

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 255**

51 Int. Cl.:

A61K 8/60	(2006.01)	A61K 8/891	(2006.01)
A61K 31/7016	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61L 15/16	(2006.01)	A61K 9/70	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)	A61L 15/28	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01)	A61K 31/415	(2006.01)
A61L 15/22	(2006.01)	A61K 31/513	(2006.01)
A61L 15/44	(2006.01)		
A61K 8/34	(2006.01)		
A61K 8/36	(2006.01)		
A61K 8/37	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2012 PCT/FR2012/051668**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO2013007960**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12743514 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2731584**

54 Título: **Uso de compuestos oligosacáridos para la prevención y el tratamiento de cicatrices patológicas**

30 Prioridad:
13.07.2011 FR 1156436

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2017

73 Titular/es:
**URGO RECHERCHE INNOVATION ET DEVELOPPEMENT (100.0%)
42 rue de Longvic
21300 Chenôve, FR**

72 Inventor/es:
**BOUSCHBACHER, MARIELLE y
LAURENSOU, CHRISTELLE**

74 Agente/Representante:
VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 615 255 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

Uso de compuestos oligosacáridos para la prevención y el tratamiento de cicatrices patológicas

5 Sector de la técnica

La presente invención tiene por objeto un compuesto seleccionado entre oligosacáridos polisulfatados sintéticos que tienen 1 a 4 unidades osas, sus sales, o sus complejos, para su uso en el tratamiento de heridas que generan cicatrices patológicas.

10

Estado de la técnica

La cicatrización de una herida es un fenómeno biológico natural, los tejidos humanos y animales son capaces de reparar las lesiones localizadas por procesos de reparación y regeneración que les son propios.

15

La rapidez y la calidad de la cicatrización de una herida dependen del estado general que el organismo alcanza, de la etiología de la herida, del estado, de la localización de la herida, y de la ocurrencia o no de una infección, así como de los factores genéticos de predisposición o no a trastornos de cicatrización.

20

La cicatrización natural de una herida ocurre principalmente según tres fases sucesivas, cada una de estas fases se caracteriza por actividades celulares específicas que favorecen el proceso de reparación según las secuencias cronológicas precisas: la fase inflamatoria, la fase de granulación (o fase proliferativa), y la fase de la formación de la cicatriz.

25

La primera fase, la fase inflamatoria, comienza en el momento en el que se produce la ruptura de los vasos sanguíneos que causa la formación de un coágulo (coagulación de la sangre) compuesto principalmente de fibrina y fibronectina, y que constituirá una matriz provisional. Esta matriz cubre parcialmente la lesión y permitirá la migración en la zona lesionada de las células inflamatorias reclutadas para asegurar la detención de la herida. Las plaquetas presentes liberarán asimismo factores (por ejemplo, citoquinas, factores de crecimiento) que permiten el reclutamiento de las células de cicatrización como las células inflamatorias (polinucleares neutrófilos y macrófagos), los fibroblastos y las células endoteliales.

30

35

La segunda fase corresponde al desarrollo del tejido de granulación. En primer lugar se observa una colonización de la herida por la proliferación de fibroblastos. A continuación, la migración de las células endoteliales de los vasos sanos permitirá la neovascularización, o angiogénesis, del tejido lesionado. En el tejido de granulación, los fibroblastos se activan y se diferenciarán en miofibroblastos que presentan propiedades contráctiles importantes, generadas por microfilamentos de actina, lo que permite la contracción de la herida. Estos microfilamentos son expresados por una proteína: la α -actina de músculo liso. Estos miofibroblastos desempeñan un papel fundamental en la formación y maduración del tejido de granulación que dará lugar a la cicatrización de la lesión. Después se produce la migración de los queratinocitos y la reconstrucción de la epidermis.

40

45

La tercera fase del proceso de reparación, la formación de la cicatriz o maduración, implica un remodelado del tejido de granulación. Una parte de la matriz extracelular es digerida por las proteasas (principalmente por metaloproteasas matriciales (MMP) y elastasas), y se observa una reorganización progresiva de la matriz extracelular. Progresivamente, el colágeno de tipo III, mayoritario en el tejido de granulación, se reemplaza con colágeno de tipo I, el componente matricial principal de la dermis. Al final de la fase de maduración, los fibroblastos, miofibroblastos y células vasculares han visto reducidas su proliferación y/o su actividad. Después, las células excedentes mueren por apoptosis. En paralelo al remodelado de la matriz extracelular y a la apoptosis de las células excedentes, el estado inflamatorio disminuye gradualmente. Esta fase es la más larga: al cabo de aproximadamente un año, la cicatriz se remodela, ya no es de color rojo, ni rígida, ya no provoca dolor y se aplana.

50

55

No obstante, en algunos casos, la cicatrización no se completa de forma correcta, y pueden formarse cicatrices patológicas. Se habla entonces de trastornos de cicatrización. Estos últimos se definen convencionalmente como trastornos de cicatrización e incluyen varios fenómenos:

60

- úlceras crónicas, que son heridas cuya cicatrización es muy prolongada en el tiempo, o que no cicatrizan en absoluto. En algunos casos, en las úlceras venosas, por ejemplo, las heridas pueden permanecer poco activas durante meses sin que se forme el tejido de granulación o sin que se inicie la cicatrización ("*Managing chronic venous leg ulcers: time for a new approach?*" Brown A. *J Wound Care*. Febrero de 2010; 19(2):70-4. Revisión);

65

- cicatrices atróficas, que presentan una pérdida de sustancia, dan lugar, en particular, a traumatismos externos o patologías cutáneas, tales como acné severo o varicela. Estas cicatrices presentan retracciones más o menos profundas de la superficie de la piel, dándole a esta un aspecto picado (M. Chivot, H. Pawin, C. Beylot, O. Chosidow, B. Dreno, M. Faure, F. Poli, J. Revuz - *Cicatrices d'acné: épidémiologie, physiopathologie, clinique, traitement - Ann. Dermatol. Veneréol.* 2006;133:813-24);

65

- cicatrices hipertróficas en las que el tejido de granulación hiperprolifera de manera anormal ("*Celullar and molecular pathology of HTS: basis for treatment*" Armour A, Scott PG, Tredget EE. *Wound Repair Regen.* Septiembre-octubre de 2007; 15 Supl. 1:S6-17. Revisión. Fe de erratas en: *Wound Repair Regen.* Julio-agosto de 2008; 16(4):582), y que pueden producirse, en particular, cuando la herida alcanza la dermis reticular (también llamada la dermis profunda), rica en colágeno;

- las cicatrices retráctiles son, a su vez, ocasionadas por un estrechamiento de la zona cicatrizada que provoca una tracción en los tejidos vecinos. A menudo, con frecuencia, se deben a las quemaduras en zonas anatómicas específicas.

Por consiguiente, los trastornos de cicatrización incluyen patologías muy diferentes del proceso normal de cicatrización.

Objeto de la invención

La presente invención se centra particularmente en las heridas que crean cicatrices hipertróficas y cicatrices retráctiles, incluso cicatrices atróficas (cicatrices de acné severo).

