

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 127**

51 Int. Cl.:

A61K 8/39 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012 E 12720242 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2694021**

54 Título: **Composición cicatrizante para aplicación tópica**

30 Prioridad:

06.04.2011 FR 1152997

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.02.2016

73 Titular/es:

**BIOPASS S.A. (100.0%)
23 Avenue de la Porte Neuve
2227 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

GREFF, DANIEL

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 558 127 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).

DESCRIPCIÓN

Composición cicatrizante para aplicación tópica.

5 La invención se refiere a una composición para aplicación tópica, en particular una composición dermatológica o farmacéutica en forma de un hidrogel que presenta propiedades cicatrizantes. La composición de la invención es particularmente eficaz en el tratamiento de las lesiones cutáneas agudas - como las heridas - y de las lesiones cutáneas crónicas, como las úlceras y las cicatrices.

10 La piel está constituida por la dermis y la epidermis. La epidermis garantiza, debido a su estructura, la función de barrera de estanqueidad del organismo frente al mundo exterior. La epidermis está organizada en diferentes capas, la capa basal, la capa espinosa (stratum spinosum), la capa granulosa (stratum granulosum), el stratum lucidum y la capa córnea (stratum corneum). Por lesión cutánea aguda, en el sentido de la invención, se entiende la destrucción de todo o parte del revestimiento cutáneo que se produce como consecuencia de un traumatismo, ya se trate de heridas accidentales o quirúrgicas, de cortes, o de lesiones por rozamiento (avulsiones). La lesión puede estar más
15 o menos extendida y ser más o menor profunda, según afecte o no a una gran superficie de la piel.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Las solicitudes de patente FR 2 737 406 y WO 97/30692, y WO 97/05856 describen geles acuosos que asocian dioles, polímeros de poliacrilato y de glicerina. Estos geles presentan una actividad antimicrobiana particularmente elevada y son propuestos como sustituyentes de agentes conservantes en productos farmacéuticos, cosméticos o dermatológicos. Estos documentos no describen ninguna propiedad biológica que estos geles podría tener sobre la piel. Estos se utilizan simplemente como agente conservante en productos terminados.

La solicitud WO 97/474310 describe, por su parte, las propiedades antiinflamatorias e hidratantes de ciertos de estos geles. Por ejemplo, un gel constituido por el 1% en peso de poliacrilato, el 34% en peso de agua y el 65% en peso de glicerina es eficaz en la prevención de un eritema y de una sequedad cutánea que pueden aparecer después de sesiones de radioterapia. Su utilización en la prevención de las quemaduras leves, es decir no abiertas, que se califican también como quemaduras de primer grado o de segundo grado leve, es sugerida basándose en su poder antiséptico e hidratante.

La mayor parte de los ejemplos de formulación dados en este documento contienen etoxidiglicol. Ahora bien, se ha descubierto en el marco de la presente invención que este compuesto retarda de forma significativa la cicatrización de las heridas. Su presencia en un gel impide, por lo tanto, al tratamiento tener éxito sobre una piel de la cual una parte de la epidermis o de la dermis ha sido destruida.

Por otro lado, ciertos productos que han sido desarrollados siguiendo las enseñanzas del documento WO 97/474310 se han mostrado, sobre la base de estudios clínicos, inadaptados para el tratamiento de las quemaduras graves (tales como las quemaduras de segundo grado profundo o las quemaduras de tercer grado), de las quemaduras sobreinfectadas o de las pieles arañadas. También, contrariamente a las sugerencias de este documento, ninguno de los geles que describe está adaptado al tratamiento de las lesiones cutáneas agudas o crónicas.

También se ha descrito que geles a base de poliacrilato, de agua y de glicerina están dotados de propiedades hidratantes de las capas superficiales de la piel y pueden utilizarse en líneas de tratamiento para pieles sensibles o para pieles secas. Por ejemplo, la mayor parte de los ejemplos de formulación dados en el documento WO 97/474310 contienen fuertes proporciones de glicerina. Una realización presentada como preferida está compuesta por el 30-60% de glicerina, el 30-50% de agua y el 0,1-5% de polímero. Las propiedades hidratantes de estos geles se derivan de la fuerte proporción de glicerina que contienen. En efecto, la glicerina es una pequeña molécula capaz de penetrar en las células superficiales de la epidermis, de captar al menos en parte el agua presente en la composición cosmética o farmacéutica, y de retenerla en las células gracias a sus propiedades higroscópicas. Los geles de poliacrilato y de glicerina son, por lo tanto, conocidos por sus propiedades de hidratación de superficie de una piel sana.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

La invención tiene como objetivo principal resolver el problema técnico que consiste en la provisión de una composición farmacéutica cicatrizante para el tratamiento tópico de las lesiones cutáneas agudas o crónicas, y de las lesiones mucosales.

