(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 376 865**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07788039 .1**
(96) Fecha de presentación: **30.07.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2046310**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

(54) Título: **Tratamiento y prevención de la cicatrización excesiva**

(30) Prioridad:
31.07.2006 EP 06291239
31.07.2006 US 834163 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.03.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

(73) Titular/es:
Besins Healthcare Luxembourg SARL
67 boulevard Grande-Duchesse Charlotte
1331 Luxembourg, LU

(72) Inventor/es:
MASINI-ETEVE, Valérie;
LENESTOUR, Elisabeth y
BUA, Jay

(74) Agente/Representante:
Veiga Serrano, Mikel

ES 2 376 865 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Tratamiento y prevención de la cicatrización excesiva.

Sector de la técnica

La presente invención se refiere al tratamiento y la prevención de la cicatrización excesiva, tal como se manifiesta mediante cicatrices queloides e hipertróficas, con una composición que comprende un agente de hidratación y un anestésico según se define en la reivindicación 1.

Las cicatrices queloides o “queloides” son sobrecrecimientos de tejido fibroso denso que resulta de variaciones en la cicatrización normal de una herida. El tejido fibroso denso de un queloide se extiende más allá de los límites de la herida original, y habitualmente no experimenta regresión espontáneamente. Por tanto, la cicatrización queloide es desproporcionada con relación a la gravedad de la herida que la provoca.

Asimismo, las cicatrices hipertróficas son sobrecrecimientos de tejido fibroso denso que resultan de la cicatrización anómala de una herida. A diferencia de los queloides, las cicatrices hipertróficas no se extienden más allá de los límites originales de una herida. También a diferencia de los queloides, las cicatrices hipertróficas normalmente alcanzan un determinado tamaño y luego se estabilizan o experimentan regresión.

El proceso de cicatrización normal de una herida se extiende a lo largo de un periodo de uno a dos años, y conceptualmente consiste en tres fases diferenciadas. La primera fase, la fase inflamatoria, es intensamente degradativa. Comienza inmediatamente después de la lesión y proporciona medios para eliminar los tejidos dañados y la materia extraña de la herida. Unos cuantos días después de la lesión, comienza la segunda fase, la fase de proliferación y síntesis de la matriz. Durante esta fase, fibroblastos de tejidos circundantes se mueven hacia la herida y proliferan. Los fibroblastos producen activamente colágeno, que secretan en la matriz extracelular. El colágeno recién sintetizado forma fibrillas reticuladas, que proporcionan integridad estructural a la herida. Después de varias semanas, comienza la fase final, la fase de remodelación. Durante la fase de remodelación, las fibrillas de colágeno, que anteriormente estaban orientadas aleatoriamente, se alinean en la dirección de la tensión mecánica, proporcionando resistencia mecánica adicional a la herida. Tras la finalización de todo el proceso, la piel recupera sus funciones de barrera física y química.

A las seis a ocho semanas en el proceso de la cicatrización normal de una herida, los procesos anabólicos y catabólicos alcanzan un equilibrio. En este momento, la resistencia de la herida es de aproximadamente el 30-40% la de la piel sana, y las cicatrices son normalmente hiperémicas y están engrosadas. A lo largo de varios de los siguientes meses, los procesos anabólicos y catabólicos se terminan, y la reticulación progresiva de las fibras de colágeno mejora la resistencia a la tracción de la herida. Además, disminuyen la hiperemia y el grosor hasta que se desarrolla una cicatriz plana, blanca, madura y plegable.

La cicatrización excesiva resulta de un desequilibrio en los procesos anabólicos y catabólicos de la cicatrización de una herida. En la formación de una cicatriz excesiva, se produce más colágeno del que se degrada. Como resultado, la cicatriz crece más de lo requerido para la cicatrización de una herida, con una sobreproducción de células, colágeno y proteoglicano. Los queloides crecen en todas las direcciones, quedan elevados sobre la piel y permanecen hiperémicos. Se entienden escasamente los mecanismos exactos de la cicatrización excesiva, pero se cree que subyacen mecanismos comunes en la formación tanto de queloides como de cicatrices hipertróficas. Las pruebas sugieren que el aumento de la expresión del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF-$\beta 1$) desempeña un papel en la cicatrización excesiva. TGF-$\beta 1$ promueve la producción de matriz extracelular, y se produce a niveles elevados por los fibroblastos de los queloides.

Estado de la técnica

Los queloides y las cicatrices hipertróficas presentan principalmente un problema cosmético pero pueden provocar contracturas, que pueden dar como resultado una pérdida de función si recubren una articulación. Adicionalmente, las cicatrices excesivas pueden ser dolorosas, pruríticas, portar una pigmentación diferente a la de la piel circundante y producir una sensación de quemazón. Una vez que se producen las lesiones queloides, tienden a continuar creciendo durante semanas a meses, incluso durante años. El crecimiento habitualmente progresa lentamente, pero ocasionalmente los queloides aumentan de tamaño rápidamente, incluso triplicando su tamaño en el plazo de meses. Tal como se indicó anteriormente, las cicatrices hipertróficas tienden a estabilizarse y experimentar regresión con el tiempo. Esta regresión puede ser bastante lenta, sin embargo, y a menudo es incompleta.

El tratamiento de los queloides y las cicatrices hipertróficas sigue siendo un problema clínico importante no resuelto. Aunque se han usado muchas formas de tratamiento, ninguna ha demostrado ser fiable de manera sistemática. Las formas de tratamiento actuales incluyen el uso de apósitos oclusivos, terapia de compresión, inyecciones intralesionales de corticosteroides, radioterapia y cirugía. Las terapias experimentales para queloides usan antagonistas de calcio, antihistamínicos, interferones alfa y gamma, retinoides tópicos y fármacos antialérgicos, pero es discutible si estas terapias experimentales son eficaces. Los estudios de las mismas se caracterizan en gran

parte por escasos criterios de respuesta objetivos, mecanismos de acción desconocidos y falta de un seguimiento adecuado de los pacientes.

Los apósitos oclusivos, tales como láminas de gel de silicona, y dispositivos de presión son formas de tratamiento impredecibles, ya que un gran porcentaje de los pacientes tratados mediante estos medios muestra poca o ninguna mejora. Adicionalmente, el cumplimiento con estas formas de tratamiento puede ser poco práctico. Por ejemplo, puede ser necesario llevar puestos los apósitos y los dispositivos de presión 24 horas al día durante hasta 12 meses. Para una cicatriz en una ubicación visible o sensible, esto simplemente puede no ser posible.