Los métodos de tratamiento de cicatrices patológicas, una vez formadas, se describen ampliamente en la literatura. Puede tratarse, por ejemplo, de "presoterapia", realizada con prendas elásticas de compresión, o de "corticoterapia" por inyección en el interior de la cicatriz de productos a base de cortisona. Para cicatrices atróficas, se utilizan a menudo tratamientos con láser o peeling. No obstante, estos tratamientos son a veces invasivos, y con frecuencia requieren controlarse durante varios meses, incluso años, lo que resulta vinculante para el paciente.

El documento "*The effect of sucralfate, an agent for gastroprotection on the healing of split thickness graft donor sites*" de Birol Civelek publicado en *European Journal of Plastic Surgery* (2007), vol. 30, páginas 25-28, describe el tratamiento con sucralfato en heridas resultantes de una muestra de piel para un injerto. No obstante, las heridas estudiadas en el presente documento no pueden generar cicatrices hipertróficas. De hecho, como se menciona por ejemplo en el documento "*Greffes cutanées*" de Revol *et al.* publicado en *Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*, (2010), 45-070, un injerto de piel fina debe extraerse con el fin de mantener enclaves epiteliales en el sitio donante y de extraer los queratinocitos de la capa basal en el injerto. Por consiguiente, el dermatoma eléctrico debe pasar a las crestas o papilas dérmicas, lo que provoca una herida en la dermis papilar, es decir, la capa superficial de la dermis. De esta manera, una herida resultante de una muestra de injerto de piel fina no alcanza la dermis reticular, es decir, la dermis profunda, y por consiguiente, no causa una alteración de las partes profundas de la dermis. Así, las muestras de piel fina no pueden generar cicatrices hipertróficas. En cambio, se sabe que las cicatrices hipertróficas pueden tener lugar en un sitio donante, cuando se realiza un injerto de piel total, es decir, se extrae una capa de piel que comprende la epidermis, la dermis y sus anexos pilosebáceos, lo cual este no es el caso de este documento de la técnica anterior.

En resumen, cabe señalar que, en el documento de Birol Civelek *et al.*, las heridas se tratan o no se tratan con sucralfato, no desarrollan después cicatrices hipertróficas, lo cual demuestra adecuadamente que estas heridas no son capaces de generar cicatrices hipertróficas, al margen de su tratamiento.

En consecuencia, sería deseable tratar aguas arriba, de manera preventiva, heridas que generan cicatrices patológicas, con el fin de limitar la hiperproliferación o la fibrosis anormal del tejido de granulación durante la cicatrización, y reducir de esta manera el riesgo de formación de cicatrices patológicas.

La invención tiene por objeto, conforme a un primer aspecto, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa, para su uso en el tratamiento de heridas que generan cicatrices patológicas, seleccionadas preferentemente entre cicatrices hipertróficas o retráctiles, incluso cicatrices atróficas.

La invención también tiene por objeto, conforme a un segundo aspecto, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa, para su uso en el tratamiento de heridas en un sujeto que tiene una predisposición a desarrollar cicatrices hipertróficas o retráctiles, incluso cicatrices atróficas.

Según otro modo de realización, la invención consiste en una sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso en el tratamiento de heridas que generan cicatrices patológicas seleccionadas entre las cicatrices de acné severo.

Este tratamiento está especialmente indicado para tratar cicatrices patológicas de todas las formas y tamaños, independientemente de su ubicación. Además, a diferencia de los tratamientos habituales aplicados tras la formación de cicatrices, el tratamiento según la presente invención se utiliza de forma preventiva en heridas que presentan un riesgo de formación de cicatrices patológicas.

En un proceso normal de cicatrización de heridas, es importante favorecer el fenómeno de cierre de la herida con el fin de evitar, por ejemplo, la invasión de microorganismos o sustancias extrañas en la herida, y por tanto, la infección de la herida. A modo de ejemplo, el documento FR-A-2916355 enseña a acelerar la proliferación y/o diferenciación

de fibroblastos utilizando un copolímero particular para favorecer la velocidad de cicatrización. Es entonces conveniente favorecer la migración de los queratinocitos para reconstituir la epidermis.

5 No obstante, en el caso particular de las cicatrices hipertróficas, el tejido de granulación formado por fibroblastos hiperproliferativa de forma anormal. Cuando los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos, este exceso de tejido fibroso se contrae, induciendo protuberancias de tejido más denso en la dermis.

10 Así pues, no es conveniente, para este tipo de heridas específicas que generan cicatrices patológicas, hipertróficas o retráctiles, favorecer la proliferación y la diferenciación de miofibroblastos.

Por el contrario, es aconsejable, para este tipo de heridas que causan cicatrices patológicas, controlar los miofibroblastos para limitar el desarrollo de una fibrosis dérmica.

15 De este modo, la invención tiene por objeto, conforme a otro aspecto, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa, para su uso en la inhibición de la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos durante la cicatrización de heridas que generan cicatrices patológicas seleccionadas entre las cicatrices hipertróficas o retráctiles, incluso cicatrices atróficas.

20 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la aplicación del compuesto según la invención en las heridas que pueden generar cicatrices patológicas permite prevenir eficazmente la formación de cicatrices hipertróficas, retráctiles o atróficas.

25 Esta aplicación resulta particularmente preferente en sujetos que tienen una predisposición a desarrollar el tipo de cicatrices patológicas.

Los inventores han demostrado en realidad que, en el contexto de la presente solicitud, la inhibición de la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos permite controlar y/o limitar la hiperproliferación anormal del tejido de granulación, y/o limitar la contracción de la herida durante la cicatrización de heridas que generan cicatrices patológicas, mejorando así la calidad de las cicatrices formadas.

30 La presente invención también ha puesto de manifiesto igualmente que el uso de sal de potasio de octasulfato de sacarosa influye en la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos.

35 Descripción de las figuras

La figura 1 ilustra el efecto de la sal de potasio de octasulfato de sacarosa KSOS en la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos.

40 En particular, la figura 1 (A) muestra la expresión del ARN mensajero de α -SMA por RT-PCR cuantitativa en 4 condiciones (control no diferenciado sin TGF- β , control diferenciado con TGF- β , control no diferenciado sin TGF- β pero con KSOS, y control diferenciado con TGF- β y KSOS).

La figura 1 (B) muestra la expresión proteica de α -SMA por el método de membrana Western.

45 La figura 1 (C) muestra la expresión proteica de α -SMA visualizada por inmunofluorescencia.

La figura 1 (D) ilustra los porcentajes de las células diferenciadas que expresan α -SMA.

50 La figura 2 ilustra, con imágenes de los entramados de colágeno en D1 y D7 en las diferentes condiciones, el efecto inhibitorio de la contracción de los entramados de colágeno del apósito Urgotul® Start que contiene la sal de potasio de octasulfato de sacarosa (KSOS) después de 1 y 7 días de cultivo.

