

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 881**

51 Int. Cl.:

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 31/7008 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2008 PCT/IT2008/000675**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2009 WO09063522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2008 E 08850783 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2219632**

54 Título: **Composición para el tratamiento de cicatrices hipertróficas que comprende fucosa, dimetilsulfona y acetilglucosamina**

30 Prioridad:

15.11.2007 IT BS20070178

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

26.11.2019

73 Titular/es:

EXALYA S.R.L. (100.0%)

Via Santigaro 32

25010 San Felice del Benaco (Brescia), IT

72 Inventor/es:

DE PAOLI AMBROSI, GIANFRANCO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 732 881 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 para el tratamiento de cicatrices hipertróficas que comprende fucosa, dimetilsulfona y acetilglucosamina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva composición, tanto para uso farmacéutico como en forma de dispositivo médico, así como para cosméticos, que pueden obstruir el proceso de la fibra esclerótica, para prevenir la formación de cicatrices hipertróficas y queloides ya formados, así como como ayuda en el proceso de cicatrización, mejora las propiedades biomecánicas del cutis (tal como la elasticidad y la flexibilidad), restringiendo los fenómenos de retracción de la cicatrización.

10 Estado de la técnica

La respuesta fisiológica del organismo a una pérdida continua de solución cutánea se caracteriza por un complejo mecanismo de eventos articulados entre ellos, que solo en los últimos años se ha aclarado casi por completo.

Independientemente del tipo de herida, ya sea aguda o crónica, y la entidad de la pérdida de tejido, la curación de cada herida se produce en fases que se superponen con el tiempo y que no pueden separarse una de otra.

15 La reparación del tejido es un proceso dinámico e interactivo que tiene lugar normalmente en nuestro organismo y que implica mediadores solubles, matriz extracelular y células de sangre y parénquima.

El proceso de reparación fisiológica del tejido se subdivide tradicionalmente en 3 fases:

1. Fase de inflamación (de 0 a 3 días)

2. Fase proliferativa (de 3 a 24 días).

20 3. Fase de maduración o epitelización (de 6-10 días a 12-24 meses)

La primera fase se puede subdividir en las fases coagulativa e inflamatoria.

25 Las cicatrices hipertróficas y los queloides representan una respuesta exagerada de la biosíntesis de los fibroblastos caracterizados por depósitos anormales de fibras de colágeno (hipertrofia de colágeno) y por una cantidad reducida de ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polímero de naturaleza sacárida que pertenece a la familia química de los glicosaminoglicanos (GAG), compuesto por unidades repetitivas de ácido glucurónico y acetilglucosamina. Tal macromolécula es abundante en diferentes tejidos, donde realiza funciones específicas para ajustar la remodelación de la matriz cutánea, para regular los intercambios nutritivos entre células y tejidos y para determinar la migración, proliferación y diferenciación celular.

30 Se prestó atención al ácido hialurónico tanto a nivel de epidermis como de dermis. Este polisacárido de macromolécula puede ser sintetizado tanto por queratinocitos como por fibroblastos.

El ácido hialurónico se despolimeriza rápidamente por una enzima (enzima hialuronidasa) y su semivida en el cutis es de unos pocos días.

35 El ácido hialurónico también puede ser despolimerizado por un radical. Los radicales libres, independientemente de la forma en que son generados por el cutis, pueden atacar a la molécula dividiéndola en fragmentos de tamaño más pequeño. Como resultado de la despolimerización, ya sea enzimática u oxidativa, hay una reducción en las dimensiones de las moléculas y, como consecuencia directa, una reducción en la capacidad de la poly-A para ligar el agua. Este proceso condujo a una caída macroscópica en los parámetros de viscoelasticidad del cutis y a una reducción de la organización de la matriz extracelular caracterizada por una pérdida en la calidad de la fibra de colágeno que tiende a agregarse en estructuras dimensionadas crecientes con menos elasticidad.

40 El ácido hialurónico es capaz de prevenir la formación de tejido fibroesclerótico y modula la biosíntesis del colágeno en la parte de los fibroblastos.

En base a una respuesta exagerada en la formación de cicatrices hipertróficas y/o queloides, se revela un estado de inflamación crónica.