Los corticosteroides intralesionales han sido el pilar del tratamiento de queloides. Los corticosteroides reducen la cicatrización excesiva reduciendo la síntesis de colágeno, alterando la síntesis de glucosaminoglicanos, y reduciendo la producción de mediadores inflamatorios y la proliferación de fibroblastos durante la cicatrización de una herida. Sin embargo, aproximadamente la mitad de todos los queloides no responden a los corticosteroides, y aproximadamente la mitad de las cicatrices que se resuelven por completo mediante el tratamiento con corticosteroides vuelven a aparecer. Adicionalmente, las inyecciones de corticosteroides pueden producir varias complicaciones, incluyendo atrofia, formación de telangiectasias y despigmentación de la piel.

La radioterapia puede ser el único tratamiento eficaz de manera predecible para los queloides que está disponible actualmente. Tiene el potencial de provocar cáncer, sin embargo, y por este motivo no se recomienda o acepta generalmente como tratamiento para los queloides. Además, aproximadamente el 20 por ciento de los queloides tratados mediante radioterapia sola vuelven a aparecer en el plazo de un año.

Las intervenciones quirúrgicas, incluyendo escisión, criocirugía y terapia con láser, pueden eliminar eficazmente tejido queloide, y actualmente son el tratamiento de elección para las cicatrices hipertróficas. Sin embargo, estas técnicas a menudo provocan traumatismo del tejido que da como resultado cicatrices hipertróficas o queloides adicionales. En efecto, los queloides vuelven a aparecer en bastante más de la mitad de los pacientes tratados mediante escisión quirúrgica, criocirugía y terapia con láser. Adicionalmente, estos procedimientos pueden provocar dolor y presentan un riesgo de infección. La criocirugía también provoca despigmentación de la piel en algunos pacientes.

Una terapia propuesta para las cicatrices excesivas conlleva la administración de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, tales como tamoxifeno y sus derivados. *In vitro*, el tamoxifeno inhibe la proliferación de fibroblastos de los queloides y disminuye la producción de colágeno. Aparentemente, el tamoxifeno efectúa esta inhibición mediante regulación por disminución de la expresión de TGF-β1, que promueve la formación de colágeno. De modo similar, la publicación de patente estadounidense n.º 2005/0032910 describe el tratamiento de la cicatrización excesiva con 4-hidroxitamoxifeno formulado en un gel hidroalcohólico. Tales tratamientos, sin embargo, no se han adoptado ampliamente.

Por tanto, a pesar de la amplia selección de tratamientos disponibles, no hay medios ampliamente aceptados y eficaces de manera predecible para prevenir o tratar las cicatrices excesivas. Por consiguiente, un enfoque eficaz para reducir cicatrices queloides e hipertróficas ofrecería un beneficio significativo.

Objeto de la invención

Esta invención proporciona un método para tratar la cicatrización excesiva, ilustrada por las cicatrices queloides y las cicatrices hipertróficas. El método comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un agente de hidratación y un anestésico durante un periodo de tiempo suficiente para minimizar la cicatriz o los síntomas de la cicatriz. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas para tratar la cicatrización excesiva. Una composición farmacéutica de la invención no contiene un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE), hormona o principio activo corticosteroide. En determinadas realizaciones, los principios activos consisten únicamente en un agente de hidratación y un anestésico. El enfoque de tratamiento de la invención ofrece varias ventajas con respecto a otros tratamientos para cicatrices, incluyendo (1) pocos efectos secundarios sistémicos, (2) un mejor perfil de seguridad y (3) un fácil cumplimiento del paciente.

Al llevar a cabo el método de la invención, pueden administrarse las composiciones mediante cualquier medio que suministre los principios activos al tejido cicatricial *in vivo*. La administración se realiza localmente, mediante administración tópica en el sitio de una cicatriz.

La metodología de la invención puede llevarse a cabo como la única forma de terapia o puede combinarse con otras formas de terapia.

Una amplia gama de formulaciones tópicas son adecuadas para llevar a cabo la invención. En tales formulaciones, el agente de hidratación puede ser un emoliente, un agente gelificante, un humectante o una combinación de los mismos. El anestésico puede ser cualquier anestésico tópico, tal como un alcohol. La formulación tópica de la presente invención es un gel hidroalcohólico que comprende:

a) del 0,5% al 2,0% en peso de miristato de isopropilo,

b) del 60% al 75% en peso de alcohol absoluto,

c) del 25% al 40% en peso de vehículo acuoso,

d) del 0,5 al 5,0% en peso de agente gelificante,

en la que el porcentaje de componentes son en peso con respecto al peso de la composición.

Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores han descubierto que, administrando una composición farmacéutica que comprende un agente de hidratación y un anestésico, pueden tratarse las cicatrices excesivas con pocos efectos secundarios, si los hubiera. Las composiciones farmacéuticas no contienen un MSRE, hormona o principio activo corticosteroide. En efecto, en determinadas realizaciones, los únicos principios activos en las composiciones farmacéuticas son un agente de hidratación y un anestésico. Por consiguiente, el enfoque de la invención proporciona un perfil de seguridad superior y un cumplimiento del paciente más fácil en comparación con otros métodos de tratamiento.

Según la presente invención, las expresiones “cicatriz excesiva” y “cicatrización excesiva” connotan un sobrecrecimiento de tejido fibroso denso, que resulta de la cicatrización anómala de una herida. Las cicatrices excesivas han crecido más de lo necesario para la cicatrización normal de una herida, y se caracterizan por la sobreproducción de células, colágeno y/o proteoglicano.

“Cicatrices queloides” son cicatrices excesivas en las que el tejido fibroso denso se extiende más allá de los límites de la herida o incisión original, y habitualmente no experimentan regresión espontáneamente. Determinar si una cicatriz es un queloide puede ser un reto, debido a que los queloides a menudo se asemejan superficialmente a otras cicatrices hipertróficas. Aún así, los queloides tienen características histológicas distintivas. Una de tales características es el nódulo de colágeno, que contiene una alta densidad de fibroblastos y fibrillas de colágeno unidireccionales en una orientación altamente organizada y diferenciada. Adicionalmente, los queloides tienen una rica vasculatura, una alta densidad de células mesenquimatosas y una capa engrosada de células epidérmicas.

La genética y el color de la piel, que se correlacionan con la formación de queloides, también pueden ayudar a una determinación de si una cicatriz es un queloide. Hasta el 16% de los africanos de raza negra tienen queloides, mientras que los polinesios, chinos, indios y malayos tienen menos. Las personas de raza blanca y los albinos son los que menos tienen. Los pacientes con cicatrices queloides tienden a tener un fuerte historial familiar asociado; se han notificado modos de transmisión tanto autosómico dominante como autosómico recesivo.