Descripción detallada de la invención

55 Cicatrices patológicas

La presente invención se centra en las heridas que crean 3 tipos de cicatrices patológicas: las cicatrices hipertróficas, las cicatrices retráctiles y las cicatrices atróficas.

60 Las cicatrices hipertróficas o retráctiles tienen su origen común en una fase hiperplásica inicial de fuerte intensidad y/o de larga duración, es una fase que induce un exceso de tejido fibroso denso en la dermis no remodelada. Estas cicatrices patológicas están hinchadas y son voluminosas, rojas, duras y causan picazón. Se caracterizan por aumento de la deposición de colágeno dérmico, resultante de la capa profunda de la dermis dañada, proteoglicanos, fibronectina y agua tisular bajo el epitelio.

65 Las cicatrices hipertróficas o retráctiles se suelen formar después de una quemadura, pero también pueden

desarrollarse después de una herida profunda (incisión quirúrgica, por ejemplo). Permanecen confinadas en el interior de los límites de la herida original. A nivel microscópico, presentan fibras de colágeno finas y miofibroblastos que expresan α -actina de músculo liso en grandes cantidades. Las retracciones observadas en las cicatrices hipertróficas o retráctiles son causadas por la actividad contráctil de los miofibroblastos. Por consiguiente, los miofibroblastos son la causa de la alteración de los haces de colágeno en la capa profunda de la dermis. De hecho, los haces de colágeno son normalmente planos pero, a causa de la contracción de los miofibroblastos, adoptan una forma enrollada que propicia la formación de nódulos de colágeno bajo el epitelio.

5 Las cicatrices hipertróficas, cuando se sitúan en una articulación (pliegue de flexión) o una línea de tensión, pueden, al igual que las cicatrices retráctiles, generar retracciones discapacitantes. La vascularización es más abundante que en la piel normal, y los vasos se dilatan más. Después de una fase activa, que puede llegar a durar uno o dos años, las cicatrices hipertróficas pueden disminuir gradualmente pero raramente desaparecen por completo.

15 Las cicatrices retráctiles son cicatrices no funcionales en el sentido de que limitan la funcionalidad de la zona en la que se encuentran. Generan una pérdida de movilidad de la zona cicatricial y las zonas adyacentes, pudiendo limitar por completo el movimiento (por ejemplo, los codos y la movilidad de los brazos).

20 Las cicatrices atróficas se sitúan bajo el nivel de la piel circundante. Forman pequeños huecos y aparecen cuando durante el proceso de cicatrización se producen pocas fibras nuevas de tejido conectivo. Las cicatrices de acné severo o varicela son ejemplos típicos de cicatrices atróficas. Conforme a la presente invención, por cicatrices de acné severo se entiende cicatrices de acné que se generan por lesiones que alcanzan las capas de la dermis y no solo a la epidermis. Las cicatrices de acné severo suelen ser el resultado más frecuente de las formas de acné, tales como acné nodular, acné fulminans, o acné conglobata que causan lesiones inflamatorias, tales como nódulos forunculoides endurecidos que tienen un diámetro superior a 5 mm (acné nodular) y pueden acabar desarrollando fístulas (acné conglobata). Las cicatrices del acné severo pueden adoptar formas muy diversas. La primera forma denominada "en cráter" corresponde a cicatrices amplias y redondas con una depresión que simula un cráter de fondo plano. Las cicatrices del acné "en picahielo", pequeñas y a menudo más profundas que las cicatrices "en cráter", transmiten la impresión de que la piel se ha picado con un instrumento puntiagudo. Estas son las cicatrices más difíciles de tratar. Estas cicatrices son el lugar de una fibrosis en la que permanece la cicatriz y dificulta los tratamientos habituales.

30 Existe una serie de factores que contribuyen a la aparición de cicatrices patológicas, entre los factores de riesgo de formación de cicatrices patológicas, pueden citarse:

- 35 - tez: las personas con una tez oscura (de origen magrebí o africano) son claramente más propensas a las cicatrices hipertróficas que los caucásicos. Los sujetos con una tez muy clara también tienen tendencia a desarrollar cicatrices hipertróficas;
- 40 - edad: común en los niños, las cicatrices hipertróficas son raras en los ancianos;
- hormonas: ciertos periodos de la vida, vinculados a fuertes brotes hormonales (pubertad, embarazo), son también más propicios para el desarrollo de cicatrices anormales, y cicatrices del acné;
- 45 - ubicación corporal: ciertas partes del cuerpo son más propensas a desarrollar cicatrices patológicas, como, por ejemplo, las zonas de pliegues, las zonas articulares, las zonas de tensión (como codos, hombros, tórax), el esternón, el cuello, las orejas o el rostro;
- patologías infecciosas que causan cicatrices atróficas (varicela, acné severo).

50 Las heridas que generan cicatrices patológicas se definen, en el sentido de la presente solicitud, como las heridas que alcanzan la dermis, preferentemente, las heridas que alcanzan la dermis reticular (también llamada dermis profunda). De este modo, las heridas que generan cicatrices patológicas pueden definirse como heridas que tienen una profundidad superior a 0,30 mm, más preferentemente superior a 0,35 mm y aún más preferentemente superior a 0,40 mm.

55 Las heridas que generan cicatrices patológicas también pueden definirse en el sentido de la presente solicitud, como las heridas ubicadas en determinadas partes del cuerpo como las zonas de pliegue, las zonas articulares, las zonas de tensión (como codos, hombros, tórax), el esternón, el cuello, las orejas o el rostro.

60 Las heridas que generan cicatrices patológicas también pueden definirse en el sentido de la presente solicitud como heridas abiertas que aparecen en sujetos que tienen una predisposición a desarrollar cicatrices hipertróficas, retráctiles o cicatrices atróficas, tales como por ejemplo sujetos con una tez oscura o muy clara, niños, adolescentes en fase de pubertad, mujeres embarazadas.

65 Por consiguiente, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención presenta un especial interés para el tratamiento de heridas en sujetos que tienen una predisposición a desarrollar cicatrices hipertróficas o retráctiles o

atróficas, tales como los sujetos con una tez oscura o muy clara, niños, adolescentes en fase de pubertad, mujeres embarazadas.

Sal de de potasio de octasulfato de sacarosa

5 La sal de potasio de octasulfato de sacarosa utilizada en el contexto de la presente invención es un oligómero sintético formado a partir de 1 a 2 unidades osas, en general, unidas entre sí por un enlace glicosídico alfa o beta. En otras palabras, se trata de un disacárido.

10 El oligosacárido es un disacárido, concretamente sacarosa.

La sal de potasio de octasulfato de sacarosa es un "oligosacárido polisulfatado", es decir, un oligosacárido cuyos grupos hidroxilo de cada osa se han sustituido con un grupo sulfato.

15 El oligosacárido polisulfatado utilizado en el contexto de la presente solicitud es octasulfato de sacarosa.

El oligosacárido polisulfatado utilizado en el contexto de la presente invención puede encontrarse en forma de sal.

20 En el contexto de la presente invención, el oligosacárido polisulfatado utilizado es la sal de potasio de octasulfato de sacarosa.