45 El documento FR 2 853 539 A divulga una composición cosmética que comprende al menos un compuesto de ramnosa, un compuesto de fucosa y un excipiente.

El documento WO 2005/117913 A divulga una composición farmacéutica que se aplica como una preparación tópica para el tratamiento de varias enfermedades que comprende aceites ozonizados con MSM y dimetilsulfóxido (DMSO) para mejorar la penetración de los principios activos y permitir el tratamiento de enfermedades internas y externas

El documento WO 02/28400 A divulga una formulación terapéutica para el tratamiento de la osteoartritis y el mantenimiento de la función articular en animales comprende del 10 al 25 % p/v de glucosamina y del 6 al 20 % p/v de metilsulfonilmetano.

5 El documento EP 0 852 946 A divulga una composición para uso cosmético, farmacéutico o dietético e incluye como ingrediente activo, al menos una de las sustancias que incluyen acetilglucosamina y ácido glucurónico en combinación con los ingredientes activos que pertenecen a la clase química de los ácidos carboxílicos, ácidos alfa-hidroxi, vitaminas, aminoácidos y bioflavonoides, y formulados con sinergistas, aditivos y excipientes particulares para uso externo o para uso interno.

10 El documento EP 1 749 532 A divulga un agente promotor de la proliferación para la célula queratinizada de la epidermis que comprende N-acetil-D-glucosamina y un agente promotor de la regeneración o agente protector para el epitelio, piel o dermis que comprende el agente promotor de la proliferación.

El documento WO 03/045366 A divulga una composición sintetizada que contiene iones de zinc, iones de calcio, iones de rubidio y/o iones de potasio en un portador farmacéuticamente aceptable que, cuando se aplica a una herida abierta, modula efectivamente la actividad de al menos MMP-2 y/o MMP-9 en la herida.

15 PETERSZEGI G ET AL: "Protection by L-fucose and fucose-rich polysaccharides against ROS-produced cell death in presence of ascorbate.", BIOMEDICINE AND PHARMACOTHERAPY, vol. 57, no. 3-4, May 2003 (2003-05), pages 130-133, XP002517047, divulgan que la fucosa y FROP-3 estimulan la proliferación de fibroblastos, protegen a los fibroblastos contra la muerte celular producida por ROS y tienen un efecto acelerador en la cicatrización de heridas.

20 ISNARD N ET AL: "Studies on corneal wound healing: Effect of fucose on iodine vapor-burnt rabbit corneas" OPHTHALMOLOGICA 200511 CH, vol. 219, no. 6, November 2005 (2005-11), pages 324-333, XP002517048, divulga que la fucosa disminuye la actividad de MMP-9 en el tejido corneal y se puede usar para el tratamiento local de las heridas corneales.

Objetivo y sumario de la invención.

25 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Esta invención se concibió a partir de las consideraciones anteriores y su objetivo es proporcionar una composición farmacéutica o cosmética que tenga la posibilidad de intervenir directa y simultáneamente contra la fisiología de la cicatrización, formulando la formación de colágeno soluble, bloqueando la hipertrofia cutánea, facilitando la biosíntesis del ácido hialurónico y bloqueando el proceso inflamatorio.

30 Más precisamente, esta invención propone una composición formulada para un uso combinado de fucosa con dimetilsulfona usada para las indicaciones descritas anteriormente en combinación con acetilglucosamina.

Se describen composiciones, que no están cubiertas por la presente invención, que comprenden solo uno o dos de los ingredientes activos fucosa, dimetilsulfona y acetilglucosamina.

De hecho, la fucosa (y/o los FROP, es decir, polisacáridos ricos en fucosa) se puede usar sola para prevenir la formación de cicatrices hipertróficas y/o queloides y para contrastar las dimensiones cuando ya están formadas.

35 La fucosa (y/o los FROP) se pueden usar en una combinación única con acetilglucosamina.

La fucosa (y/o los FROP) se pueden usar en una sola combinación con dimetilsulfona.

Según la presente invención, la dimetilsulfona y la fucosa se usan en combinación con acetilglucosamina.