“Cicatrices hipertróficas” son cicatrices excesivas en las que el tejido fibroso denso no se extiende más allá de los límites de la herida o incisión original. Tienden a ser más anchas de lo necesario para que se produzca la cicatrización normal de una herida. Histológicamente, las cicatrices hipertróficas tienen fibras de colágeno más organizadas que los queloides y escasa matriz mucoide. Las lesiones hipertróficas se caracterizan por haces de tejido distribuidos aleatoriamente que consisten en células y matriz extracelular orientadas uniaxialmente.

Según la presente invención, un “tratamiento” de una cicatriz excesiva se refiere a una reducción en las características definitorias o síntomas de la cicatriz. El tratamiento puede ser una reducción en el tamaño de una cicatriz, según se mide mediante la longitud, anchura o grosor de la cicatriz. El tratamiento también puede ser una reducción en el dolor asociado con la cicatriz o una reducción en el picor asociado con la cicatriz. El tratamiento también puede ser una normalización de la pigmentación en la cicatriz, un aumento de la plegabilidad en la cicatriz o una disminución en la vascularidad dentro de la cicatriz (que puede evidenciarse por un cambio de color de púrpura a rojo o rosado dentro de la cicatriz). La mejora en uno cualquiera de estos factores se considera un tratamiento satisfactorio.

“Agentes de hidratación” son sustancias que conservan o aumentan el contenido en humedad de la piel. Estudios han mostrado que se evapora agua de las cicatrices excesivas (por ejemplo, cicatrices hipertróficas y queloides) aproximadamente cuatro veces más rápido que de las cicatrices normales y la piel. Los presentes inventores han descubierto que poner freno a esa pérdida de agua contribuye al tratamiento de las cicatrices excesivas y los síntomas de la cicatrización excesiva. Los agentes de hidratación útiles en la invención incluyen emolientes, agentes gelificantes y humectantes. Puede usarse una combinación de agentes de hidratación en la invención.

“Emolientes” son sustancias que suavizan la piel. Debido a sus propiedades oclusivas, muchos emolientes mejoran la hidratación de la piel. Los emolientes se conocen bien en la técnica, e incluyen aceite mineral, vaselina, polideceno, isohexadecano, ácidos grasos y alcoholes que tienen desde 10 hasta 30 átomos de carbono; alcoholes y ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y eurícico; ésteres de triglicéridos, aceite de ricino, manteca de cacao, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de jojoba, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, escualeno, aceite de Kukui, aceite de soja, ésteres de acetoglicéridos, glicéridos etoxilados, monostearato de glicerilo etoxilado, ésteres de alquilo de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono, laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo,

estearato de decilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, lactato de acetilo; ésteres de alquenilo de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono, miristato de oleílo, estearato de oleílo, oleato de oleílo, ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados, ésteres de alcoholes polihidroxilados, mono y di-ésteres de ácidos grasos de etilenglicol, mono y di-ésteres de ácidos grasos de dietilenglicol, polietilenglicol, ésteres de ceras, cera de abejas, blanco de ballena, miristato de miristilo, estearato de estearilo, aceites de silicona, dimeticonas, ciclometiconas. Se prefieren emolientes que sean líquidos a temperatura ambiente. Un emoliente particularmente preferido para los fines de la presente invención es miristato de isopropilo.

"Agentes gelificantes" son sustancias que aumentan la viscosidad de una formulación líquida. Los agentes gelificantes también se conocen bien en la técnica. Los agentes gelificantes preferidos incluyen polímeros de poli(ácido acrílico), carbómeros, derivados de celulosa, poloxámeros y poloxaminas. Más particularmente, agentes gelificantes preferidos son quitosanos, dextranos, pectinas, gomas naturales y derivados de celulosa tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), y similares. Un agente gelificante altamente preferido es la hidroxipropilcelulosa. También puede usarse una combinación de agentes gelificantes en la invención.

"Humectantes" son sustancias higroscópicas que absorben agua del aire. Los humectantes preferidos incluyen glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, sorbitol, maltitol, polioles poliméricos, polidextrosa, quilay, ácido láctico, urea. El ácido láctico y la urea son componentes naturales que hidratan, suavizan y acondicionan la piel. También puede usarse una combinación de humectantes en la invención.

"Anestésicos" son sustancias que reducen reversiblemente la función neuronal para producir una pérdida en la capacidad para percibir dolor y/u otras sensaciones. Los anestésicos locales tienen este efecto en zonas específicas del cuerpo o a lo largo de rutas neuronales específicas. Para la presente invención, se prefieren anestésicos tópicos. Éstos adormecen la superficie de una parte del cuerpo. Anestésicos tópicos preferidos son alcoholes, benzocaína, alcohol bencílico, mentol, butambeno, dibucaína, lidocaína, pramoxina y tetracaína. Se prefieren enormemente los alcoholes, especialmente los alcoholes de cadena hidrocarbonada inferiores (C1-C7, preferiblemente C1-C4). Entre ésos, los más preferidos son etanol e isopropanol. Además de sus propiedades anestésicas, los alcoholes proporcionan un efecto de enfriamiento que puede reducir las sensaciones de quemazón provocadas por las cicatrices excesivas.

Para la administración tópica, una composición usada en la invención puede ser una pomada, crema, gel, emulsión (loción), polvo, aceite o formulación similar. Para este fin, una formulación dentro de la invención puede comprender aditivos excipientes habituales.

Las composiciones de la invención son preferiblemente geles hidroalcohólicos. El componente alcohólico usado en tales geles tiene preferiblemente un bajo punto de ebullición, preferiblemente inferior a 100ºC a presión atmosférica, para permitir una rápida evaporación en contacto con la cicatriz. Componentes alcohólicos preferidos son etanol e isopropanol. La cantidad de alcohol absoluto en una formulación según la invención oscila entre el 60% y aproximadamente el 75% en peso. Por tanto, la cantidad de alcohol absoluto en una formulación de gel puede ser de aproximadamente el 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% o el 75% en peso, basado en el peso total de la composición.

El componente acuoso usado en tales geles solubiliza cualquier molécula hidrófila en una formulación de la invención, y también promueve la hidratación de la piel. Un componente acuoso también puede regular el pH, preferiblemente en el intervalo de 4 a 12, más preferiblemente en el intervalo de 6 a 11, incluso más preferiblemente en el intervalo de 8 a 10, y lo más preferiblemente a 9.