El oligosacárido polisulfatado utilizado en el contexto de la presente invención puede encontrarse en forma de polvo micronizado o en forma solubilizada.

25 Un ejemplo de oligosacárido polisulfatado utilizado en el contexto de la presente invención es la sal de potasio de octasulfato de sacarosa (conocida por la abreviatura KSOS) comercializada en el producto Urgotul® Start por los laboratorios URGO.

Sustancia activa adicional

30 En general, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención puede utilizarse sola o mezclada con uno o más compuestos oligosacáridos, o en combinación con una (o más) otra(s) sustancia(s) activa(s).

35 Otros compuestos oligosacáridos que pueden ser útiles mezclados con la sal de potasio de octasulfato de sacarosa son oligómeros sintéticos formados a partir de 1 a 4 unidades osas, preferentemente 1 o 2 unidades osas, generalmente unidas entre sí por un enlace glicosídico alfa o beta. En otras palabras, se trata de mono, di, tri o tetrasacáridos, y preferentemente mono o disacáridos.

40 No existe limitación particular en la naturaleza de las unidades osas de estos polisacáridos. Preferentemente, se tratará de pentosas o hexosas. A modo de ejemplo de monosacárido, puede citarse glucosa, galactosa o manosa. A modo de ejemplo de disacárido, puede citarse maltosa, lactosa, sacarosa o trehalosa. A modo de ejemplo de trisacárido, puede citarse melecitosa. A modo de ejemplo de tetrasacárido, puede citarse estaquiosa.

45 Preferentemente, el oligosacárido es un disacárido, y preferentemente sacarosa.

Otros oligosacáridos polisulfatados son oligosacáridos en los que al menos dos, y preferentemente todos los grupos hidroxilo de cada osa se han sustituido con un grupo sulfato.

50 Preferentemente, el otro oligosacárido polisulfatado utilizado en el contexto de la presente solicitud es octasulfato de sacarosa.

Otros oligosacáridos polisulfatados utilizados en el contexto de la presente invención pueden encontrarse en forma de sales o complejos.

55 A modo de ejemplo de sales, puede citarse sales de sodio, sales de calcio, sales de plata, o sales de aminoácidos.

A modo de ejemplo de complejos, puede citarse los complejos de hidroxialuminio.

60 Los oligosacáridos polisulfatados utilizados en el contexto de la presente invención pueden encontrarse en forma de polvo micronizado o en forma solubilizada. En general, los activos se seleccionan entre antibacterianos, antisépticos, analgésicos, antiinflamatorios, agentes activos que favorecen la cicatrización, agentes despigmentantes, agentes antiprurícticos, filtros UV, agentes calmantes, agentes hidratantes, agentes antioxidantes, y sus mezclas.

En general, los activos se seleccionan entre:

65 - antibacterianos, tales como polimixina B, penicilinas (amoxicilina), ácido clavulánico, tetraciclinas, minociclina,

clortetraciclina, aminoglicósidos, amikacina, gentamicina, neomicina, plata y sus sales (sulfadiazina de plata), probióticos, sales de plata;

- 5 - antisépticos, tales como mercurotiolato de sodio, eosina, clorhexidina, borato de fenilmercurio, agua oxigenada, solución de Dakin, triclosán, biguanida, hexamidina, timol, lugol, povidona yodada, merbromina, cloruro de benzalconio y de bencetonio, etanol, isopropanol;
- 10 - analgésicos, tales como paracetamol, codeína, dextropropoxifeno, tramadol, morfina y sus derivados, corticoides y derivados;
- 10 - antiinflamatorios, tales como glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, aceclofenaco, ketorolaco, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, naproxeno, indometacina, naproxcinod, nimesulida, celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, fenilbutazona, ácido niflúmico, ácido mefenámico;
- 15 - agentes activos que favorecen la cicatrización, tales como retinol, vitamina A, vitamina E, N-acetil-hidroxirolina, extractos de *Centella Asiatica*, papaína, siliconas, aceites esenciales de tomillo, niaouli, romero y salvia, ácido hialurónico, metformina, alantoína, Héma'títe® (Gattefossé), vitamina C, TEGO® Pep 4-17 (Evonik) Toniskin® (Silab), Collageneer® (Expanscience), Timecode® (Seppic), reparación de la piel Gatuline® (Gattefosse), pantenol, PhytoCellTec® Alp Rose (Mibelle Biochemistry) Erasyal® (Libragen), Serilesine® (Lipotec), heterósidos de Talapetraka (Bayer), Stoechiol (Codif), macarosa (Sensient), Dermaveil (Ichimaru Pharcos), ficosacárido AI (Codif), metformina;
- 20 - agentes despigmentantes, tales como ácido kójico (ácido kójico SL® - Quimasso (Sino Lion)), arbutina (Olevatin® - Quimasso (Sino Lion)), mezcla de palmitoilpropil de sodio y extracto de nenúfar blanco (Sepicalm® - Seppic), undecilenoil fenilalanina (Sepiwhite® - Seppic),
- 25 - antipruríticos: hidrocortisona, enoxolona, difenhidramina, antihistamínico con *aplicación local anti-H1,
- 30 - activos hidratantes, tales como Xpermoist® (Lipotec), ácido hialurónico, urea, ácidos grasos, glicerina, ceras, Exossine® (Unipex),
- filtros UV, tales como Parsol® MCX, Parsol® 1789,
- 35 - agentes calmantes, tales como camomila, bisabolol, Zanthalène®, ácido glicirhebénico, tanactina (CPN), Calmiskin® (Silab),
- agentes antioxidantes, tales como vitamina E.

40 Según un modo preferente de realización, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención puede utilizarse en combinación con un agente antioxidante.

Galénica

45 La sal de potasio de octasulfato de sacarosa utilizada en el contexto de la presente invención puede implementarse en una formulación galénica, como por ejemplo un gel, una solución, una emulsión, una crema, gránulos o cápsulas de diferentes tamaños que oscilan desde nano o micrómetros a milímetros, permitiendo su aplicación directamente a la herida. Alternativamente, el compuesto utilizado en el contexto de la presente invención puede implementarse en una solución para inyección subcutánea.

50 En caso de emplearse mezclada con uno o más compuestos oligosacáridos o en combinación con una o más sustancias activas, estos compuestos pueden incorporarse en la misma formulación galénica o en formulaciones galénicas distintas.

55 Naturalmente, la cantidad de sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención utilizada en la formulación galénica se adapta en función de la cinética deseada así como restricciones específicas inherentes a su naturaleza, solubilidad, resistencia al calor, etc.

60 Generalmente, cuando se utiliza en una formulación galénica, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención puede incorporarse en un contenido comprendido entre 0,1 y 50 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Apósito

65 Preferentemente, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa utilizada en el contexto de la presente invención, o una formulación galénica que la contiene, se incorporará en un apósito.

La sal de potasio de octasulfato de sacarosa o una formulación galénica que la contiene puede incorporarse en cualquier elemento de la estructura de un apósito a condición de que el compuesto pueda ponerse en contacto directa o indirectamente con la superficie de la herida.