La invención tiene como objetivo proporcionar composiciones farmacéuticas que garanticen una cicatrización particularmente eficaz de las heridas de la piel o de las mucosas. La presente invención tiene como objetivo, en particular, proporcionar una composición cuya actividad cicatrizante sea al menos comparable, incluso mejorada, con respecto a las composiciones cicatrizantes de la técnica anterior.

La invención tiene también como objetivo proporcionar dichas composiciones de manera reproducible a escala industrial, poco costosas y fiables desde el punto de vista de su aceptación tópica a nivel de la piel y de las mucosas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 Se ha descubierto que las composiciones de la presente invención presentan propiedades cicatrizantes particularmente interesantes que van más allá de las propiedades esperadas. La composición de la invención permite una cicatrización al menos igual, incluso superior a, la de ciertas composiciones de referencia de la técnica anterior.

10 La cicatrización en el sentido de la invención engloba los procesos mediante los cuales la piel o la mucosa cierra y repara cualquier discontinuidad en su estructura después de una agresión que conduce a una lesión profunda (en oposición a superficial). Estas agresiones incluyen por ejemplo un corte, una abertura voluntaria realizada para una intervención quirúrgica, o úlceras dérmicas. Las lesiones profundas se distinguen de las lesiones superficiales que solamente afectan a la epidermis. La evolución y las perturbaciones de las lesiones profundas plantean problemas terapéuticos delicados que no se plantean con las lesiones superficiales.

15 La cicatrización comprende cuatro etapas entre las cuales la coagulación de la sangre, una hinchazón inflamatoria, la desinfección, y finalmente la proliferación de nuevos tejidos que permite, según los casos, la unión de los márgenes de la herida o una granulación que reconstruye el epitelio. Este mecanismo desemboca en la formación de una cicatriz de calidad estética más o menos grande, de acuerdo con la profundidad y la anchura de la lesión inicial.

20 En el caso de lesiones profundas, la cicatrización responde a un mecanismo complejo: después de la reacción inflamatoria inmediata, el relleno de la pérdida de sustancia se realiza mediante un tejido transitorio amarillo y laxo, la granulación carnosa o tejido de granulación. Este tejido contiene numerosos macrófagos y fibroblastos que secretan diferentes componentes de la matriz extracelular (glucosaminoglucanos, fibronectina y colágeno). Una importante red vascular capilar se desarrolló dentro de este tejido de granulación. Ciertos fibroblastos, los miofibroblastos, presentan características comparables a las de las células musculares lisas y son capaces de contraerse. Están en el origen de una retracción de los márgenes que ayuda al cierre de la herida. Cuando la granulación ha llenado la pérdida de sustancia, la reparación epidérmica se realiza a partir de los márgenes de la lesión, o a partir de los restos epidérmicos sanos a nivel de la herida. Después de la migración transversal que desemboca en el cierre de la herida, se observa una proliferación vertical con diferenciación y maduración de los queratinocitos en un epitelio pluriestratificado y a continuación la reconstrucción de los diferentes tipos celulares de la epidermis.

30 Una vez cerrada la herida, la evolución secundaria es larga y variable antes de acceder a la maduración cicatricial a partir de la cual la cicatriz ya no es inflamatoria y ya no evoluciona. Se comprende bien en qué el mecanismo de cicatrización de las heridas superficiales difiere del mecanismo de cicatrización de las heridas profundas. Los medios para tratarlas no pueden ser, por lo tanto, idénticos.

35 Durante toda la fase que precede a la maduración cicatricial, se observa una persistencia de la inflamación de la dermis con hipervascularización y edema, depósito anárquico y no orientado de colágeno III, presencia de miofibroblastos y depósitos de tejidos fibrosos. Los depósitos de tejidos fibrosos y de colágeno pueden espesar considerablemente la dermis y dejar cicatrices hipertróficas; a veces estos depósitos desembocan en auténticos tumores cutáneos, los queloides.

40 La mejora de la cicatrización de las heridas aportada por las composiciones de la presente invención puede traducirse en una aceleración de la cicatrización: el plazo de cicatrización completa se reduce. También puede traducirse en una disminución del dolor que pueden provocar las heridas durante la cicatrización. Este resultado es tanto más sorprendente en cuanto la técnica anterior solamente ha mencionado las propiedades de hidratación de los geles de glicerina y de poliacrilato sobre las capas superficiales de la piel.

45 Las composiciones de la invención permiten también ventajosamente evitar o limitar la formación de cicatrices y de manchas acrómicas antiestéticas que pueden persistir después de la cicatrización completa de la herida.

50 Las composiciones de la invención permiten concretamente una mejor epitelización de la lesión y una disminución significativa del tamaño de la lesión. Éstas aumentan el grado de epitelización de lesiones profundas. También permiten la reepitelización de úlceras dérmicas crónicas que no se podían operar de forma más natural.