Los componentes acuosos incluyen disoluciones tampón básicas y alcalinizantes, incluyendo disoluciones tamponadas con fosfato (por ejemplo, fosfato de sodio dibásico o monobásico), disoluciones tamponadas con citrato (por ejemplo, citrato de sodio o citrato de potasio) y agua purificada simplemente. Se prefiere el tampón fosfato según la invención. La cantidad de un componente acuoso oscila entre el 25% y el 40%. Por tanto, la cantidad de un componente acuoso puede ser del 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% o el 40% en peso, basado en el peso total de la composición. En formulaciones que contienen un componente acuoso, la cantidad de vehículo de alcohol absoluto en una formulación es preferiblemente de desde el 60% hasta el 75%.

La cantidad de agente de hidratación y anestésico en los geles hidroalcohólicos de la invención variará, dependiendo del agente de hidratación y anestésico particulares. La determinación de cantidades farmacéuticamente aceptables para estos componentes está muy dentro del nivel de experiencia habitual. La cantidad de miristato de isopropilo oscila entre 0,5 y 2,0 gramos por 100 gramos de gel. En tales realizaciones, el miristato de isopropilo puede constituir el 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9% o el 2,0% en peso de la composición total.

Los geles hidroalcohólicos comprenden uno o más agentes gelificantes para aumentar la viscosidad de una formulación y/o para funcionar como agente de solubilización. Dependiendo de la naturaleza del agente gelificante,

constituye el 0,5% y el 5% en peso de la formulación. Por tanto, la cantidad de un agente gelificante puede ser del 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5% o el 5,0% en peso, basado en el peso total de la composición.

Cuando una formulación comprende un agente gelificante, en particular un polímero acrílico no neutralizado previamente, también puede comprender ventajosamente un agente de neutralización. La razón de agente de neutralización/agente gelificante está preferiblemente entre 10:1 y 0,1:1, más preferiblemente entre 7:1 y 0,5:1, y todavía más preferiblemente entre 4:1 y 1:1. Por tanto, la razón de agente de neutralización/agente gelificante puede ser de 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 ó 0,5:1. Un agente de neutralización debe formar, en presencia del polímero, sales solubles. Un agente de neutralización también debe permitir un hinchamiento óptimo de las cadenas poliméricas durante la neutralización de las cargas y la formación de sales poliméricas. Los agentes de neutralización útiles incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, arginina, aminometilpropanol, trolamina y trometamina. Los expertos en la técnica seleccionarán un agente de neutralización según el tipo de agente gelificante empleado en una formulación. Cuando se usan derivados de celulosa como agentes gelificantes, sin embargo, no se requieren agentes de neutralización.

El gel hidroalcohólico comprende:

a) del 0,5 al 2% en peso de miristato de isopropilo,

b) del 60% al 75% en peso de alcohol absoluto,

c) del 25% al 40% en peso de componente acuoso, y

d) del 0,5 al 5% en peso de agente gelificante,

en el que el porcentaje de componentes son en peso con respecto al peso de dicha composición. Por tanto, el miristato de isopropilo puede constituir el 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9% o el 2,0% en peso del gel hidroalcohólico. En realizaciones sumamente preferidas, alcohol etílico o isopropanol es el componente alcohólico; polímero de poli(ácido acrílico), hidroxipropilcelulosa u otro derivado de celulosa es el agente gelificante; y una disolución tamponada con fosfato es el componente acuoso.

Tal como se indicó anteriormente, las composiciones de la invención no contienen un MSRE, hormona o principio activo corticosteroide. Los MSRE constituyen una clase de compuestos que actúan sobre los receptores de estrógenos y ejercen diversos efectos, dependiendo de su metabolismo y del tejido. Es decir, los MSRE estimulan o inhiben selectivamente la acción de tipo estrogénico en los tejidos. Los miembros de la clase de MSRE incluyen tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, clomifeno, toremifeno, bazedoxifeno, lasofoxifeno, tibolona, droloxifeno, idoxifeno, ormeloxifeno, arzoxifeno, ospemifeno, nafoxideno, trioxifeno, profármacos de los mismos, y metabolitos activos de los mismos; y anticuerpos que se unen a estrógenos o los receptores de estrógenos.

Hormonas, tal como se usa en el presente documento, se refiere a hormonas esteroideas. Las hormonas esteroideas son compuestos orgánicos liposolubles basados en una estructura de 17 átomos de carbono dispuestos en cuatro anillos. Pueden agruparse en cinco grupos basándose en los receptores a los que se unen: glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos y progestágenos.

Los glucocorticoides, o corticosteroides, se unen con el receptor de cortisol. El cortisol, también conocido como hidrocortisona, es el glucocorticoide prototípico. Otros glucocorticoides son acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona (DOCA) y aldosterona.

Los mineralocorticoides se unen al receptor de mineralocorticoide citosólico. La aldosterona es un ejemplo principal. Un mineralocorticoide sintético a modo de ejemplo es fludrocortisona.

Los andrógenos se unen a los receptores de andrógenos. El andrógeno principal es la testosterona. Otros son deshidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deshidropiandrosterona (DHEA-S), androstenodiona, androstanodiol, androsterona y dihidrotestosterona (DHT). Existen varios andrógenos sintéticos, incluyendo oxandrolona y decadurabolina.

Los estrógenos se unen a los receptores de estrógenos. Los ejemplos principales incluyen estradiol, estriol y estrona. El dietilstilbestrol es un ejemplo sintético.

Los progestágenos se unen al receptor de progesterona. La progesterona es el ejemplo principal. Otros incluyen acetato de ciproterona, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de clormadinona, megestrol, promegestona, noretisterona, acetato de noretindrona, (levo)norgestrel, linestrenol, desogestrel, drospirenona, diacetato de etinodiol, norelgestromina, norgestimato, gestodeno y tibolona.

En determinadas realizaciones, la composición consiste en un vehículo acuoso y uno o más agentes de hidratación, uno o más anestésicos, y, opcionalmente, uno o más agentes de neutralización. En otras realizaciones, la composición consiste esencialmente en un vehículo acuoso y uno o más agentes de hidratación, uno o más

anestésicos, y, opcionalmente, uno o más agentes de neutralización. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “consiste esencialmente en” significa que la composición no incluye ningún componente adicional que afectaría materialmente a las características básicas y novedosas de las composiciones”, tal como un MSRE, hormona o principio activo corticosteroide. Las composiciones que consisten esencialmente en un vehículo acuoso y uno o más agentes de hidratación, uno o más anestésicos, y, opcionalmente, uno o más agentes de neutralización, pueden incluir aditivos excipientes inactivos que son habituales en preparaciones farmacéuticas tópicas y/o inyectables.

Según la presente invención, una composición farmacéutica puede administrarse tópicamente en cualquier forma farmacéutica y mediante cualquier sistema que suministre los principios activos a una cicatriz *in vivo*. La composición se aplica tópicamente a la superficie de una cicatriz. El método de administración óptimo para tratar la cicatrización dependerá de la ubicación de la cicatriz y el grado de cicatrización.