5 Preferentemente y con el fin de favorecer una acción rápida, este compuesto (o una formulación galénica que lo contiene) se incorporará en la capa del apósito que se pone en contacto con la herida o se deposita en la superficie del apósito que se pone en contacto con la herida.

10 Ventajosamente, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa (o una formulación galénica que la contiene) puede depositarse de forma continua o discontinua en la superficie destinada para ponerse en contacto con la herida:

- en forma líquida, por ejemplo, por vaporización de una solución o suspensión del recipiente;

15 - en forma sólida, por ejemplo, por tamizado de un polvo del recipiente.

La capa o superficie que se pone en contacto con la herida puede constituirse por ejemplo por un material absorbente, tal como una espuma de poliuretano absorbente hidrófila; un material textil, tal como una compresa, como por ejemplo un textil no tejido, una película, un velo de fibra; un material adhesivo absorbente o no; una estructura interfase adherente o no.

20 En general, se puede jugar con la galénica o la estructura del apósito para obtener un perfil de liberación de la sal de potasio de octasulfato de sacarosa específica, rápida o retardada, según sea necesario.

25 Por supuesto, la cantidad de sal de potasio de octasulfato de sacarosa utilizada en la formulación galénica o en el apósito se adaptará en función de la cinética deseada así como las restricciones específicas inherentes a su naturaleza, solubilidad, resistencia al calor, etc.

30 Por apósito, se entiende, en el sentido de la presente solicitud, todos los tipos de apósitos utilizados para el tratamiento de heridas.

Normalmente, un apósito comprende al menos una capa o matriz, adhesiva o no.

35 La sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención, o una formulación galénica que la contiene, puede incorporarse en cualquier elemento de la estructura de un apósito, por ejemplo en la matriz.

Preferentemente, y con el fin de favorecer una acción rápida, este compuesto (o una formulación galénica que lo contiene) puede incorporarse en la capa del apósito que se pone en contacto con la herida o se deposita en la superficie de la capa del apósito que se pone en contacto con la herida.

40 Dichas técnicas de deposición son bien conocidas por los expertos en la materia y algunas se describen por ejemplo en la solicitud de patente WO 2006/007814.

45 En el contexto de su uso en un elemento de apósito, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención se incorpora en una cantidad tal que la cantidad de sal de potasio de octasulfato de sacarosa liberada en los exudados de la herida oscila entre 0,001 g/l y 50 g/l, y preferentemente entre 0,01 y 10 g/l.

50 Según una variante de la invención, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención puede incorporarse en un apósito absorbente a base de fibras gelificantes, como por ejemplo el producto AQUACEL® comercializado por la sociedad CONVATEC.

55 Muy a menudo, durante la colocación de estos apósitos, el personal sanitario mantiene estos últimos en su lugar con ayuda de una cinta o cubre estos últimos con un elemento secundario, tal como un segundo apósito absorbente o una cinta adhesiva. Por consiguiente, es útil que el apósito quede fijado en la herida de modo que el personal sanitario tenga las manos libres para colocar estos elementos secundarios. En general, para este fin puede utilizarse cualquier tipo de adhesivo empleado habitualmente en los apósitos.

Con el fin de no afectar el tejido sano o los bordes de la herida, especialmente cuando se retira el apósito, resulta preferente un adhesivo que tenga la propiedad de adherirse a la piel sin adherirse a la herida.

60 A modo de ejemplo de dicho adhesivo, se puede citar los adhesivos a base de elastómeros de silicona o poliuretano, tales como geles de silicona o poliuretano, y adhesivos hidrocoloides.

65 Dichos adhesivos hidrocoloides comprenden en particular una matriz elastomérica a base de uno o más elastómeros seleccionados entre polímeros en bloque de poli(estireno-olefina-estireno) en asociación con uno o más compuestos seleccionados entre plastificantes, tales como aceites minerales, resinas fijadoras y, si es necesario, antioxidantes, en la que se incorpora una cantidad, preferentemente pequeña, de hidrocoloides (3 a 20 % en peso) como por

ejemplo carboximetilcelulosa sódica o polímeros superabsorbentes como los productos comercializados bajo el nombre LUQUASORB® por la sociedad BASF.

5 Según un modo preferente de realización, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa utilizada en el contexto de la presente invención, o una formulación galénica que la contiene, se incorporará a un apósito que comprende un adhesivo hidrocoloide, dicha sal de potasio de octasulfato de sacarosa se incorpora en dicho adhesivo preferentemente en una cantidad comprendida entre 1 y 15 % en peso, más preferentemente entre 5 y 10 % en peso, con respecto al peso del adhesivo.

10 La formulación de dichos adhesivos hidrocoloides es bien conocida por el experto en la materia y se describe por ejemplo en las solicitudes de patente FR 2 783 412, FR 2 392 076 y FR 2 495 473.

15 El uso de una malla adhesiva en el textil no tejido permite de manera especialmente ventajosa disminuir o evitar el riesgo de que pequeñas fibrillas de material textil se pongan en contacto con la herida y se peguen a los tejidos, causando con ello una sensación dolorosa a la retirada, incluso un obstáculo en el proceso de cicatrización de la herida. También permite, además, regular mejor el flujo de líquido en el material textil y reducir o eliminar el riesgo de "bloqueo del gel", resultante del uso de las fibras superabsorbentes, que limitan de hecho la capacidad de absorción del textil no tejido.

20 Según una variante de realización preferente de la presente invención, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención se incorpora en dicho adhesivo a una concentración compatible con su solubilidad y su resistencia al calor.

25 Sobre la base de estos criterios, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención se utiliza preferentemente en una cantidad comprendida entre 1 y 15 % en peso, y más preferentemente entre 5 y 10 % en peso, con respecto al peso total del adhesivo.

30 Si se desea aumentar la absorción de este apósito no tejido, este último puede asociarse con una capa absorbente adicional, y preferentemente una capa absorbente que no hace gel, en particular, como una compresa, tal como la utilizada en el producto URGOTUL® Duo o URGOTUL® Trio, una espuma hidrófila absorbente, preferentemente una espuma de poliuretano hidrófila con una capacidad de absorción superior a la del textil no tejido, tal como la utilizada en el producto CELLOSORB®.

35 Según un modo preferente de realización, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención se incorpora en un apósito no tejido, asociado con una capa absorbente adicional, y preferentemente una capa absorbente que no hace gel, como, en particular, una compresa.

40 Según otro modo preferente de realización, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención se incorpora en un apósito no tejido, asociado con una capa absorbente adicional, y preferentemente una capa absorbente que no hace gel, como, en particular, una espuma hidrófila absorbente, preferentemente una espuma de poliuretano hidrófila con una capacidad de absorción superior a la del textil no tejido.

45 El textil no tejido y la espuma pueden asociarse con técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, por calandrado en caliente con un polvo termofusible a base de polímeros TPU/policaprolactona.