55 Se ha descubierto de forma totalmente inesperada que geles de poliacrilato y de glicerina particulares permiten promover la cicatrización de las heridas o de las lesiones cutáneas - crónicas o agudas - que son más o menos profundas y para las que la epidermis está casi destruida.

La composición de la invención permite ventajosamente cicatrizar una herida crónica o aguda más rápidamente, minimizando el sufrimiento del paciente y evitando complicaciones cicatriciales. Este objetivo se alcanza por primera vez con un agente terapéutico tópico.

COMPOSICIÓN

- De este modo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para aplicación tópica sobre la piel o las mucosas que contiene menos del 0,1% en peso de etoxidiglicol y que comprende agua, del 5 al 25% en peso de glicerol, del 0,01 al 2% en peso de al menos un polímero de poli(met)acrilato, del 0,5 al 5% en peso de al menos un polietilenglicol de masa molecular inferior a 1000 g/mol, del 0,1 al 1,5% en peso de octanodiol, estando los porcentajes en peso expresados con respecto al peso total de la composición.
- La composición comprende ventajosamente del 5 al 25% en peso de glicerol (también llamado glicerina), preferentemente del 5 al 20% en peso, y más preferentemente del 5 al 10% en peso de glicerol con respecto al peso total de la composición.
- La composición comprende ventajosamente del 0,5 al 5% en peso de polietilenglicol, preferentemente del 1 al 5% en peso, y más preferentemente del 2 al 4% en peso de polietilenglicol con respecto al peso total de la composición. La masa molecular en peso del polietilenglicol es ventajosamente inferior a 1000 g/mol, preferentemente comprendida entre 200 y 600 g/mol, por ejemplo del orden de 400 g/mol.
- Un polietilenglicol es preferentemente de bajo peso molecular, preferentemente seleccionado entre los polietilenos de masa molecular inferior a 500 g/mol, como PEG-8 (también llamado octaetilenglicol). También pueden utilizarse los polietilenglicoles de denominación común PEG 200, PEG 400, PEG 600, o PEG 1000 (cuya cifra corresponde a una masa molecular media en peso).
- El polímero de poli(met)acrilato está, por ejemplo, presente en la composición en una cantidad del 0,1 al 2% en peso con respecto al peso total de la composición.
- Como polímero de poli(met)acrilato, se utiliza preferentemente un polímero en forma de sal, y preferentemente de sal de metal alcalino como las sales sódicas o potásicas. Se utiliza, por ejemplo, como poli(met)acrilato un producto de la gama Carbopol® de la Compañía Goodrich. Se puede utilizar de forma ventajosa una mezcla de varios poli(met)acrilatos, como la mezcla de un polimetacrilato de metilo, de polímero reticulado de acrilato/acrilato de alquilo C10-30 (nombre INCI Carbomer) y de poli(acrilato de sodio).
- La composición comprende preferentemente del 0,1 al 1,5% en peso de octanodiol, preferentemente del 0,5 al 1,5% en peso con respecto al peso total de la composición. La relación de masa entre la glicerina y el octanodiol está preferentemente comprendida entre 5:1 y 15:1, más preferentemente entre 8:1 y 10:1.
- Un octanodiol preferido es el 1,2 octanodiol, también llamado caprililglicol.
- De acuerdo con una realización particular, la composición de la presente invención está constituida por la asociación de glicerol, de al menos un polímero de poli(met)acrilato, de al menos un polietilenglicol de peso molecular inferior a 1000 g/mol, de octanodiol, de agua, y eventualmente de un ingrediente activo sobre la cicatrización de la piel conocido por el experto en la materia. Las características que se han descrito anteriormente, concretamente los contenidos de los diferentes componentes de la composición, se aplican todos a esta realización particular.
- La composición de la presente invención contiene menos del 0,1% en peso de etoxidiglicol, y preferentemente no contiene nada de éste, ya que se ha descubierto en el marco de la presente invención que este compuesto interfiere en los procesos biológicos de la piel. Retarda en particular de forma significativa la cicatrización de heridas. Su presencia en la composición impide, por lo tanto, que el tratamiento tenga éxito.
- Las concentraciones de los productos de la composición de la presente invención se indican en función de la formulación final que depende de la aplicación deseada.
- La composición de la presente invención está preferentemente en forma de gel o de hidrogel.
- Una composición en forma de hidrogel de acuerdo con la invención que tiene una composición particularmente ventajosa comprende agua, del 5 al 25 % en peso de glicerol; del 0,01 al 2% en peso de poli(met)acrilato; del 0,5 al 5% en peso de un polietilenglicol y del 0,1 al 1,5% en peso de 1,2 octanodiol, con respecto al peso total de la composición.
- De acuerdo con una variante, la composición de la invención está constituida únicamente por glicerol; por al menos un polímero de poli(met)acrilato; por al menos un polietilenglicol de peso molecular inferior a 1000 g/mol; por al menos un octanodiol; y por agua.
- En una realización, la composición de la invención está constituida por agua, del 5 al 25% en peso, preferentemente del 5 al 10% en peso, de glicerol; del 0,01 al 2% en peso de poli(met)acrilato; del 0,5 al 5% en peso, preferentemente del 1 al 5% en peso, de un polietilenglicol, y del 0,1 al 1,5% en peso, preferentemente del 0,5 al 1,5% en peso, de 1,2 octanodiol, estando los porcentajes expresados con respecto al peso total de la composición.