La determinación de un programa de administración y dosificación están dentro de la experiencia habitual de la técnica. En general, pueden definirse programas de administración y dosificación adecuados mediante pruebas de rutina con el fin de obtener un tratamiento óptimo de las cicatrices, a la vez que se minimiza cualquier posible efecto secundario. Además, los programas de administración y dosificación pueden optimizarse usando un sistema de modelado farmacocinético/farmacodinámico. Por ejemplo, pueden elegirse uno o más regímenes de dosificación y puede usarse un modelo farmacocinético/farmacodinámico para determinar el perfil farmacocinético/ farmacodinámico de uno o más regímenes de dosificación. A continuación, puede seleccionarse uno de los regímenes de dosificación para la administración que logre la respuesta farmacocinética/farmacodinámica deseada basándose en el perfil farmacocinético/farmacodinámico particular.

Específicamente, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al menos una vez a la semana y preferiblemente al menos una vez al día durante el transcurso de varias semanas a varios meses. En una realización, las composiciones se administran al menos una vez a la semana o al menos una vez al día a lo largo de uno a seis meses. El uso prolongado de las composiciones es posible debido al excelente perfil de seguridad.

Más específicamente, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al menos una vez al día durante aproximadamente 2 semanas, al menos una vez al día durante aproximadamente 3 semanas, al menos una vez al día durante aproximadamente 4 semanas, al menos una vez al día durante aproximadamente 5 semanas, al menos una vez al día durante aproximadamente 6 semanas, al menos una vez al día durante aproximadamente 7 semanas, al menos una vez al día durante aproximadamente 2 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 3 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 4 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 5 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 6 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 7 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 8 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 9 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 10 meses, al menos una vez al día durante aproximadamente 11 meses, o al menos una vez al día durante aproximadamente un año o más.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse aproximadamente una vez al día, aproximadamente dos veces al día, aproximadamente tres veces al día, aproximadamente una vez cada 2 días, aproximadamente una vez cada 3 días, aproximadamente una vez cada 4 días, aproximadamente una vez cada 5 días, aproximadamente una vez cada 6 días o aproximadamente una vez cada 7 días durante los periodos expuestos anteriormente.

Se contempla que la presente invención puede combinarse con otras terapias para queloides. Según la presente invención, por tanto, el método de tratamiento descrito puede estar acompañado por el uso de apósitos oclusivos, terapia de compresión, inyecciones intralesionales de corticosteroides, radioterapia y cirugía, incluyendo crioterapia y terapia con láser.

La referencia al siguiente ejemplo ilustrativo ayudará a proporcionar una comprensión más completa de la invención.

Ejemplo 1: Tratamiento clínico de queloides con un gel hidroalcohólico.

Este ejemplo demuestra que un gel hidroalcohólico que contiene un agente de hidratación y un anestésico, sin 4-hidroxitamoxifeno u otro principio activo, reduce los síntomas de cicatrices queloides.

Se realizó un estudio de seis meses con 62 mujeres que tenían cicatrices queloides. Los criterios de selección para el estudio requerían que los participantes tuvieran más de 18 años de edad y presentaran una cicatriz queloide sintomática según se evaluó mediante un nivel mínimo de 40 mm en la escala analógica visual para dolor/molestias y/o picor. Ninguna de las cicatrices se había tratado con ningún otro agente, incluyendo esteroides, radiación externa o láminas de silicona en el plazo de los tres meses anteriores. Tal como se indicó previamente, las cicatrices queloides generalmente no experimentan regresión espontáneamente.

Se aleatorizaron los participantes en dos grupos. En un primer grupo, 32 mujeres se aplicaron 0,5 ml de gel hidroalcohólico en su cicatriz queloide dos veces al día durante seis meses. El gel hidroalcohólico contenía el 1% de miristato de isopropilo, el 1,5% de hidroxipropilcelulosa, el 70,9% de etanol (alcohol al 96% v/v) y el 26,5% de

solución tamponada con fosfato. En el segundo grupo, 30 mujeres se aplicaron 0,5 ml de un gel hidroalcohólico casi idéntico, que contenía un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE), a su cicatriz queloide dos veces al día durante seis meses. La única diferencia entre las dos composiciones de gel era la presencia o ausencia del 0,05% de MSRE. Ambos geles eran transparentes, inodoros, y se secaron en el plazo de dos minutos desde su extensión sobre las cicatrices. Se dispensaron utilizando un envase con una bomba de vacío dosificadora.

Se realizó el estudio en un centro hospitalario especializado por dermatólogos. Se realizaron visitas de seguimiento con los participantes en los meses 1, 3 y 6. El cumplimiento con la aplicación del gel en la totalidad del estudio fue del 98% para ambos grupos.

Los resultados del estudio (ambos grupos de tratamiento) fueron los siguientes:

(a) la tasa de respuesta, definida como tener una disminución mayor al 10% en el dolor/molestias fue del 65% al final del mes 1, alcanzó el 68% en el mes 2-5, y el 66% en el mes 6.

(b) la tasa de respuesta, como tener una disminución mayor al 10% en el picor fue del 59% al final del mes 1, alcanzó el 72% en el mes 2, el 78% en el mes 3 y el 4,62% en el mes 5, y el 69% en el mes 6.

(c) el cambio global en el dolor/molestias (medido mediante escalas analógicas visuales (EAV)) fue una disminución desde una media en el nivel inicial de 59±25 a 37±28 en el mes 1, y 32±32 en el mes 6.

(d) el cambio global en el picor en la EAV fue una disminución desde una media en el nivel inicial de 69±22 a 45±31 en el mes 1, y 35±31 en el mes 6.

Se confirmaron estos resultados mediante las impresiones clínicas globales del médico y el sujeto:

(a) El tanto por ciento de la población del estudio que notó una mejora grande o muy grande fue del 29% en el mes 3 y el 39% en el mes 6.

(b) El médico evaluó una mejora tan grande o más grande en el 32% de los pacientes en el mes 3 y el 35% en el mes 6.

(c) La seguridad y tolerancia de la aplicación tópica del gel fue excelente.