Esta técnica se emplea habitualmente para el ligado entre sí de textiles no tejidos destinados al mercado médico.

50 Por último, esta espuma o el textil no tejido (cuando se utiliza solo) pueden cubrirse con un soporte para proteger la herida del exterior.

Este soporte puede tener un tamaño superior al de las otras capas y ser adhesivo de forma continua o discontinua en la cara que se pone en contacto con la herida a fin de optimizar el mantenimiento del apósito durante su uso, especialmente si la herida se sitúa en zonas corporales irregulares.

55 Este soporte y su adhesivo son preferentemente impermeables a fluidos pero muy permeables al vapor de agua con el fin de permitir una gestión óptima de los exudados absorbidos por el apósito y prevenir los problemas de maceración.

60 Dichos soportes son bien conocidos por los expertos en la materia y consisten, por ejemplo, en películas transpirables impermeables, tales como películas de poliuretano, complejos de espuma/película o textil no tejido/película.

Aditivos

65 Además de los agentes activos, la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención puede utilizarse en combinación con uno (o más) otra(s) sustancia(s) activa(s).

Los aditivos utilizados habitualmente en la preparación de apósitos, pueden seleccionarse particularmente entre perfumes, conservantes, vitaminas, glicerina, ácido cítrico, etc.

- 5 La actividad de la sal de potasio de octasulfato de sacarosa según la invención se pone de manifiesto en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

10 **Ejemplo 1: Puesta en evidencia del efecto de la sal de potasio de octasulfato de sacarosa**

(KSOS) sobre la diferenciación de miofibroblastos

15 1. Cultivo de fibroblastos humanos dérmicos normales (FHDN)

Se prepararon cultivos de fibroblastos humanos dérmicos normales (FHDN) en medio de cultivo DMEM/F12 (comercializados por la sociedad Invitrogen) suplementado con suero de ternera fetal al 10 % (comercializado por la sociedad Invitrogen), con 5 µg/ml de insulina (comercializada por la sociedad Promokine) y con 1 ng/ml de bFGF (comercializado por la sociedad Promokine).

20 2. Inducción de la diferenciación

Se indujo a continuación la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos.

- 25 Para ello, los cultivos de FHDN se colocan en una placa de P100 recubierta con colágeno en 5 µg/ml en medio DMEM/F12 suplementado con suero de ternera fetal al 10 % y adicionado con 10 ng/ml de TGF-β (comercializado por la sociedad Promocell), factor de crecimiento de control de la proliferación y la diferenciación de células (control diferenciado en la figura 1).

- 30 Asimismo se realizó un control no diferenciado mediante cultivos en DMEM/F12 suplementado con suero de ternera al 10 % sin TGF-β.

Se añadió KSOS a los cultivos de control y al control diferenciado por su efecto sobre la diferenciación a 2 mg/ml.

- 35 Los resultados se analizaron después de 4 días de cultivo.

3. Puesta en evidencia de la inhibición de la diferenciación de los fibroblastos

- 40 Para poner de manifiesto la inhibición de la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, se midió la expresión de ARNm de α-SMA por RT-PCR cuantitativa y se detectó la presencia de la proteína α-SMA por el método de membrana Western. Para la medición del efecto inhibitor del compuesto según la invención, se añadió KSOS a 2 mg/ml en los cultivos de diferenciación.

- 45 - Por RT-PCR cuantitativa: se procedió a la extracción de ARNm por el método de Trizol, cloroformo e isopropanol.
 - Por el método de membrana Western: se prepararon extractos celulares totales y se realizó una membrana Western. Los anticuerpos utilizados son anticuerpos de conejo anti-α-SMA y de ratón anti-actina (comercializados por Promega).

- 50 Los resultados de diferenciación en D4 demuestran claramente la inducción de la expresión de α-SMA en los cultivos en presencia de TGF-β y la inhibición de esta inducción al añadir KSOS (Figura 1).

- 55 - Inmunofluorescencia: se prepararon cultivos de células en placas de 12 pocillos sobre portaobjetos de vidrio recubiertos con colágeno. Se procedió a la fijación de las células con formaldehído al 4 %, y a la permeabilización con Triton. El inmunomarcaje se realiza con una tinción con DAPI (que confiere un color azul) a los núcleos celulares, un anticuerpo de conejo anti-α-SMA y un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado a Cys3 (comercializados por Promega).

- 60 El número de células diferenciadas con el número total de células se determinó por recuento celular. El diagrama de la figura 1 (D) expone los porcentajes de las células diferenciadas.

En este caso, la adición de KSOS provoca una inhibición de la diferenciación generada normalmente por el TGF-β.

Ejemplo 2: Puesta en evidencia del efecto de la sal de potasio de octasulfato de sacarosa (KSOS) en la retracción de los entramados de colágeno

65 1. Preparación de entramados de colágeno

Los entramados de colágeno se obtuvieron sembrando $0,8 \cdot 10^6$ fibroblastos de dermis humanas normales (FHDN) en un gel de colágeno de tipo I con una concentración de 1,3 mg/ml final.

5 2. Puesta en evidencia del efecto de la sal de potasio de octasulfato de sacarosa en la retracción de entramados de colágeno

Se aplicó un apósito (comercializado bajo el nombre comercial Urgotul Start) que comprende sal de potasio de octasulfato de sacarosa al 7,5 % en la superficie de los entramados de colágeno.

10 Una serie de control, sin apósito, se realizó para evaluar la contracción normal del gel de colágeno para los FHDN sembrados.

Del mismo modo, un control positivo se realizó mediante la adición de TGF- β a una concentración de 10 ng/ml para visualizar la fuerte contracción inducida por los FHDN altamente diferenciados en miofibroblastos.

15 La incubación se mantiene hasta 7 días.

3. Resultados

20 La observación de los efectos de la sal de potasio de octasulfato de sacarosa en la retracción de los entramados de colágeno se efectuó gracias a un análisis fotográfico (figura 2) y a una medición mediante un análisis de imágenes de la superficie de los entramados una vez contraídos.

25 Los resultados de las mediciones de la superficie media de los entramados de colágeno aparecen en la siguiente tabla:

	Tratamiento	Media de las superficies (mm ²)	% con respecto al control
Día 1	Control	229,7	100
	Control + TGF- β	217,3	95
	Urgotul Start que comprende KSOS según la invención	533,8	232
Día 4	Control	191,0	100
	Control + TGF- β	145,9	76
	Urgotul Start que comprende KSOS según la invención	481,4	252
Día 7	Control	174,7	100
	Control + TGF- β	97	56
	Urgotul Start que comprende KSOS según la invención	484,6	277

30 En condiciones de control, los entramados se contraen progresivamente entre el 1^{er} día y el 7^o día. La aplicación del apósito Urgotul Start que comprende la sal de potasio de octasulfato de sacarosa ralentiza significativamente la contracción de los entramados.

Este resultado demuestra que el tratamiento con KSOS limita la contracción de los entramados de colágeno, lo que es muy positivo para el tratamiento y la prevención de cicatrices patológicas con niveles de retracción de cicatrices importantes.

