apparent antibacterial properties. In particular, the hydrogel allows high hydration capacity, while alginates are able to absorb remarkable quantity of excess exudate. Finally, the hydrogel contains an antimicrobial biologic enzymatic

TABLE II.—*Factors that cause delayed wound healing.*

Aging
Malnutrition
Metabolic disorders (diabetes)
Connective tissue diseases
Immunosuppression
Anemia
Hypoxia (smoking)
Drugs

TABLE III.—*Selected technical advances in wound healing materials.*

Transparent films
Foams
Hydrogels
Hydrocolloids
Alginates
Collagen

system which has a broad oxidative effect on bacteria and mycetes: the 1st enzyme, glycosidase, reacts with sugars and oxygen to form an intermediate peroxide; the 2nd enzyme, lactose-peroxidase, carries the peroxide selectively to the microbial cell wall; finally, the peroxide forms free radicals that destroy the cell wall. Selective transport of the peroxide prevents human cell cytotoxicity, as demonstrated in vitro with keratinocytes.<sup>9</sup>

The hydrogel proved to have great absorbant capacity for moderate to severe exudate, and retained moisture in the wound very well. It also appeared to have a clinically useful antibacterial effect: no clinical superinfection of the ulcers occurred during study. The gel formulation was well tolerated and easy-to-use was apparent because application was painless; this factor contributed to a reduction in pain reported by subjects during the study.

In conclusion, the results of this study indicate that the test article promotes wound healing and minimizes the likelihood of opportunistic infections.

### References

1. Monti M. L'ulcera cutanea. Milano: Springer-Verlag Italia, 2000.
2. Romanelli M, Mastronicola D. The role of wound-bed preparation in managing chronic pressure ulcers. *J Wound Care* 2002;11:305-10.
3. Kantor J, Margolis DJ. Management of leg ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2003;22:212-21.
4. Vowden K, Vowden P. Understanding exudate management and the role of exudate in the healing process. *Br J Community Nurs* 2003;8:4-13.
5. Dziewulski P, James S, Taylor D, Bosanquet N, Cutting K, West P.



- Modern dressings: healing surgical wounds by secondary intention. *Hosp Med* 2003;64:543-7.
6. Eisenbud D, Hunter H, Kessler L, Zulkowski K. Hydrogel wound dressings: where do we stand in 2003? *Ostomy Wound Manage* 2003;49:52-7.
7. Lay-Flurrie K. The properties of hydrogel dressings and their impact on wound healing. *Prof Nurse* 2004;19:269-73.
8. Limova M. Evaluation of two calcium alginate dressings in the management of venous ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2003;49:26-33.
9. Sollié P. Simposio su: novità in tema di terapia topica delle ulcere cutanee. Flaminal®: un gel idrocolloidale con un sistema biologico antimicrobico. Personal communication: "Giornate di Terapia in Dermatovenereologia", XI riunione. Catania, 17-18 Gennaio 2004.

## Utilizzo di una nuova formulazione un gel nel trattamento delle ulcere degli arti inferiori: studio aperto

L'approccio terapeutico delle ulcere cutanee di difficile guarigione, sebbene possa prevedere un trattamento generale variabile di volta in volta a seconda dell'eziologia dell'ulcera, non può mai prescindere da un trattamento topico, che varia a seconda delle caratteristiche della lesione, essendo la preparazione del letto dell'ulcera un requisito fondamentale per la guarigione<sup>1-3</sup>. Tale preparazione è volta ad eliminare e/o prevenire l'infezione locale, rimuovere i tessuti necrotici e l'essudato in eccesso, mantenere umido l'ambiente e promuovere la formazione del tessuto di granulazione e l'epidermizzazione. In particolare risulta fondamentale per la guarigione dell'ulcera il mantenimento di un giusto equilibrio tra la necessità di eliminare l'essudato in eccesso, che ostacola la guarigione, e quella di mantenere un certo grado di umidità, che invece la facilita<sup>1-4</sup>. In tal senso è stato condotto uno studio aperto volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di una nuova preparazione in idrogel amorfo contenente polimeri alginati al 5% ed un complesso enzimatico antibatterico nel trattamento delle ulcere di difficile guarigione.