Se generaron datos de eficacia para dos poblaciones de análisis. La población de análisis principal era una población con intención de tratar (ITT), que incluía todos los sujetos aleatorizados a los dos grupos descritos anteriormente a los que se les realizó al menos una medición de eficacia del tratamiento. Una población de análisis secundario era una población por protocolo, que incluía todos los sujetos que observaron el protocolo (a) participando en el estudio hasta al menos el mes 4, (b) realizándoseles al menos una evaluación de eficacia válida tras el mes 4, (c) no teniendo una violación grave de los requisitos del protocolo, y (d) cumpliendo con la aplicación del gel hidroalcohólico. El análisis de los datos mostró los siguientes resultados:

(a) ambas poblaciones ITT y por protocolo experimentaron mejoras estadísticamente significativas en el dolor/molestias ($p < 0,001$) con respecto al nivel inicial en los meses 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

b) ambas poblaciones ITT y por protocolo experimentaron mejoras estadísticamente significativas en el picor ($p < 0,001$) con respecto al nivel inicial en los meses 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

(c) ambas poblaciones ITT y por protocolo experimentaron mejoras estadísticamente significativas en la pigmentación, plegabilidad y altura con respecto al nivel inicial en los meses 3 y 6. Ambas poblaciones también experimentan mejoras estadísticamente significativas en la vascularidad en el mes 6.

Las siguientes tablas proporcionan detalles de los análisis estadísticos para el grupo de tratamiento con gel hidroalcohólico (sin MSRE).

La tabla 1.1 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en el dolor/molestias dentro de la población ITT.

Tabla 1.1

Puntuación de EAV de dolor/molestias - Población ITT						
Gel hidroalcohólico N = 32						
Visita	N	Media	Mediana	D.E.	Intervalo	Valor de p
Puntuación de EAV* (mm)						

Valor inicial	32	59,0	56,5	25,6	(1,0, 100,0)	
Mes 1 Cambio de valor**	32 32	37,0 -21,9	39,0 -20,5	28,2 32,7	(0,0, 99,0) (-95,0, 64,0)	<0,001
Mes 2 Cambio de valor**	32 32	36,5 -22,4	34,5 -26,0	29,3 27,7	(0,0, 100,0) (-91,0, 24,0)	<0,001
Mes 3 Cambio de valor**	32 32	31,7 -27,3	26,5 -27,0	30,9 32,6	(0,0, 100,0) (-100, 38,0)	<0,001
Mes 4 Cambio de valor**	32 32	33,9 -25,1	26,0 -17,0	28,1 30,1	(0,0, 100,0) (-91,0, 22,0)	<0,001
Mes 5 Cambio de valor**	32 32	33,3 -25,7	26,5 -15,5	30,9 32,6	(0,0, 100,0) (-100, 20,0)	<0,001
Mes 6 Cambio de valor**	32 32	32,0 -27,0	19,0 -25,0	31,6 32,9	(0,0, 99,0) (-91,0, 46,0)	<0,001

* Se obtuvo la clasificación usando EAV de 100 mm, siendo 0='sin dolor/molestias' y 100='peor dolor/molestias imaginables'.

** Cambio = cambio desde el nivel inicial.

El valor de P es a partir de una prueba de la t de datos emparejados.

La tabla 1.2 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en el dolor/molestias dentro de la población por protocolo.

Tabla 1.2

Puntuación de EAV de dolor/molestias - Población por protocolo						
Gel hidroalcohólico N=31						
Visita	N	Media	Mediana	D.E.	Intervalo	Valor de p
Puntuación de EAV* (mm)						
Valor inicial	31	58,3	56,0	25,8	(1,0, 100,0)	
Mes 1 Cambio de valor**	31 31	35,5 -22,8	38,0 -22,0	27,4 32,9	(0,0, 99,0) (-95,0, 64,0)	<0,001
Mes 2 Cambio de valor**	31 31	35,3 -23,0	34,0 -26,0	28,9 28,0	(0,0, 100,0) (-91,0, 24,0)	<0,001
Mes 3 Cambio de valor**	31 31	30,3 -28,1	26,0 -28,0	30,3 32,8	(0,0,100,0) (-100, 38,0)	<0,001
Mes 4 Cambio de valor**	31 31	32,5 -25,8	26,0 -18,0	27,6 30,3	(0,0, 100,0) (0,0, 100,0)	<0,001

					(-91,0, 22,0)	
Mes 5 Cambio de valor**	31 31	32,0 -26,4	26,0 -17,0	30,4 32,9	(0,0, 100,0) (-100, 20,0)	<0,001
Mes 6 Cambio de valor**	31 31	30,6 -27,7	16,0 -25,0	31,1 33,2	(0,0, 99,0) (-91,0, 46,0)	<0,001

* Se obtuvo la clasificación usando EAV de 100 mm, siendo 0='sin dolor/molestias' y 100='peor dolor/molestias imaginables'.

** Cambio = cambio desde el nivel inicial.

El valor de P es a partir de una prueba de la t de datos emparejados.

La tabla 2.1 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en el picor dentro de la población ITT.

Tabla 2.1

Puntuación de EAV de picor - Población ITT						
Gel hidroalcohólico N=32						
Visita	N	Media	Mediana	D.E.	Intervalo	Valor de p
Puntuación de EAV* (mm)						
Valor inicial	32	68,9	75,5	21,7	(1,0,100,0)	
Mes 1 Cambio de valor**	32 32	44,8 -24,1	47,5 -19,5	31,1 31,7	(0,0, 95,0) (-94,0, 21,0)	<0,001
Mes 2 Cambio de valor**	32 32	42,8 -26,2	48,5 -19,5	27,1 29,1	(1,0, 93,0) (-95,0, 19,0)	<0,001
Mes 3 Cambio de valor**	32 32	40,0 -28,9	40,5 -29,5	28,7 36,1	(0,0, 94,0) (-99,0, 88,0)	<0,001
Mes 4 Cambio de valor**	32 32	35,8 -33,1	36,5 -32,0	28,7 30,6	(0,0, 92,0) (-100, 16,0)	<0,001
Mes 5 Cambio de valor**	32 32	39,1 -29,8	37,5 -30,5	30,9 34,4	(0,0, 91,0) (-100, 17,0)	<0,001
Mes 6 Cambio de valor **	32 32	35,3 -33,6	29,3 -35,0	31,2 34,6	(0,0, 92,0) (-100, 32,0)	<0,001

* Se obtuvo la clasificación usando EAV de 100 mm, siendo 0='sin picor' y 100='peor picor imaginable'.

** Cambio = cambio desde el nivel inicial.

El valor de P es a partir de una prueba de la t de datos emparejados.

La tabla 2.2 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en el picor dentro de la población por protocolo.