40 La composición de esta invención se puede aplicar sobre la piel, ya sea intacta o lesionada, y se puede usar para fines internos en forma farmacéutica de comprimidos, cápsulas, gotas, inyecciones intramusculares, intravenosas, intraarticulares, intracutáneas, etc.

Descripción detallada de la invención

45 Se encontró sorprendentemente que la fucosa (y/o los FROP) usados tanto individualmente como en combinación con dimetilsulfona y acetilglucosamina pueden ejercer una actividad notable en la modulación del proceso de cicatrización. Entre otras cosas, la combinación en el uso de fucosa (y/o los FROP), de dimetilsulfona y acetilglucosamina puede actuar simultáneamente como un estimulador de la biosíntesis del ácido hialurónico y es capaz de inhibir la despolarización tanto oxidativa como enzimática.

50 La fucosa (y/ los FROP) estimula específicamente la producción de glicosaminoglicanos (incluido el ácido hialurónico) y, además, sulfato de heparina que es capaz de inhibir la enzima hialuronidasa (la enzima designada para la despolimerización del ácido hialurónico), ayuda en la remodelación de la matriz extracelular, y estimula la producción de tropocolágeno.

La dimetilsulfona, que actúa como un fuerte antiinflamatorio, inhibe la respuesta alérgica causada por los xenobióticos, es capaz de proteger tanto a los queratinocitos como a los fibroblastos de la acción perjudicial llevada a cabo por la radiación ultravioleta, e inhibe la acción de las citoquinas, entre las que se encuentra interleucina 1-alfa.

- 5 La dimetilsulfona y la fucosa (y/o los FROP) llevan a cabo una marcada actividad antioxidante y de antirradicales libres.

10 La acetilglucosamina también lleva a cabo una marcada actividad antiinflamatoria y antirradicales libres y, además, formando una de las dos moléculas de algunos glicosaminoglicanos (entre los cuales el ácido hialurónico) se comporta como un estimulador de la biosíntesis de los polisacáridos que actúan como un precursor bioquímico de la misma biosíntesis. La acetilglucosamina también puede actuar como un eficiente antioxidante e inhibir la despolimerización del ácido hialurónico mediado por los radicales libres.

15 En esta invención, la fucosa (y/o los FROP) se pueden usar en las formas levorotatoria y dextrorotatoria, y en mezclas racémicas, tanto en la forma cis como en la trans. Adicionalmente, la fucosa (y/o los FROP) y la dimetilsulfona y la acetilglucosamina, combinados de forma diferente entre ellos, se pueden usar en diferentes proporciones ponderales.

La fucosa (y/o los FROP) se pueden usar individualmente en un porcentaje en peso que va del 0,01 % al 90 %. Preferiblemente, dependiendo de la forma de administración y la forma farmacéutica y/o cosmética o, en un sentido general, la forma fisicoquímica usada, la fucosa se puede usar en un porcentaje en peso de entre el 0,2 % y el 30 %. Mejor aún, la fucosa (y/o los FROP) se pueden usar entre el 0,5 % y el 10 % en peso.

20 La fucosa (y/o los FROP) se puede usar en un porcentaje en peso desde 0,01 % a 90 % cuando se asocia con dimetilsulfona con esta última en un porcentaje en peso desde 0,1 % a 90 %. Preferiblemente, dependiendo de la forma de administración y la forma farmacéutica y/o cosmética o, en un sentido general, la forma fisicoquímica usada fucosa (y/o los FROP) se usará en un porcentaje en peso desde 0,2 % a 30 % cuando la dimetilsulfona se usa en un porcentaje en peso desde 0,5 % a 50 %.

25 Incluso más precisamente, la fucosa (y/o los FROP) se usarán en un porcentaje en peso del 0,5 % al 10 % cuando la dimetilsulfona se use en un porcentaje en peso del 1 % al 20 %.

30 La fucosa (y/o FROP) se puede usar con un porcentaje en peso que va del 0,01 % al 90 % cuando se asocia con acetilglucosamina con esta última en un porcentaje en peso del 0,01 % al 90 %. Preferiblemente, dependiendo de la forma de administración y la forma farmacéutica y/o cosmética o, en un sentido general, la forma fisicoquímica usada fucosa (y/o los FROP) se usa en un porcentaje en peso del 0,2 % al 30 % cuando la acetilglucosamina está en un porcentaje en peso del 0,5 % al 30 %.