### Materiali e metodi

Dal Giugno al Dicembre 2003 sono stati arruolati 8 pazienti (2 di sesso maschile e 6 di sesso femminile), di età compresa tra 39 e 79 anni (età media 61 anni), affetti da ulcere degli arti inferiori.

I criteri di inclusione nello studio sono stati: età superiore a 18 anni, la presenza di ulcere con componente essudativa medio-elevata, nessuna tendenza alla guarigione da almeno 1 mese ed un wash out da altre terapie topiche da almeno 2 settimane. In particolare sono stati trattati 3 soggetti con ulcere di natura venosa, 2 con ulcere post-chirurgiche, 1 con ulcera traumatica, 1 con ulcere insorte in corso di sclerosi sistemica progressiva, 1 con ulcera da pressione (Tabella I).

Durante la visita di arruolamento è stata effettuata una valutazione clinica della lesione che teneva conto delle

dimensioni, della profondità (superficiale, profonda, a tutto spessore), delle caratteristiche del fondo (nero, giallo, rosso, rosa), della quantità di essudato e della sintomatologia associata. Ove ritenuto necessario, sono state effettuate ulteriori indagini diagnostiche, quali prove di coagulazione, tampone batteriologico, ecodoppler arterioso e venoso, ed esami radiografici.

Prima di iniziare il trattamento, ove indicato, è stato effettuato un debridement chirurgico o meccanico delle lesioni. I pazienti sono stati trattati mediante monoapplicazione giornaliera di un idrogel amorfo composto da polimeri alginati al 5% (contenenti proporzioni bilanciate di acido glucuronico, acido mannuronico, ioni sodio e ioni calcio) ed un complesso enzimatico antibatterico (glucosidasi e lattosio-perossidasi); tale applicazione veniva coperta da una medicazione secondaria non aderente. La valutazione clinica è stata effettuata ogni 2 settimane fino alla guarigione completa o all'end-point dello studio fissato a 3 mesi.

### Risultati

Al termine dello studio si è osservata la risoluzione completa delle lesioni in 5 pazienti (2 con ulcere di natura venosa, 1 con ulcera da pressione, 1 con ulcera di natura traumatica ed 1 con ulcere in corso di sclerosi sistemica progressiva) (Figure 1-4). Un miglioramento >50% si è invece osservato negli altri 3 casi (2 pazienti con ulcere postchirurgiche ed 1 paziente con ulcera venosa) (Tabella I). In questi ultimi 3 casi in cui non si è avuta la guarigione completa era presente una di quelle condizioni (Tabella II) in grado di ritardare la riparazione tissutale: in particolare 1 soggetto era molto anziano, 1 risultava diabetico, ed un altro forte fumatore.

I tempi di risposta sono stati variabili da 20 giorni a 3 mesi, in assenza di effetti collaterali, con riduzione della sintomatologia dolorosa ed ottima compliance da parte dei pazienti. Durante il trattamento non è stata inoltre registrata alcuna comparsa di infezione.



### Discussione e conclusioni

Con il termine di medicazione "avanzata" vengono indicati una serie di presidi oggi utilizzati nel trattamento topico delle ulcere cutanee, atti a stimolare il processo di riparazione tissutale<sup>1,5</sup>. Caratteristiche ideali di una medicazione avanzata sono quella di garantire un ambiente umido, di assorbire l'essudato in eccesso, di prevenire le infezioni, di adattarsi alla superficie dell'ulcera<sup>1</sup>. Sebbene esistano in commercio numerose medicazioni avanzate per il trattamento delle ulcere cutanee (Tabella III), attualmente nessuna di queste valutate singolarmente possiede tutte le proprietà suddette.