TRATAMIENTOS

- 5 Se ha descubierto - de forma completamente inesperada y contrariamente a la enseñanza de la técnica anterior - que geles de poliacrilato y de glicerina particulares permiten promover la cicatrización de las heridas o de las lesiones cutáneas crónicas y agudas. Entre las heridas crónicas, se podrán mencionar las escaras, las úlceras, en particular las úlceras del pie diabético. Entre las heridas agudas, se podrán mencionar las quemaduras de segundo grado profundo, las quemaduras de tercer grado, la dermoabrasión, las heridas traumáticas y las heridas postoperatorias.
- 10 Las heridas cutáneas cónicas o agudas en el sentido de la invención son lesiones profundas que afectan a la totalidad de la estructura de la piel o de la mucosa, más allá de la capa granulosa, preferentemente hasta el nivel de la capa basal. Las heridas profundas afectan generalmente a la dermis en una parte o la totalidad de su espesor.
- La composición de la invención es particularmente útil para el tratamiento de las lesiones para las cuales casi la totalidad de la epidermis ha sido destruida. También es eficaz sobre heridas para las cuales la piel está completamente destruida y que solamente pueden cicatrizar a partir de los márgenes de la lesión o mediante realización de un injerto cutáneo.
- 15 En las heridas superficiales, como las quemaduras de segundo grado superficial, la pérdida del stratum corneum y de su película lipídica de superficie es responsable de la muerte secundaria de numerosas células epidérmicas. El mantenimiento de una hidratación de superficie es suficiente para curar estas heridas. Este no es el caso de las quemaduras más graves.
- 20 Las composiciones de la invención se utilizan ventajosamente para el tratamiento de las heridas cutáneas de personas diabéticas y de personas de edad avanzada (que tienen más de 60 años), en las que los trastornos de la cicatrización son más frecuentes.
- Una úlcera en el sentido de la invención es una lesión de la piel o de las mucosas, caracterizada por una pérdida de sustancia dérmica. Las úlceras pueden conllevar una pérdida completa de partes más o menos importantes de epidermis y de dermis e incluso a menudo de grasa subcutánea.
- 25 Por ejemplo, la composición de la invención es particularmente eficaz para mejorar la cicatrización de las ampollas dérmicas ulceradas que pueden ser provocadas por patologías como la varicela o el herpes. Las ampollas son lesiones cutáneas de gran tamaño (superior a 5 mm aproximadamente) provocadas por un desprendimiento entre las diferentes capas de la piel (epidermis, dermis, hipodermis). Las ampollas pueden ulcerarse o dejar cicatrices, es por eso que es esencial tratarlas. La composición de la invención es del máximo interés en el tratamiento cicatrizante preventivo o curativo de la cicatrización de los granos de varicela y de herpes, concretamente del herpes labial.
- 30 Las úlceras de la piel tienen la forma de cráteres abiertos, a menudo redondos u ovales. Dejan aparecer en sus bordes capas de piel que están erosionadas. La piel que rodea a la úlcera puede estar enrojecida, hinchada y sensible o incluso dolorosa. Un líquido (mezcla de linfa y en menor medida de sangre o de pus a veces) puede rezumar de la úlcera. Los síntomas de la úlcera crónica incluyen generalmente un dolor creciente, una herida granulosa, friable, con ruptura de la herida en lugar de una curación. Las úlceras que cicatrizan en 12 semanas o menos se clasifican generalmente como "activas", y las que cicatrizan más lentamente se denominan "crónicas".
- 35 Son más frecuentes en la piel de los miembros inferiores, pero también pueden aparecer en las mejillas, la nariz, el paladar blando, la lengua y en el interior del labio inferior. Estas pequeñas úlceras de la boca duran habitualmente de 7 a 14 días y pueden ser dolorosas.
- 40 La composición de la invención permite tratar eficazmente las úlceras, en particular las úlceras crónicas, evitando la infección de la úlcera, limitando la pérdida de tejidos por necrosis, limitando las exudaciones, controlando el edema, y aliviando el dolor inducido por las lesiones de los tejidos y de los nervios.
- 45 Entre las úlceras, se podrán mencionar las úlceras por presión. Una falta de movilidad (reposo en cama, silla de ruedas) induce una presión prolongada sobre ciertos tejidos, que limita la circulación sanguínea y linfática, lo que favorece úlceras de la piel, denominadas comúnmente escaras.
- La ulceración de las heridas es más frecuente en los miembros inferiores y las extremidades del cuerpo particularmente vulnerables a los trastornos circulatorios que desembocan en una o varias lesiones de piel y dificultan la cicatrización normal de estas últimas.
- 50 Las composiciones de la presente invención son particularmente eficaces para luchar contra las úlceras dérmicas, concretamente las úlceras dérmicas crónicas situadas en los miembros inferiores.
- Es preciso observar que la úlcera dérmica, por ejemplo a nivel de la piel, es una pérdida de sustancia cutánea epidérmica y dérmica de evolución crónica en ausencia de tratamiento. Más del 90% de las úlceras son de origen vascular. La etiología venosa es la más frecuente. El problema fundamental es el de una ausencia o de una