Más precisamente aún, la fucosa (y/o los FROP) se usarán en un porcentaje en peso del 0,5 % al 10 % cuando la acetilglucosamina tenga un porcentaje en peso del 2 % al 10 %.

35 La dimetilsulfona se puede usar en un porcentaje en peso del 0,1 % al 90 % cuando se asocia con acetilglucosamina con esta última en un porcentaje en peso del 0,01 al 90 %. Preferiblemente, dependiendo de la forma de administración y de la forma farmacéutica y/o cosmética usada, la dimetilsulfona se usará en un porcentaje en peso del 0,5 % al 50 % cuando la acetilglucosamina tenga un porcentaje en peso del 0,5 % al 30 %.

Aún más precisamente, la dimetilsulfona se usará en un porcentaje en peso del 1 % al 20 % cuando la acetilglucosamina tenga un porcentaje en peso del 2 % al 10 %.

40 La fucosa (y/o los FROP) se puede usar en un porcentaje en peso del 0,01 % al 90 % cuando se asocia con dimetilsulfona con esta última en un porcentaje en peso del 0,1 % al 90 % y acetilglucosamina en un porcentaje en peso del 0,01 % al 90 %.

45 Preferiblemente, dependiendo de la forma de administración y la forma farmacéutica y/o cosmética usada, la fucosa (y/o los FROP) se usará en un porcentaje en peso del 0,2 % al 30 % cuando la dimetilsulfona esté en un porcentaje en peso del 0,5 % al 50 % y la acetilglucosamina tiene un porcentaje en peso del 0,5 % al 30 %.

Aún más precisamente, la fucosa (y/o los FROP) se usarán en un porcentaje en peso del 0,5 % al 10 % cuando la dimetilsulfona esté en un porcentaje en peso del 1 % al 20 % y la acetilglucosamina esté en un porcentaje en peso del 2 % al 10 %.

Ejemplos de formulaciones

50 Preparación 1 - ejemplo de referencia

Vial a inyectar por vía intramuscular, intracutánea y/o subcutánea.

N°	Descripción	% en peso
01	Fucosa	0,005
03	Dimetilsulfona	0,100
04	Agua bidestilada apirogénica a.r. ml	100

Procedimiento de preparación: se disuelve la dimetilsulfona por agitación en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida se añade la fucosa, se continúa agitando, manteniendo la temperatura constante. Se esteriliza cuando la solución esté límpida.

5 Preparación 2

Vial a inyectar por vía intramuscular, intracutánea y/o subcutánea.

N°	Descripción	% en peso
01	Fucosa	0,005
03	Dimetilsulfona	0,100
04	Acetilglucosamina	0,005
04	Agua bidestilada apirogénica a.r. ml	100

10 Procedimiento de preparación: se disuelve la dimetilsulfona por agitación en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida se añade la fucosa, se continúa agitando y se añade acetilglucosamina manteniendo la temperatura constante. Se esteriliza cuando la solución esté límpida.

Preparación 3 - ejemplo de referencia

Vial a inyectar por vía intramuscular, intracutánea y/o subcutánea.

N°	Descripción	en % en peso
01	Fucosa	0,005
02	Acetilglucosamina	0,050
03	Agua bidestilada apirogénica a.r. ml	100

15 Procedimiento de preparación: se disuelve la acetilglucosamina agitando en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida se añade la fucosa, se continúa agitando, manteniendo la temperatura constante. Se esteriliza cuando la solución esté límpida.

Preparación 4

Solución monofásica

N°	Descripción	% en peso
01	Acetilglucosamina	1,00
02	Fucosa	5,00
03	Dimetilsulfona	10,00
04	Propilenglicol	5,00
05	Glicerol	2,00

(continuación)

N°	Descripción	% en peso
06	Dimetil isosorbida	10,00
07	Conservantes	a.r.
08	Agua desionizada a.r.	100

- 5 Procedimiento de preparación: se disuelve la dimetilsulfona por agitación en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida, se añaden acetilglucosamina y fucosa; se continúa agitando, manteniendo la temperatura constante. Cuando la solución esté límpida, se mezcla en el propilenglicol y glicerol, se continúa agitando.