Il prodotto testato nel presente studio sembra riunire le caratteristiche positive degli idrogel amorfi<sup>6,7</sup> e degli alginati<sup>8</sup>, dimostrando anche proprietà anti-batteriche. In particolare, la sua formulazione in idrogel conferisce al prodotto elevate capacità idratanti; inoltre grazie al suo contenuto di alginati al 5%, è in grado di assorbire notevoli quantità di essudato in eccesso. Infine il gel contiene un sistema enzimatico biologico antimicrobico che esercita un effetto ossidativo ad ampio spettro d'azione su batteri, lieviti e muffe: un 1° enzima, la glucosidasi, reagisce con gli zuccheri e con l'ossigeno disponibile portando alla formazione di un prodotto perossido intermedio; il 2° enzima, la lattosio-perossidasi, trasporta selettivamente il perossido verso la parete cellulare microbica. Quando si stabilisce il contatto con la parete cellulare, il perossido intermedio forma dei radicali liberi dell'ossigeno che distruggono la parete cellulare stessa. Il meccanismo di trasporto selettivo è responsabile del fatto che non ci sia nessun contatto diretto fra il perossido intermedio e le cellule dell'ospite, e quindi nessun effetto tossico per le cellule umane, come peraltro dimostrato in vitro su cheratinociti<sup>9</sup>.

Il gel ha mostrato di possedere elevate capacità adsorbenti su ulcere con componente essudativa medio-elevata, pur essendo in grado di mantenere comunque un ambiente umido, necessario per la guarigione. Ha confermato di avere un effetto antibatterico; infatti non si è avuta in alcun paziente evidenza clinica di sovrainfezione durante il trattamento. La formulazione in gel è risultata gradita ai pazienti sia per la facilità di utilizzo, che per la possibilità di una rimozione atraumatica tra una medicazione e l'altra, fattore, questo,

che ha contribuito alla riduzione della sintomatologia dolorosa osservata nel corso del trattamento.

In conclusione i risultati del nostro studio, sebbene preliminari, indicano come il prodotto testato sia in grado di stimolare i naturali processi che portano alla guarigione delle ferite e di proteggere le lesioni dalle infezioni opportunistiche.

### Riassunto

**Obiettivo.** Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità di una nuova preparazione in gel nel trattamento delle ulcere cutanee di difficile guarigione.

**Metodi.** Dal giugno al dicembre 2003 sono stati arruolati 8 pazienti (2 di sesso maschile e 6 di sesso femminile, età media 61 anni, range 39-79 anni) affetti da ulcere degli arti inferiori di difficile guarigione: 3 di natura venosa, 2 post-chirurgiche, 1 di natura traumatica, 1 in corso di sclerosi sistemica progressiva, 1 da pressione. Il prodotto testato era composto da un idrogel amorfo contenente polimeri alginati al 5% ed un complesso enzimatico antibatterico (glucosidasi e lattosio-perossidasi). I pazienti sono stati trattati mediante monoapplicazione giornaliera del gel seguita da medicazione secondaria non aderente per 3 mesi.

**Risultati.** Al termine dello studio si è osservata la risoluzione completa in 5 casi ed un miglioramento >50% in 3 casi. I tempi di risposta sono stati variabili da 20 giorni a 3 mesi, con riduzione della sintomatologia dolorosa, ottima compliance da parte dei pazienti ed assenza di effetti collaterali. I vantaggi da noi osservati con l'utilizzo del gel sono consistiti nella capacità di mantenimento di un ambiente umido, pur in presenza di elevate capacità adsorbenti, nell'attività antibatterica, nell'adattabilità della medicazione alla superficie dell'ulcera, nella riduzione della sintomatologia dolorosa, nella facilità di utilizzo della preparazione in gel.

**Conclusioni.** In conclusione i risultati del nostro studio, sebbene preliminari, indicano come il prodotto testato sia ben tollerato ed in grado di stimolare i naturali processi che portano alla guarigione delle ferite e di proteggere le lesioni dalle infezioni opportunistiche.

**PAROLE CHIAVE:** Ulcere - Arti inferiori - Idrogel - Alginati.