35 Ejemplo 3

Se preparó una formulación de tipo filmogel a base de disolvente que comprende un oligosacárido polisulfatado sintético según la invención con la siguiente composición:

40

Constituyentes	%
Nitrocelulosa	12,800
Aceite de ricino	11,000
Etanol absoluto	24,90

Aceite de etilo	49,70
Filtros UV	1,500
Sal de potasio de octasulfato de sacarosa KSOS	0,100

La nitrocelulosa se diluyó en una mezcla de acetato de etilo y etanol absoluto. Después se añadió el aceite de ricino, los filtros UV y la KSOS hasta su disolución para obtener una composición de tipo filmogel.

5 **Ejemplo 4**

Se preparó una formulación de tipo filmogel de base acuosa que comprende un oligosacárido polisulfatado sintético según la invención con la siguiente composición:

Constituyentes	%
Agua desmineralizada	93,200
Espesante	0,500
Sorbitol	2,000
Dextrano	1,000
Sal de potasio de octasulfato de sacarosa KSOS	1,000
Metilparabeno	0,050
Propilparabeno	0,050
Fenoxietanol	0,700
NaOH al 10 %	1,500

10 El espesante se dispersó en agua con agitación vigorosa, después se añadieron el sorbitol y el dextrano por calentamiento a 40 °C para obtener una mejor solubilidad.

15 Se añadió KSOS, parabenos y fenoxietanol, y se agitó para homogeneizarse. Después se dejó enfriar a temperatura ambiente al detener el calentamiento, ajustando, si es necesario, la pérdida de agua. Por último, se neutralizó con sosa y se dejó en agitación durante 10 minutos antes de detener la agitación.

Ejemplo 5

20 Se preparó una formulación en forma de crema que comprende un oligosacárido polisulfatado sintético según la invención con la siguiente composición:

Constituyentes	%
Tensioactivo de aceite en agua	5,000
Cera emulsionante	2,000
Ácido esteárico	1,000
Isononanoato de isodecilo	6,000
Aceite de silicona (decametil-ciclopentasiloxano)	4,000
Éster emoliente (miristil lactato)	5,000
Agua desmineralizada	62,100
Espesante	0,300
Glicerina	5,000
Propilenglicol	5,000
Sal de potasio de octasulfato de sacarosa KSOS	0,500
Conservante	1,500

ES 2 615 255 T3

NaOH al 10 %	0,600
Surfactante siliconado	2,000

El espesante se dispersó en agua. Se añadió glicerina, propilenglicol, KSOS y el conservante y se homogeneizó. Se calentó a 70-75 °C. Cuando la mezcla alcanzó 70-75 °C, se ajustó la tasa de agua y después se neutralizó con soda al 10 % y la temperatura se volvió a los 70-75 °C.

- 5 Al mismo tiempo, se mezcló el tensioactivo de aceite en agua, la cera emulsionante, el ácido esteárico, el isononanoato de isodecilo, el aceite de silicona (decametil-ciclopentasiloxano), el éster emoliente (miristil lactato) y se calentó a 70-75 °C.
- 10 Cuando las 2 mezclas alcanzan 70-75 °C, se añadió la segunda a la primera con agitación vigorosa y se dejó en agitación caliente durante 10 minutos.
- Entonces se añadió el surfactante siliconado y se dejó de nuevo en agitación caliente durante 5 minutos.
- 15 Finalmente, se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente, manteniendo una agitación suficiente en función de la viscosidad de la mezcla. La mezcla adquiere un aspecto no homogéneo hacia los 35 °C, pero la crema se vuelve entonces lisa y brillante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso en el tratamiento de heridas que generan cicatrices patológicas seleccionadas entre cicatrices hipertróficas, retráctiles o atróficas.
2. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso en la inhibición de la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos durante la cicatrización de heridas que generan cicatrices patológicas seleccionadas entre cicatrices hipertróficas, retráctiles o atróficas.
- 10 3. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por que** se asocia con una o más sustancias activas seleccionadas entre antibacterianos, antisépticos, analgésicos, antiinflamatorios, agentes activos que favorecen la cicatrización, agentes despigmentantes, antiprurícticos, filtros UV, agentes calmantes, agentes hidratantes, agentes antioxidantes, y sus mezclas.
- 15 4. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según la reivindicación 3, **caracterizada por que** la otra sustancia activa se selecciona entre agentes antioxidantes.
- 20 5. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** está presente en una formulación galénica, como por ejemplo un gel, una solución, una emulsión, una crema, gránulos o cápsulas que permiten una aplicación directamente a la herida, preferentemente en una cantidad comprendida entre 0,1 y 50 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.
- 25 6. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** dicha sal de potasio de octasulfato de sacarosa, o una formulación galénica que la contiene, se integra en un elemento de un apósito, preferentemente en una cantidad tal que la cantidad de sal de potasio de octasulfato de sacarosa liberada en los exudados de la herida oscila entre 0,001 g/l y 50 g/l, y más preferentemente entre 0,01 y 10 g/l.
- 30 7. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según la reivindicación 6, **caracterizada por que** dicho apósito es un apósito no tejido, asociado con una capa absorbente adicional, y preferentemente una capa absorbente que no hace gel, como, en particular, una compresa.
- 35 8. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según la reivindicación 6, **caracterizada por que** dicho apósito es un apósito que comprende un textil no tejido, asociado con una capa absorbente adicional, y preferentemente una capa absorbente que no hace gel, en particular, una espuma hidrófila absorbente, preferentemente una espuma de poliuretano hidrófila con una capacidad de absorción superior a la del textil no tejido.
- 40 9. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, **caracterizada por que** dicho apósito comprende un adhesivo hidrocoloide y **por que** dicha sal de potasio de octasulfato de sacarosa se incorpora en dicho adhesivo, preferentemente en una cantidad comprendida entre 1 y 15 % en peso, más preferentemente entre 5 y 10 % en peso, con respecto al peso del adhesivo.
- 45 10. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento de heridas en un sujeto que tiene una predisposición a desarrollar cicatrices hipertróficas, retráctiles o atróficas.
- 50 11. Sal de potasio de octasulfato de sacarosa para su uso en el tratamiento de heridas que generan cicatrices patológicas seleccionadas entre las cicatrices del acné severo.