Preparación 5 - ejemplo de referencia**Solución monofásica**

N°	Descripción	% en peso
01	Acetilglucosamina	15,00
02	Fucosa	5,00
03	Propilenglicol	5,00
04	Glicerol	2,00
05	Dimetil isosorbida	10,00
06	Conservantes	a.r.
07	Agua desionizada a.r.	100

- 10 Procedimiento de preparación: se disuelve la acetilglucosamina agitando en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida, se añade la fucosa y se continúa agitando, manteniendo la temperatura constante.

Cuando la solución es una mezcla limpia en el propilenglicol y el glicerol, se continúa agitando.

Preparación 6 - ejemplo de referencia**Solución monofásica**

N°	Descripción	% en peso
01	Acetilglucosamina	15,00
02	Dimetilsulfona	5,00
03	propilenglicol	5,00
04	Glicerol	2,00
05	Dimetil isosorbida	10,00
06	Conservantes	a.r.
07	Agua desionizada a.r.	100

15

Procedimiento de preparación: se disuelve la dimetilsulfona agitando en agua a una temperatura de 35 °C cuando la solución esté límpida, se disuelve la acetilglucosamina; se continúa agitando, manteniendo la temperatura constante.

Cuando la solución es una mezcla limpia en el propilenglicol y el glicerol, se continúa agitando.

Preparación 7**Gel monofásico**

N°	Descripción	% en peso
01	Acetilglucosamina	5,00
02	Fucosa	1,00
03	Dimetilsulfona	3,00
04	Dimetil isosorbida	20,00
05	Conservantes	a.r.
06	Goma xantina	2,00
07	Propilenglicol	3,00
08	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,07
09	Agua desionizada a.r.	100

5 Procedimiento de preparación: se disuelve la dimetilsulfona por agitación en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida, se disuelve la acetilglucosamina y la fucosa, se continúa agitando y se mantiene la temperatura constante. Cuando la solución sea límpida, se mezcla en el propilenglicol y el glicerol, se continúa agitando.

Se mezcla en dimetil isosorbida a la solución anterior; cuando la solución esté límpida, se dispersa la goma xantina. Se deja que se agita hasta que se forme un gel límpido de viscosidad media.

10 Preparación 8 - ejemplo de referencia**Gel monofásico**

N°	Descripción	% en peso
01	Acetilglucosamina	5,00
02	Dimetilsulfona	3,00
03	Dimetil isosorbida	20,00
04	Conservantes	a.r.
05	Goma xantina	2,00
06	Propilenglicol	3,00
07	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,07
08	Agua desionizada a.r.	100

15 Procedimiento de preparación: se disuelve la dimetilsulfona por agitación en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida, se disuelve la acetilglucosamina, se continúa agitando y se mantiene la temperatura constante. Cuando la solución esté límpida, se mezcla en el propilenglicol y el glicerol, se continúa agitando.

Se mezcla en el dimetil isosorbida a la solución anterior; cuando la solución esté límpida, se dispersa la goma xantina. Se deja que se agita hasta que se forme un gel límpido de viscosidad media.

Preparación 9 - ejemplo de referencia**20 Gel monofásico**

N°	Descripción	% en peso
01	Acetilglucosamina	5,00
02	Fucosa	1,00
03	Dimetil isosorbida	20,00
04	Conservantes	a.r.
05	Goma xantina	2,00
06	Propilenglicol	3,00
07	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,07
08	Agua desionizada a.r.	100

Procedimiento de preparación: se disuelve la acetilglucosamina agitando en agua a una temperatura de 35 °C; cuando la solución esté límpida, se disuelve la fucosa, se continúa agitando y se mantiene la temperatura constante. Cuando la solución esté límpida se añade el propilenglicol y el glicerol, se continúa agitando.

- 5 Se mezcla en el dimetil isosorbida a la solución anterior; cuando la solución esté límpida, se dispersa la goma xantina. Se deja que se agita hasta que se forme un gel límpido de viscosidad media.