Tabla 2.2

Puntuación de EAV de picor - Población por protocolo						
Gel hidroalcohólico N=31						
Visita	N	Media	Mediana	D.E.	Intervalo	Valor de p
Puntuación de EAV* (mm)						
Valor inicial	31	68,7	75,0	22,1	(1,0,100,0)	
Mes 1 Cambio de valor**	31 31	43,4 -25,3	45,0 -20,0	30,6 31,5	(0,0, 95,0) (-94,0, 21,0)	<0,001
Mes 2 Cambio de valor**	31 31	41,7 -27,0	48,0 -20,0	26,9 29,2	(1,0, 93,0) (-95,0, 19,0)	<0,001
Mes 3 Cambio de valor**	31 31	38,9 -29,8	40,0 -30,0	28,4 36,3	(0,0, 94,0) (-99,0, 88,0)	<0,001
Mes 4 Cambio de valor**	31 31	34,6 -34,1	36,0 -33,0	28,2 30,5	(0,0, 92,0) (-100, 16,0)	<0,001
Mes 5 Cambio de valor**	31 31	38,0 -30,7	36,0 -31,0	30,7 34,5	(0,0, 91,0) (-100, 17,0)	<0,001
Mes 6 Cambio de valor**	31 31	34,1 -34,6	27,5 -39,0	30,8 34,6	(0,0, 92,0) (-100, 32,0)	<0,001
* Se obtuvo la clasificación usando EAV de 100 mm, siendo 0='sin picor' y 100='peor picor imaginable'. ** Cambio = cambio desde el nivel inicial. El valor de P es a partir de una prueba de la t de datos emparejados.						

La tabla 3.1 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó mejoras estadísticamente significativas en la pigmentación, plegabilidad, altura, vascularidad y puntuación de clasificación de la escala de cicatrices de Vancouver total dentro de la población ITT.

Tabla 3.1

Clasificación en la escala de cicatrices de Vancouver - Población ITT				
		Gel hidroalcohólico		
		Nivel inicial	Mes 3	Mes 6
Pigmentación	0 -Normal	1 (3,1%)	5 (17,9%)	7 (22,6%)
	1 - Hipopigmentada	2 (6,3%)	1 (3,6%)	1 (3,2%)
	2 - Mixta	17 (53,1%)	17 (60,7%)	15 (48,4%)
	3 - Hiperpigmentada	12 (37,5%)	5 (17,9%)	8 (25,8%)

	Puntuación			
	N	32	28	31
	Media	2,3	1,8	1,8
	Mediana	2,0	2,0	2,0
	D.E.	0,7	1,0	1,1
	Intervalo	(0, 3)	(0,3)	(0,3)
	Valor de p*		0,013	0,033
Plegabilidad	0 - Normal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,5%)
	1 - Flexible	2 (6,3%)	12 (42,9%)	12 (38,7%)
	2 - Elástica	9 (28,1%)	11 (39,3%)	9 (29,0%)
	3 - Firme	15 (46,9%)	5 (17,9%)	3 (9,7%)
	4 - Adherente	5 (15,6%)	0 (0,0%)	4 (12,9%)
	5 - Contractura	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
	Puntuación			
	N	32	28	31
	Media	2,8	1,8	1,9
	Mediana	3,0	2,0	2,0
	D.E.	0,9	0,8	1,3
	Intervalo	(1,5)	(1,3)	(0,5)
	Valor de p*		<0,001	<0,001
Altura	0 - Plana	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)
	1 - <2mm	6 (18,8%)	10 (35,7%)	12 (38,7%)
	2 - 2-5mm	20 (62,5%)	11 (39,3%)	14 (45,2%)
	3 - >5mm	6 (18,8%)	6 (21,4%)	5 (16,1%)
	Puntuación			
	N	32	28	31
	Media	2,0	1,8	1,8
	Mediana	2,0	2,0	2,0
	D.E.	0,6	0,8	0,7
	Intervalo	(1,3)	(0,3)	(1,3)
	Valor de p*		0,043	0,032
Vascularidad	0 - Normal	16 (50,0%)	19 (67,9%)	21 (67,7%)
	1 - Rosada	13 (40,6%)	8 (28,6%)	10 (32,3%)

	2 - Roja	3 (9,4%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)
	3 - Púrpura	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Puntuación			
	N	32	28	31
	Media	0,6	0,4	0,3
	Mediana	0,5	0,0	0,0
	D.E.	0,7	0,6	0,5
	Intervalo	(0,2)	(0,2)	(0,1)
	Valor de p*		0,11	0,009
Puntuación total	N	32	28	31
	Media	7,7	5,7	5,8
	Mediana	8,0	5,0	6,0
	D.E.	1,4	1,7	2,2
	Intervalo	(4,9)	(2,9)	(1,9)
	Valor de p*		<0,001	<0,001
* El valor de p es a partir de una prueba de la t de datos emparejados que compara la puntuación posterior al nivel inicial con la puntuación en el nivel inicial.				

La clasificación en la escala de cicatrices de Vancouver es una herramienta ampliamente usada para documentar un cambio en el aspecto de una cicatriz (Baryza MJ, Baryza GA. (1995) The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. J Burn Care Rehabil. 16(5): 535-8).

La tabla 3.2 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó mejoras estadísticamente significativas en la pigmentación, plegabilidad, altura, vascularidad y puntuación de clasificación de la escala de cicatrices de Vancouver total dentro de la población por protocolo.

Tabla 3.2

Clasificación en la escala de cicatrices de Vancouver - Población por protocolo				
		Gel hidroalcohólico		
		Nivel inicial	Mes 3	Mes 6
Pigmentación	0 -Normal	1 (3,2%)	5 (17,9%)	7 (22,6%)
	1 - Hipopigmentada	2 (6,5%)	1 (3,6%)	1 (3,2%)
	2 - Mixta	16 (51,6%)	17 (60,7%)	15 (48,4%)
	3 - Hiperpigmentada	12 (38,7%)	5 (17,9%)	8 (25,8%)
	Puntuación			
	N	31	28	31
	Media	2,3	1,8	1,8
	Mediana	2,0	2,0	2,0

	D.E.	0,7	1,0	1,1
	Intervalo	(0,3)	(0,3)	(0,3)
	Valor de p*		0,013	0,033
Plegabilidad	0 - Normal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,5%)
	1 - Flexible	2 (6,5%)	12 (42,9%)	12 (38,7%)
	2 - Elástica	9 (29,0%)	11 (39,3%)	9 (29,0%)
	3 - Firme	14 (45,2%)	5 (17,9%)	3 (9,7%)
	4 - Adherente	5 (16,1%)	0 (0,0%)	4 (12,9%)
	5 - Contractura	1 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
	Puntuación			
	N	31	28	31
	Media	2,8	1,8	1,9
	Mediana	3,0	2,0	2,0
	D.E.	0,9	0,8	1,3
	Intervalo	(1,5)	(1,3)	(0,5)
	Valor de p*		<0,001	<0,001
Altura	0 - Plana	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)
	1 - <2mm	6 (19,4%)	10 (35,7%)	12 (38,7%)
	2 - 2-5mm	19 (61,3%)	11 (39,3%)	14 (45,2%)
	3 - >5mm	6 (19,4%)	6 (21,4%)	5 (16,1%)
	Puntuación			
	N	31	28	31
	Media	2,0	1,8	1,8
	Mediana	2,0	2,0	2,0
	D.E.	0,6	0,8	0,7
	Intervalo	(1,3)	(0,3)	(1,3)
	Valor de p*		0,043	0,032
Vascularidad	0 - Normal	16 (51,6%)	19 (67,9%)	21 (67,7%)
	1 - Rosada	12 (38,7%)	8 (28,6%)	10 (32,3%)
	2 – Roja	3 (9,7%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)
	3 - Púrpura	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Puntuación			
	N	31	28 31	