cicatrización particularmente delicada.

5 La úlcera venosa se produce durante una insuficiencia venosa de los miembros inferiores, a veces consecuencia de una flebitis o de varices. La úlcera arterial de pierna se produce en caso de trastorno circulatorio arterial, por ejemplo tras un trastorno consecuencia de aterosclerosis. Las úlceras venosas representan el 90% de las úlceras de la pierna, y son generalmente úlceras varicosas (posttrombóticas) o debidas a una insuficiencia venosa crónica (en las personas de edad avanzada o diabéticas particularmente).

10 Una úlcera también puede producirse después de picaduras o mordeduras de animales capaces de inyectar un veneno que contiene toxinas y enzimas necrosantes. La composición de la invención es, de este modo, particularmente útil para el tratamiento de las picaduras o de las mordeduras de animales venenosos como las avispas, las abejas, los tábanos o las medusas.

La composición de la invención también permite cicatrizar las heridas de las mucosas. Las mucosas recubren las paredes del tubo digestivo desde la boca al ano, las paredes del aparato respiratorio como las fosas nasales o el canal auditivo, las paredes de la vagina y el pezón de los senos. Las heridas de las mucosas bucal, labial, nasal son eficazmente cicatrizadas gracias a la composición de la invención.

15 La invención también tiene por objeto la composición descrita anteriormente para el tratamiento cicatrizante de las fisuras anales, el tratamiento cicatrizante de las heridas de la mucosa bucal (como las aftas o los arañazos provocados por un aparato dental), el tratamiento cicatrizante de los labios (concretamente el tratamiento cicatrizante del herpes labial denominado comúnmente calentura).

20 A nivel de la mucosa bucal, úlceras - denominadas comúnmente aftas - se forman en el interior de los labios y de las mejillas, sobre la lengua, el paladar, las encías o la garganta. Las heridas o las irritaciones en el interior de la boca son ocasionadas generalmente por un mal ajuste de prótesis dentales, por una cirugía bucal, por un uso demasiado enérgico del cepillo de dientes o por un mordisco en la mejilla, que pueden provocar la aparición de aftas o su agravamiento.

25 La composición también puede utilizarse para la cicatrización de las lesiones que aparecen en el interior de las fosas nasales, en caso de rotura capilar. A título preventivo, puede servir ventajosamente como descongestionante nasal, o para la higiene del oído.

La composición de la invención también permite gestionar el tratamiento de las grietas o de las fisuras, que aparecen frecuentemente en las extremidades del cuerpo (talón de los pies, entre los dedos de los pies y de las manos) o en los pezones de los senos en caso de lactancia.

30 Las cicatrices definitivas se distinguen de las cicatrices transitorias que solamente permanecen inflamatorias y dolorosas varios días después del fin del proceso de cicatrización. La composición de la invención permite ventajosamente limitar o impedir la maduración de las cicatrices a cicatrices hipertróficas o a queloides.

Ventajosamente, la composición de la presente invención permite implementar otros tratamientos seleccionados entre el grupo que consta de:

- 35
- el tratamiento cicatrizante de las dermatitis, concretamente de las dermatitis por contacto de las manos, de las dermatitis seborreicas del rostro, de las dermatitis y de los pruritos del cuero cabelludo,
 - el tratamiento cicatrizante y calmante de los eccemas y de los estados psoriásicos, y
 - el tratamiento cicatrizante de los eritemas del pañal.

40 De acuerdo con una realización particular, la composición de la invención está en forma de un gel envasado en un tubo.

La composición puede aplicarse sobre la piel y a continuación recubrirse con un apósito oclusivo. También puede aplicarse sobre una gasa o un no tejido que se habrá colocado previamente sobre la herida.

De acuerdo con una realización particular, la invención se refiere a un apósito oclusivo que comprende la composición de la invención.