Preparación 10 - ejemplo de referencia

Gel monofásico

N°	Descripción	% en peso
01	Dimetilsulfona	5,00
02	Fucosa	1,00
03	Dimetil isosorbida	20,00
04	Conservantes	a.r.
05	Goma xantina	2,00
06	Propilenglicol	3,00
07	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,07
08	Agua desionizada a.r.	100

- 10 Procedimiento de preparación: se disuelve la dimetilsulfona agitando en agua a una temperatura de 35 °C, cuando la solución esté límpida, se disuelve la fucosa, se agita siempre y se mantiene la temperatura constante. Cuando la solución esté límpida, se mezcla en el propilenglicol y el glicerol, siempre agitando.

Se mezcla con dimetil isosorbida a la solución anterior; cuando la solución esté límpida, se dispersa la goma xantina. Se deja que se agita hasta que se forme un gel límpido de viscosidad media.

- 15 **Preparación 11 - ejemplo de referencia**

Emulsión aceite en agua

N°	Descripción	% en peso
01	Polioxietilen-2-estearil éter	3,00
02	Polioxietilen-21-estearil éter	2,00

(continuación)

N°	Descripción	% en peso
03	Triglicérido del ácido octanoico/decanoico	8,00
04	Palmitato de 2-hidroxiethyl	3,00
05	Fucosa	2,00
06	Agua desionizada	10,00
07	Glicerol vegetal	3,00
08	Propilenglicol	2,00
09	Conservantes	a.r.
10	Goma xantina	0,50
11	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,10
12	Agua desionizada a.r.	100

- 5 Procedimiento de preparación: se colocan el polioxietilen-2-estearil éter, el polioxietilen-21-estearil éter, el triglicérido de ácido octanoico/decanoico, el palmitato de 2-hidroxiethyl en un recipiente y se agita, calentando el contenido a +80 °C. Se disuelve la fucosa en agua, se agita y se calienta a 35 °C; se pesa el agua en un recipiente separado y, mediante agitación, se disuelve la sal disódica del ácido etilendiaminotraacético. Cuando la solución esté límpida, se agita para mezclar el glicerol vegetal, el propilenglicol y los conservantes.

Se disipa la goma xantina de la solución límpida anterior.

Se deja en agitación hasta que se haya alcanzado una dispersión homogénea, a una temperatura de + 80 °C.

- 10 Usando una turbina, se mezclan las fases y se aumenta la temperatura a + 80 °C. Se enfría a + 40 °C y se añade, mediante agitación y usando una turbina la fase que contiene fucosa. Se continúan las operaciones de enfriamiento de la emulsión hasta que la temperatura alcance + 25 °C.

Preparación 12 - ejemplo de referencia

Emulsión aceite en agua.

N°	Descripción	% en peso
01	Polioxietilen-2-estearil éter	3,00
02	Polioxietilen-21-estearil éter	2,00
03	Triglicérido del ácido octanoico/decanoico	8,00
04	Palmitato de 2-hidroxiethyl	3,00
05	Dimetilsulfona	5,00
06	Fucosa	0,50
07	Agua desionizada	10,00
08	Glicerol vegetal	3,00
09	Propilenglicol	2,00
10	Conservantes	a.r.
11	Goma xantina	0,50

(continuación)

N°	Descripción	% en peso
12	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,10
13	Agua desionizada a.r.	100

5 Procedimiento de preparación: se colocan el polioxietilen-2-estearil éter, el polioxietilen-21-estearil-éter, el triglicérido de ácido octanoico/decanoico, el palmitato de 2-hidroxietilo en un recipiente y se agita, calentando el contenido a + 80 °C. Se disuelve la dimetilsulfona en agua, se agita y se calienta a 35 °C; cuando la solución esté límpida, se disuelve la fucosa, siempre agitando y manteniendo la temperatura constante. Se pesa el agua en un recipiente separado y, por agitación se disuelve la sal disódica del ácido etilendiaminotraacético en esta. Cuando la solución esté límpida, se agita para mezclar el glicerol vegetal, propilenglicol y los conservantes.

Se disipa la goma xantina de la solución límpida anterior.