FIGURA 1 (A)

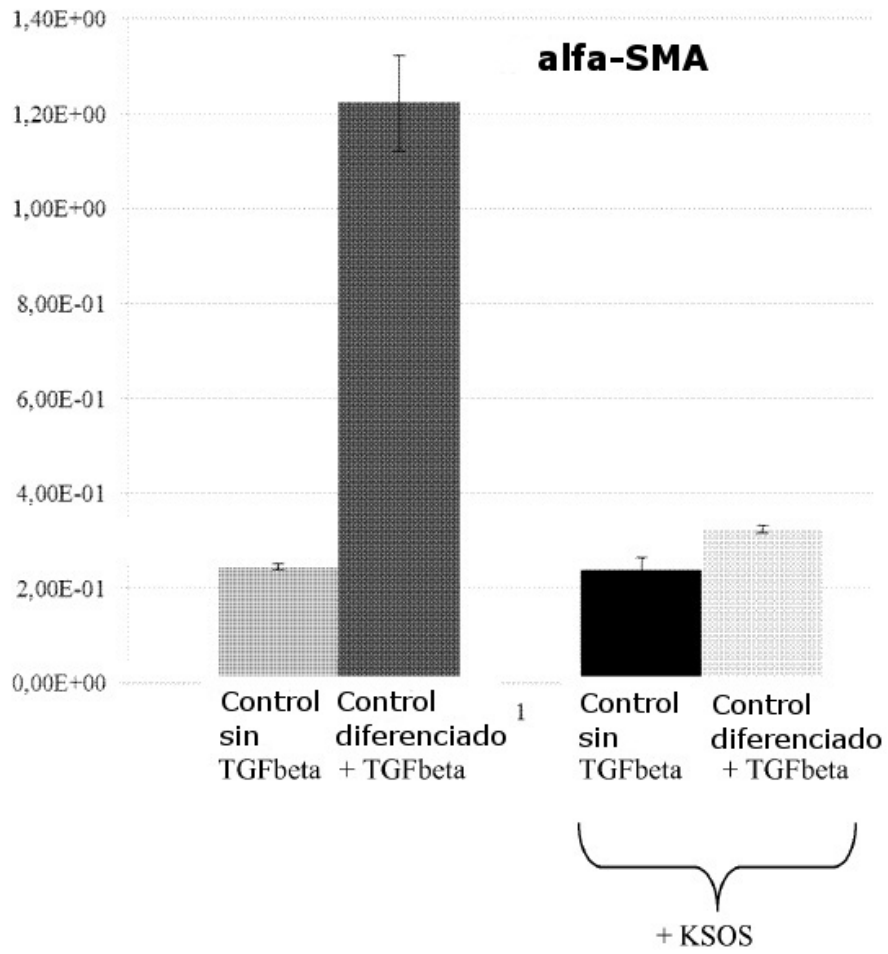


FIGURA 1 (B)

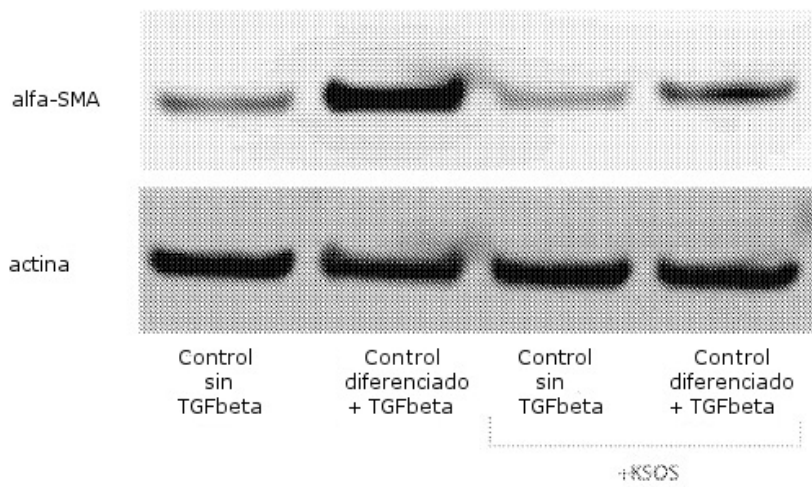


FIGURA 1 (C)

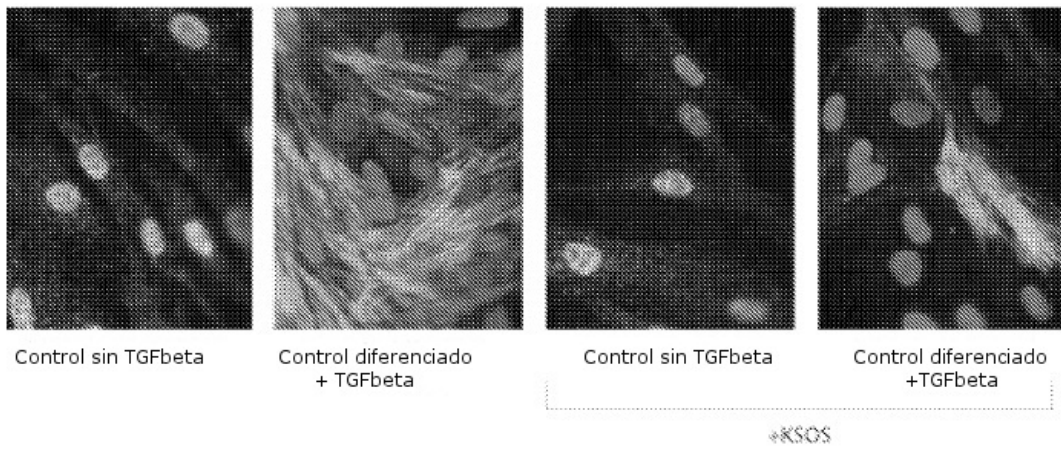


FIGURA 1 (D)

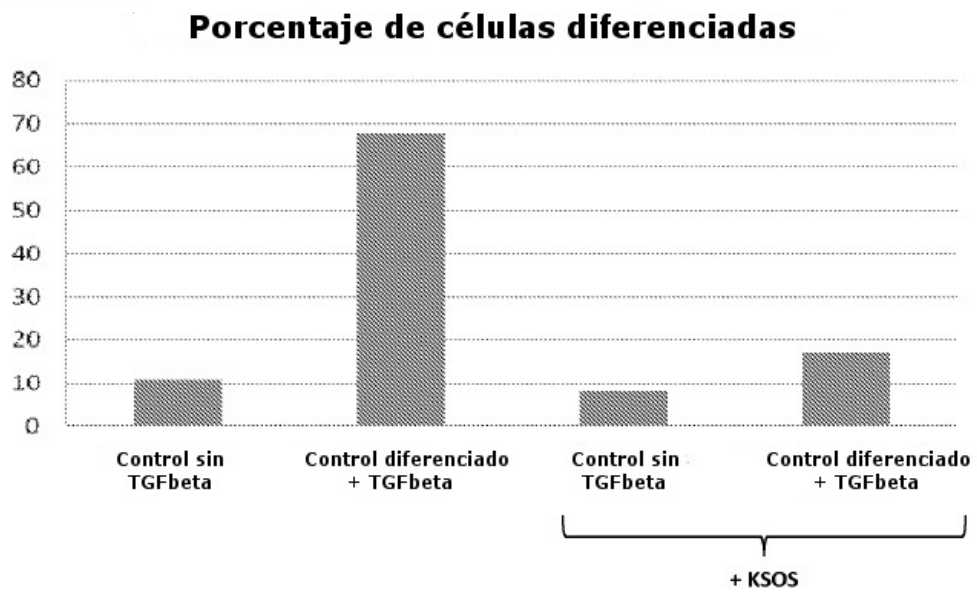


FIGURA 2