45 La invención también tiene por objeto un apósito listo para el empleo, que no necesita la colocación de una gasa y de una banda, que comprende en su estructura la composición que se acaba de describir. Un apósito en el sentido de la invención comprende al menos dos capas, una capa interna que entrará en contacto con la piel y una capa externa protectora. La composición de la invención entra, por ejemplo, en la constitución de la capa interna. La capa externa del apósito es generalmente una película o una espuma de material de polímero, por ejemplo de poliuretano o de poliéster/poliamida. La estructura del apósito puede comprender una capa que comprende un material textil no tejido, tricotado o tejido, por ejemplo una compresa.

50

De acuerdo con una realización, la composición o el apósito que la comprende se aplica sobre una herida causada

por una intervención quirúrgica o dermatológica, concretamente para ayudar a la cicatrización de la piel o de la mucosa.

La invención también tiene por objeto un producto de higiene que contiene menos del 0,1% en peso de etoxidiglicol y que comprende agua, del 5 al 25% en peso de glicerol, del 0,01 al 2% en peso de al menos un polímero de poli(met)acrilato, del 0,5 al 5% en peso de al menos un polietilenglicol de masa molecular inferior a 1000 g/mol, del 0,1 al 1,5% en peso de octanodiol, estando los porcentajes en peso expresados con respecto al peso total de la composición. Este producto de higiene puede utilizarse como gel de afeitado o como bálsamo para después del afeitado para pieles sensibles o ultrasensibles, como descongestionante nasal, o para la higiene del oído.

El producto de higiene de la invención permite una buena calidad de afeitado, una cicatrización casi inmediata de las irritaciones debidas al afeitado y un poder contra el dolor debido al "ardor" causado por la cuchilla de afeitar.

La presente invención se refiere, de acuerdo con otro aspecto, a un método de tratamiento terapéutico que consiste en aplicar a un sujeto que lo necesita, concretamente un ser humano, una composición tal como se ha descrito anteriormente sobre una lesión seleccionada entre el grupo constituido por heridas cutáneas agudas, heridas cutáneas crónicas y lesiones situadas sobre las mucosas.

Este tipo de heridas cutáneas se distingue de las heridas más superficiales en las que la dermis no está afectada y solamente ha sido dañada una parte de la epidermis.

De acuerdo con este método, la composición se aplica sobre una piel cicatricial, una herida de la piel, concretamente la piel del rostro, la piel de las piernas o el cuero cabelludo.

La invención también tiene por objeto un método de tratamiento que consiste en aplicar la composición descrita anteriormente sobre una zona de la piel ulcerada, en la que la epidermis ha sido destruida al menos parcialmente. De acuerdo con una realización, la composición puede utilizarse para la cicatrización de una herida en la que al menos una parte de la dermis está dañada.

La invención también tiene por objeto un método de tratamiento que consiste en aplicar la composición descrita anteriormente sobre una herida abierta o sobre una herida ocasionada por una intervención quirúrgica.

Todas las características que se han descrito anteriormente en relación con la composición de la invención se aplican también al método de tratamiento de acuerdo con la invención.

Otros objetivos, características y ventajas de la invención que resultarán más claras al experto en la materia tras la lectura de los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Tratamiento cicatrizante de heridas agudas o crónicas

Se realizó un ensayo clínico no comparativo prospectivo de centro único en pacientes voluntarios afectados por diferentes tipos de lesiones cutáneas. La edad media era de 60,3 años. Las causas de los problemas de cicatrización se debían principalmente a úlceras por presión (6 casos), cicatrices del pie (7 casos), úlceras varicosas (10 casos), quemaduras de segundo grado profundo (2 casos), dermatosis bulbosas de las piernas (3 casos), una fisura entre los dedos de los pies (2 casos) y una úlcera traumática (2 casos). Los miembros inferiores eran la principal localización (80%).

La composición que se aplicó era un hidrogel compuesto por agua, por del 0,5-1,5% en peso de 1,2-octano-diol, por del 5-10% en peso de glicerol, por del 1-5% en peso de polietilenglicol de masa molecular del orden de 400 g/mol, por polimetacrilato de metilo, por polímero reticulado de acrilato/acrilato de alquilo C10-30 y por poliácido de sodio.

El producto se aplicó diariamente de manera espesa después de limpiar bien la herida con suero fisiológico y haberla recubierto con una compresa estéril. La aplicación de cualquier otro producto sobre la zona estudiada se evitó durante toda la duración del ensayo.

Protocolo de evaluación: la evolución de la cicatriz se evaluó mediante iconografía tomada cada semana en las 2 primeras semanas, y a continuación todos los meses. Fue evaluada por el paciente y el médico al mismo tiempo. El principal punto final era el nivel de reepitelización, la apreciación de la eficacia y de la inocuidad del producto (por el médico) y el tiempo de desaparición del dolor, de la exudación y del eritema (por el médico y el paciente).

Resultados: los resultados observados en una parte de los pacientes no fueron tenidos en cuenta debido a la no observación de la aplicación.