10 Se deja en agitación hasta que se ha alcanzado una dispersión homogénea, a una temperatura de + 80 °C.

Usando una turbina, se mezclan las fases, se aumenta la temperatura a + 80 °C. Se enfría a + 40 °C y se añade, mediante agitación y usando una turbina de la fase que contiene fucosa y dimetilsulfona. Se continúan las operaciones de enfriamiento de la emulsión hasta que la temperatura alcance + 25 °C.

Preparación 13 - ejemplo de referencia

15 **Emulsión aceite en agua.**

N°	Descripción	% en peso
01	Polioxietilen-2-estearil éter	3,00
02	Polioxietilen-21-estearil éter	2,00
03	Triglicérido del ácido octanoico/decanoico	8,00
04	Palmitato de 2-hidroxietilo	3,00
05	Fucosa	1,50
06	Acetilglucosamina	5,00
07	Agua desionizada	10,00
08	Glicerol vegetal	3,00
09	propilenglicol	2,00
10	Conservantes	a.r.
11	Goma xantina	0,50
12	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,10
13	Agua desionizada a.r.	100

20 Procedimiento de preparación: se colocan el polioxietilen-2-estearil éter, el polioxietilen-21-estearil-éter, el triglicérido de ácido octanoico/decanoico, el palmitato de 2-hidroxietilo en un recipiente y se agita, calentando el contenido a + 80 °C. Se disuelve la fucosa en agua, se agita y se calienta a 35 °C; cuando la solución esté límpida se disuelve la acetilglucosamina, siempre por agitación y manteniendo la temperatura constante. Se pesa el agua en otro recipiente y, mediante agitación, se disuelve en esta la sal disódica del ácido etilendiaminotraacético. Cuando la solución esté límpida, se agita para mezclar el glicerol vegetal, propilenglicol y los conservantes.

Se disipa la goma xantina de la solución límpida anterior.

Se deja en agitación hasta que se ha alcanzado una dispersión homogénea, a una temperatura de + 80 °C.

Usando una turbina, se mezclan las fases, se aumenta la temperatura a + 80 °C. Se enfría a + 40 °C y se añade, mediante agitación y usando una turbina la fase que contiene fucosa y acetilglucosamina. Se continúan las operaciones de enfriamiento de la emulsión hasta que la temperatura alcance + 25 °C.

Preparación 14

5 Emulsión aceite en agua.

N°	Descripción	% en peso
01	Polioxietilen-2-estearil éter	3,00
02	Polioxietilen-21-estearil éter	2,00
03	Triglicérido del ácido octanoico/decanoico	8,00
04	Palmitato de 2-hidroxiétilo	3,00
05	Fucosa	0,35
06	Dimetilsulfona	3,00
07	Acetilglucosamina	3,00
08	Agua desionizada	10,00
09	Glicerol vegetal	3,00
10	Propilenglicol	2,00
11	Conservantes	a.r.
12	Goma xantina	0,50
13	Sal disódica del ácido etilendiaminotraacético	0,10
14	Agua desionizada a.r.	100

10 Procedimiento de preparación: se colocan el polioxietilen-2-estearil éter, el polioxietilen-21-estearil-éter, el triglicérido de ácido octanoico/decanoico, el palmitato de 2-hidroxiétilo en un recipiente y se agita, calentando el contenido a + 80 °C. Se disuelve la dimetilsulfona en agua, se agita y se calienta a 35 °C; cuando la solución esté límpida, se disuelve la fucosa, siempre agitando y manteniendo la temperatura constante, cuando la solución esté límpida, se disuelve la acetilglucosamina, siempre agitando y manteniendo la temperatura constante. Se pesa el agua en otro recipiente y, mediante agitación, se disuelve la sal disódica del ácido etilendiaminotraacético. Cuando la solución esté límpida, se agita para mezclar el glicerol vegetal, propilenglicol y los conservantes.

Se disipa la goma xantina de la solución límpida anterior.

15 Se deja en agitación hasta que se haya alcanzado una dispersión homogénea, a una temperatura de + 80 °C.

Usando una turbina, se mezclan las fases, se aumenta la temperatura a + 80 °C. Se enfría a + 40 °C y se añade, mediante agitación y usando una turbina la fase que contiene fucosa y dimetilsulfona y acetilglucosamina. Se continúan las operaciones de enfriamiento de la emulsión hasta que la temperatura alcance + 25 °C.