	Media	0,6	0,4	0,3
	Mediana	0,0	0,0	0,0
	D.E.	0,7	0,6	0,5
	Intervalo	(0,2)	(0,2)	(0,1)
	Valor de p*		0,11	0,009
Puntuación total	N	31	28	31
	Media	7,6	5,7	5,8
	Mediana	8,0	5,0	6,0
	D.E.	1,4	1,7	2,2
	Intervalo	(4,9)	(2,9)	(1,9)
	Valor de p*		<0,001	<0,001
* El valor de p es a partir de una prueba de la t de datos emparejados que compara la puntuación posterior al nivel inicial con la puntuación en el nivel inicial.				

La tabla 4.1 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en la impresión de cambio global en la gravedad de la cicatriz queloide dentro de la población ITT.

Tabla 4.1

Impresión de cambio clínico y del sujeto global en la gravedad de la cicatriz queloide - Población ITT						
	Gel hidroalcohólico					
	N	Media	Mediana	D.E.	Intervalo	Valor de p *
Impresión de cambio clínico global						
Mes 3	28	3,0	3,0	1,0	(1,0-5,0)	<0,001
Mes 6	31	2,8	30	1,0	(1,0-5,0)	<0,001
Impresión de cambio global del sujeto						
Mes 3	28	3,0	3,0	1,1	(1,0-5,0)	<0,001
Mes 6	31	2,9	3,0	1,0	(1,0-5,0)	<0,001
Puntuación de CGIC y SGIC: 1=mejora muy grande, 2=mejora grande, 3=mejora mínima, 4=sin cambio, 5= empeoramiento mínimo, 6=empeoramiento grande, 7= empeoramiento muy grande. * El valor de p es a partir de una prueba de la t que compara la puntuación media con una puntuación de 4.						

La tabla 4.2 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en la impresión de cambio global en la gravedad de la cicatriz queloide dentro de la población por protocolo.

Tabla 4.2

La impresión de cambio clínico y del sujeto global en la gravedad de la cicatriz queloide - Población por protocolo	
	Gel hidroalcohólico

	N	Media	Mediana	D.E.	Intervalo	Valor de p*
Impresión de cambio clínico global						
Mes 3	28	3,0	3,0	1,0	(1,0-5,0)	<0,001
Mes 6	31	2,8	3,0	1,0	(1,0-5,0)	<0,001
Impresión de cambio global del sujeto						
Mes 3	28	3,0	3,0	1,1	(1,0-5,0)	<0,001
Mes 6	31	2,9	3,0	1,0	(1,0-5,0)	<0,001
Puntuación de CGIC y SGIC: 1=mejora muy grande, 2=mejora grande, 3=mejora mínima, 4=sin cambio, 5= empeoramiento mínimo, 6=empeoramiento grande, 7= empeoramiento muy grande. * El valor de p es a partir de una prueba de la t que compara la puntuación media con una puntuación de 4.						

La tabla 5.1 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en la estadística descriptiva de cambio clasificado a partir de fotografías dentro de la población ITT.

Tabla 5.1

Estadística descriptiva de cambio desde el nivel inicial hasta el mes 6 en la cicatriz queloide clasificado a partir de fotografías - Población ITT	
	Gel hidroalcohólico N=32
n	31
Media	3,0
D.E.	0,8
Mediana	2,8
Intervalo	(1,6, 4,6)
Valor de p *	< 0,0001
Nota: se usan las puntuaciones promedio de todos los evaluadores para el análisis. Puntuación: 1=mejora muy grande, 2=mejora grande, 3=mejora mínima, 4=sin cambio, 5= empeoramiento mínimo, 6=empeoramiento grande, 7= empeoramiento muy grande * El valor de p es a partir de una prueba de la t de datos emparejados que compara la media con 4.	

La tabla 5.2 muestra que la aplicación del gel hidroalcohólico efectuó una mejora estadísticamente significativa en la estadística descriptiva de cambio clasificado a partir de fotografías dentro de la población por protocolo.

Tabla 5.2

Estadística descriptiva de cambio desde el nivel inicial hasta el mes 6 en la cicatriz queloide clasificado a partir de fotografías - Población por protocolo	
	Gel hidroalcohólico N=31
n	31
Media	3,0

D.E.	0,8
Mediana	2,8
Intervalo	(1,6, 4,6)
Valor de p*	< 0,0001

Nota: se usan las puntuaciones promedio de todos los evaluadores para el análisis.

Puntuación: 1=mejora muy grande, 2=mejora grande, 3=mejora mínima, 4=sin cambio, 5= empeoramiento mínimo, 6=empeoramiento grande, 7= empeoramiento muy grande

* El valor de p es a partir de una prueba de la t de datos emparejados que compara la media con 4.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración tópica en forma de un gel hidroalcohólico caracterizado porque comprende:

a) del 0,5 al 2% en peso de miristato de isopropilo,

b) del 60% al 75% en peso de alcohol absoluto,

c) del 25% al 40% en peso de vehículo acuoso, y

d) del 0,5 al 5% en peso de agente gelificante,

en la que el porcentaje de componentes son en peso con respecto al peso de dicha composición,

no conteniendo dicha composición un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, hormona o principio activo corticosteroide.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado porque contiene principios activos que consisten únicamente en uno o más agentes de hidratación y uno o más anestésicos.

3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque dicho alcohol es alcohol etílico o isopropanol.

4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho agente gelificante es un polímero de poli(ácido acrílico) o un derivado de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa.

5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el vehículo acuoso es disolución tamponada con fosfato.

6. Composición farmacéutica para la administración tópica en forma de un gel hidroalcohólico, caracterizado porque comprende dicha composición un alcohol, miristato de isopropilo y un agente gelificante, en ausencia de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos u hormona o principio activo corticoide, para su uso en el tratamiento de una cicatriz excesiva.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizado porque dicha cicatriz es una cicatriz queloide o una hipertrófica.