El plazo de desaparición del eritema, del dolor y de la exudación era 1 semana en el 80% de los casos. El comienzo de la cura se observó en la segunda semana en el 50% de los sujetos. El tratamiento se aplicó durante 3 meses en el 50% de los casos. La aplicación se prolongó durante más de 4 meses en 4 casos. No se observó ningún efecto secundario y la tolerancia se consideró de buena a muy buena en el 100% de los casos.

Ejemplo 2: Evaluación de la eficacia cicatrizante sobre lesiones post-intervención dermatológica

Se realizó un estudio aleatorizado comparativo con la pomada HYALUZINC®. Este estudio se llevó a cabo en 2 grupos de 22 voluntarios que presentan una lesión después de intervención con nitrógeno líquido sobre queratosis o manchas pigmentarias. Los signos clínicos se evalúan a D0, D12-D15 y D28 (concretamente la reepitelización de la lesión, el tamaño de la lesión, el plazo de cicatrización).

La composición de la invención se presentaba como un hidrogel compuesto por agua, por del 0,5-1,5% en peso de 1,2-octano-diol, por del 5-10% en peso de glicerol, por del 1-5% en peso de polietilenglicol de masa molecular del orden de 400 g/mol, por polimetacrilato de metilo, por polímero reticulado de acrilato/acrilato de alquilo C10-30, y por poliacrilato de sodio.

- A D12-D15 el grado de reepitelización de la lesión era del 82% frente al 70% para HYALUZINC® (control positivo)
- La flexibilidad de la piel era importante o media en el 90% de los sujetos tratados con la composición de la invención.
- Ausencia de cicatriz residual y de mancha acrómica residual en el 100% de los sujetos tratados con la composición de la invención.
- El plazo de cicatrización completo de la lesión era de 11 días para la composición de la invención y de 13,2 días para el control positivo.

Estos resultados demuestran una actividad cicatrizante al menos comparable, incluso superior, a la de una composición cicatrizante de referencia HYALUZINC®.

Ejemplo 3: Tratamiento cicatrizante de las fisuras anales

Para este estudio, se efectuó un tratamiento de fisuras anales de primera o de segunda línea realizado en 30 sujetos con la composición del ejemplo 1 comparativamente a un control positivo (Pomada HEC).

Los resultados obtenidos después de 3 semanas de tratamiento demuestran de forma clara para el producto de la invención, una mejor cicatrización, incluyendo en las fisuras recidivantes de segunda línea. La cicatrización es completa en el 80% de los casos.

En todos los casos hay una disminución clara de los dolores asociados (superior a 80%).

Ejemplo 4: Tratamiento cicatrizante de las heridas en la boca

Se realizó un estudio en 7 casos con la composición del ejemplo 1 en personas que tenían aftas

El poder cicatrizante de la composición de la invención permite una buena resorción de las heridas del 80% y una disminución rápida de los dolores asociados del 90%.

Ejemplo 5: Cicatrización de las calenturas de herpes labial

Este ejemplo se refiere a una prueba realizada en 10 voluntarios que presentaban un herpes labial (calentura) mediante aplicación local de la composición del ejemplo 1.

Los resultados observados son un deshinchado de la ampolla, en varias horas después de la primera aplicación, y tras varias aplicaciones una detención progresiva de la inflamación y una cicatrización consecutiva rápida (de 2 a 5 días de acuerdo con la importancia de la lesión).

Ejemplo 6: Descongestionante nasal

Estudio realizado en 25 personas que presentaban síntomas de "nariz taponada" de manera equivalente en los dos lados.

La composición de la invención se aplica localmente y distribuida por la cavidad nasal izquierda, sirviendo la cavidad nasal derecha como control.

El resultado se traduce en un efecto descongestionante inmediato de la fosa nasal tratada con respecto a la no tratada (superior al 90%). Este estado persiste según la afección al menos de 20 a 30 minutos. La operación se renueva a continuación con el mismo resultado. Además, en paralelo se observa una disminución de los enrojecimientos y del dolor (superior al 80%) en el lado tratado.

Ejemplo 7: Cicatrización de las picaduras de avispas, tábanos y medusas

Se realizó un estudio en 5 casos de picaduras de medusas, 5 casos de picaduras de tábanos, y 10 casos de

picaduras de avispas.

En el caso de los tábanos y de las avispas, en el 100% de los casos, el dolor desapareció entre 1 y 3 minutos máximo. No había ni inflamación, ni enrojecimiento y la marca de picadura desapareció en varias horas.

5 Con respecto a las picaduras de medusas de tipo *Pelagianoctiluca*, especie mediterránea muy urticante, si la composición se aplicaba menos de 2 minutos después de la picadura, el dolor desaparecía entre 5 y 10 minutos.

La inflamación es mínima y las marcas de la picadura no perduran más allá de 48 horas en todos los casos de picaduras.