Preparación 15 - ejemplo de referencia

20

Comprimidos

N°	Descripción	% en peso
01	Celulosa microcristalina	0,50
02	Talco ventilado Super	0,02
03	Estearato de magnesio	0,01

(continuación)

N°	Descripción	% en peso
04	Dióxido de silicio	0,014
05	Fosfato de calcio	0,30
06	Fucosa	60,00
07	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,01
08	Laca	0,005

- 5 Procedimiento de preparación: los ingredientes se cargan en el mezclador en un orden específico y por un período determinado. Después de mezclar, la composición se precomprime. La composición precomprimida de esta manera se alimenta al compresor, del cual salen los comprimidos conformados, listos para ser recubiertos usando una máquina apropiada.

Preparación 16 - ejemplo de referencia

Comprimidos

N°	Descripción	% en peso
01	Celulosa microcristalina	0,50
02	Talco ventilado Super	0,02
03	Estearato de magnesio	0,01
04	Dióxido de silicio	0,014
05	Fosfato de calcio	0,30
06	Dimetilsulfona	40,00
07	Fucosa	50,00
08	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,01
09	Laca	0,005

- 10 Procedimiento de preparación: los ingredientes se cargan en el mezclador en un orden específico y durante un período determinado. Después de mezclar, la composición se precomprime. La composición precomprimida de esta manera se alimenta al compresor, del cual salen los comprimidos conformados, listos para ser recubiertos usando una máquina apropiada.

Preparación 17 - ejemplo de referencia

15

Comprimidos

N°	Descripción	% en peso
01	Celulosa microcristalina	0,50
02	Talco ventilado Super	0,02
03	Estearato de magnesio	0,01
04	Dióxido de silicio	0,014
05	Fosfato de calcio	0,30

(continuación9)

N°	Descripción	% en peso
06	Fucosa	40,00
07	Acetilglucosamina	30,00
08	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,01
09	Laca	0,005

- 5 Procedimiento de preparación: los ingredientes se cargan en el mezclador en un orden específico y por un período determinado. Después de mezclar, la composición se precomprime. La composición precomprimida de esta manera se alimenta al compresor, del cual salen los comprimidos conformados, listos para ser recubiertos usando una máquina apropiada.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y el tratamiento de cicatrices hipertróficas y/o queloides, para inhibir cualquier proceso fibroesclerótico, **caracterizada porque** contiene, como ingrediente activo, los principios activos fucosa, dimetilsulfona y acetilglucosamina.
- 5 2. La composición para su uso según la reivindicación 1, que contiene fucosa en una concentración en % en peso entre el 0,5 % y el 10 %, acetilglucosamina en una concentración en % en peso entre el 0,2 % y el 10 %, y dimetilsulfona en una concentración en % en peso entre el 0,1 % y 20 %.
- 10 3. La composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la composición se proporciona en forma de comprimidos, cápsulas, gotas, inyecciones intramusculares, intravenosas, intraarticulares, intracutáneas, emulsiones, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de silicona, geles monofásicos, geles bifásicos submicelares, soluciones monofásicas, polvos.
- 15 4. Un procedimiento cosmético no terapéutico para la prevención y el tratamiento de cicatrices hipertróficas y/o queloides, para inhibir cualquier proceso fibroesclerótico, **caracterizado porque** comprende la administración de una composición que contiene, como ingrediente activo, los principios activos de fucosa, dimetilsulfona y acetilglucosamina.
5. El procedimiento cosmético no terapéutico según la reivindicación 4, en el que la composición contiene fucosa en una concentración en % en peso entre el 0,5 % y el 10 %, acetilglucosamina en una concentración en % en peso entre el 0,2 % y el 10 % y dimetilsulfona en una concentración en % en peso entre 0,1 % y 20 %.
- 20 6. Un procedimiento cosmético no terapéutico según la reivindicación 4 o 5, para uso cosmético de la composición en forma de comprimidos, cápsulas, gotas, inyecciones intramusculares, intravenosas, intraarteriales, intracutáneas, emulsiones, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de silicona, geles monofásicos, geles bifásicos submicelares, soluciones monofásicas, polvos.