Ejemplo 8: Tratamiento cicatrizante de las dermatitis seborreicas del rostro

Este estudio se realizó con 15 voluntarios que presentaban dermatitis seborreicas del rostro en 4 semanas.

10 La composición del ejemplo 1 se aplicó en forma de hidrogel. Este gel disminuyó forma estadísticamente significativa las lesiones inflamatorias (-26%), permitió enfriar y rehidratar la epidermis, permite un cierre de los poros dilatados (-15%) y una disminución de los comedones (-18%). Se asiste a una disminución de los enrojecimientos asociada a una buena cicatrización de las lesiones con desaparición de las escamas y costras amarillentas.

Ejemplo 9: Tratamiento cicatrizante y calmante de los eccemas y de los estados psoriásicos

15 Se realizó un estudio en 10 casos que presentaban eccemas y en 5 casos en estados psoriásicos aplicando la composición del ejemplo 1 durante un periodo de cuatro semanas.

Los dolores y las exudaciones disminuyeron un 90% después de 4 a 6 aplicaciones. En los dos tipos de afección, se puede observar la disminución de los enrojecimientos del 80% después de diez días de tratamiento.

20 También en este caso, el efecto cicatrizante y calmante después de una aplicación local de una composición de acuerdo con la invención para luchar contra un eccema o un estado psoriásico se ha mostrado particularmente eficaz.

Ejemplo 10: Tratamiento cicatrizante de los eritemas del pañal en niño y en adulto

25 Un estudio realizado en 23 casos demostró de forma evidente los resultados favorables de la composición de la invención. En efecto, después de 12 a 48 horas según la importancia del eritema, éste desapareció en más del 95%, esto estaba siempre acompañado por una buena cicatrización y una desaparición del dolor.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para aplicación tópica sobre la piel o las mucosas que contiene menos del 0,1% en peso de etoxidiglicol y que comprende:
5 agua, del 5 al 25% en peso de glicerol, del 0,01 al 2% en peso de al menos un polímero de poli(met)acrilato, del 0,5 al 5% en peso de al menos un polietilenglicol de masa molecular inferior a 1000 g/mol, del 0,1 al 1,5% en peso de octanodiol, estando los porcentajes en peso expresados con respecto al peso total de la composición.
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende del 1 al 5% en peso de al menos un polietilenglicol.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** el polietilenglicol tiene una masa molecular comprendida entre 200 y 600 g/mol.
- 15 4. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende del 0,5 al 1,5% en peso de 1,2 octanodiol.
- 20 5. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende, a modo de polímero de poli(met)acrilato, la mezcla de un polimetacrilato de metilo, de polímero reticulado de acrilato/acrilato de alquilo C10-30 y de poliácido de sodio.
- 25 6. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la relación de masa entre la glicerina y el octanodiol está comprendida entre 5:1 y 15:1.
- 30 7. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** contiene del 5 al 10% en peso de glicerol.
8. Apósito que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7.
- 35 9. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o apósito de acuerdo con la reivindicación 8, para su utilización en el tratamiento de las lesiones cutáneas agudas, tales como las heridas profundas, y el tratamiento de las lesiones cutáneas crónicas, tales como las úlceras y las cicatrices.
- 40 10. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o apósito de acuerdo con la reivindicación 8, para su utilización en el tratamiento de las úlceras dérmicas crónicas, tales como las úlceras por presión, las úlceras de las piernas y las úlceras del pie diabético.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o apósito de acuerdo con la reivindicación 8, para su utilización en el tratamiento de cicatrización de las heridas ocasionadas por una intervención quirúrgica.
12. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o apósito de acuerdo con la reivindicación 8, para su utilización en el tratamiento cicatrizante de lesiones mucosales, tales como fisuras anales, heridas en la boca, grietas ocasionadas por la lactancia, grietas ubicadas en las pies o las manos y calenturas.

13. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o apósito de acuerdo con la reivindicación 8, para su utilización en el tratamiento cicatrizante de las picaduras de avispas, de abejas, de tábanos, y de medusas.

5

14. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o apósito de acuerdo con la reivindicación 8 para su utilización en el tratamiento cicatrizante de dermatitis, de granos de varicela, de eccemas, de psoriasis, y de eritemas del pañal.

10 15. Producto de higiene que contiene menos del 0,1% en peso de etoxidiglicol y que comprende agua, del 5 al 25% en peso de glicerol, del 0,01 al 2% en peso de al menos un polímero de poli(met)acrilato, del 0,5 al 5% en peso de al menos un polietilenglicol de masa molecular inferior a 1000 g/mol, del 0,1 al 1,5% en peso de octanodiol, estando los porcentajes en peso expresados con respecto al peso total de la composición.

15 16. Producto de higiene de acuerdo con la reivindicación 15, en forma de un gel de afeitado o de un bálsamo para después del afeitado para pieles sensibles o ultrasensibles, de un descongestionante nasal, o de un producto para la higiene del oído.