(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 782 826**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 8/00 (2006.01)
A61K 31/7024 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2014** **E 14386014 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 2810641**

(54) Título: **Preparaciones farmacéuticas tópicas o de dispositivo médico que contienen combinaciones de sucralfato, ácido hialurónico, arginina y un agente humectante natural**

(30) Prioridad:

31.05.2013 GR 2013100323

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.09.2020

(73) Titular/es:

UNI-PHARMA KLEON TSETIS PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A. (100.0%)
14th Km, National Road 1
145 64 Kifissia, GR

(72) Inventor/es:

TSETI, IOULIA

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 782 826 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

Preparaciones farmacéuticas tópicas o de dispositivo médico que contienen combinaciones de sucralfato, ácido hialurónico, arginina y un agente humectante natural

Alcance de la invención

La presente invención se refiere preparaciones farmacéuticas tópicas o de dispositivo médico en forma de gel u otras formas aplicadas por vía tópica, que contienen (a) sucralfato, (b) ácido hialurónico o una sal del mismo, (c) un agente humectante natural o mezclas de los mismos y (d) arginina.

Contienen y/o proporcionan simultáneamente y en combinación, proporciones de los componentes mencionados anteriormente, que ayudan a proteger las heridas y a reducir el tiempo de curación y/o la irritación de la cavidad bucal o la piel.

Las preparaciones farmacéuticas o de dispositivo médico aplicadas por vía tópica descritas anteriormente contienen y/o proporcionan en combinación, basándose en el peso total de la composición, los siguientes componentes:

(A) el 0,05-5,0% en peso de sucralfato

(B) el 0,05-5,0% en peso de ácido hialurónico o sal de hialuronato del mismo

(C) el 0,05-5,0% en peso de un agente humectante natural (por ejemplo, yogur natural o derivados de yogur o productos de fermentación de la leche o miel o productos de miel o mezclas de los mismos)

(D) el 0,05-5,0% en peso de L-arginina,

(E) el 80,0-98,0% en peso de agua y

(F) el 1,0-15,0% en peso de un portador o vehículo, distinto de agua.

Estas preparaciones son estables y pueden aplicarse de manera segura y fácil o bien en la cavidad bucal, o bien sobre zonas más pequeñas o más grandes de la superficie de la piel, para el tratamiento o la prevención de determinados enfermedades o trastornos cutáneos o bucales, de manera aceptable para la población general.

Antecedentes de la invención

La piel es el órgano más grande del cuerpo con una superficie promedio de aproximadamente 2 m^2 y un peso promedio de aproximadamente 4 kg, mientras que consiste en tres capas; la capa exterior o epidermis, la dermis o *corium*, que es la capa interna, y la hipodermis que contiene mucha grasa. La piel crea un escudo protector contra diversos factores externos nocivos, tales como hongos, bacterias patógenas y rayos UV, mientras conserva la humedad dentro del cuerpo.

La cavidad bucal comienza desde los labios y llega al istmo de la faringe. Sus pares incluyen los labios, las mejillas, la lengua, la bóveda del paladar y el velo del paladar.

La cavidad bucal está separada por la dentadura y las encías en dos partes: la parte exterior y más pequeña, que es el vestíbulo de la boca, y la parte interior y más grande, que es la cavidad bucal propiamente dicha.

En el campo del tratamiento tópico de enfermedades o trastornos cutáneos o bucales, existe la necesidad de preparaciones que ofrezcan un tiempo de curación más corto, a la vez que proporcionen mayor seguridad durante la aplicación.

Mediante la mejora de los tratamientos tópicos actuales, pueden crearse preparaciones en forma de gel u otras formas farmacéuticas equivalentes que, con su combinación única de sucralfato, hialuronato de sodio, un agente humectante natural tal como yogur natural o derivados de yogur y de un agente que se sabe que reduce el tiempo de curación, tal como la arginina, protejan los tejidos enfermos de agentes externos nocivos o irritantes, al tiempo que alivien los síntomas de irritación y el dolor, gracias a la película protectora creada por el sucralfato y promuevan el proceso natural de regeneración del área afectada a través de la acción sinérgica de la combinación anterior.

Las preparaciones en forma de gel u otras formas de aplicación por vía tópica, ayudan y aceleran la curación natural de úlceras, heridas o lesiones del área de la piel o la cavidad bucal, que pueden estar provocadas por quemaduras de primer o segundo grado u otras úlceras o heridas del área de superficie de la piel o la cavidad bucal, tal como por tratamientos dentales, extracciones de dientes, dispositivos de ortodoncia y xerostomía.

Las patentes US4668665, EP0136100A2, EP0381414A2, EP0823255A1, US4885281, US4918175, US5240710, US5321013, US5618798, US5709873, US5908836, US591688, WO1986001406A1, enseñan el uso de preparaciones tópicas que contienen sucralfato para el tratamiento de diversos tipos de trastornos cutáneos, mientras que la patente EP2476421 enseña la combinación de sal de hialuronato con sucralfato para la curación de heridas.

Las patentes estadounidenses n.os 5639738, 5792753, 5914322, y 5985850, EP 0295092, enseñan el uso preparaciones tópicas que contienen ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente, tal como fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, para el tratamiento de diversos trastornos cutáneos, mientras que el documento US 8404661 enseña la combinación de sal de hialuronato con un aminoácido para la curación de heridas.

Los documentos WO 2006013441, WO 2012150269, EP 1787651 enseñan el uso de preparaciones tópicas que contienen probióticos o derivados de probióticos para el tratamiento de diversos trastornos cutáneos, gracias a sus propiedades que reducen el crecimiento de bacterias patógenas, promoviendo las no perjudiciales.

Los documentos US 5425954, 20030018076 enseñan el uso de preparaciones tópicas que contienen arginina para tratar diversos trastornos cutáneos actuando como precursores de óxido nítrico.

Sin embargo, no se proporciona información sobre combinaciones que contengan a) sucralfato, b) ácido hialurónico o una sal del mismo, (c) un agente humectante natural, tal como yogur natural y sus derivados o miel y sus derivados o cualquier otro producto natural que sea el resultado de fermentación, productos de fermentación o combinaciones de los mismos, y d) arginina. Sorprendentemente, se ha encontrado que las preparaciones farmacéuticas tópicas o de dispositivo médico que contienen las combinaciones anteriores, ofrecen un tiempo de curación más corto y/o un mayor grado de eliminación de lesiones cutáneas, a la vez que continúan siendo fáciles de manejar y aplicar.

El documento CA 2 020 200 A1 da a conocer una preparación tópica que contiene el 2-6% en peso de sucralfato, un polisacárido no sulfatado (por ejemplo, ácido hialurónico) y un portador farmacéuticamente aceptable.

El documento US 5.240.710 A se refiere a una pasta de dientes que comprende sucralfato y ácido hialurónico.

El documento WO 00/08061 A1 da a conocer derivados de ácido hialurónico.

El documento US 2010/0068161 A1 se refiere en general a composiciones tópicas para daños cutáneos relacionados con radiación.

El documento WO 2008/030626 A2 da a conocer una composición tópica que comprende hidrocortisona.

Descripción detallada de la invención

Sucralfato: Hexadeca-μ-hidroxitetracosahidroxi[μ8-[1,3,4,6-tetra-O-sulfo-β-D-fructofuranosil-α-D-glucopiranósido tetrakis(hidrogenosulfato)8-)]]hexadecaaluminio, número CAS 54182-58-0. Tiene la fórmula empírica $C_{12}H_{54}Al_{16}O_{75}S_8$ y un peso molecular de 2086,75 g/mol.

Como medicamento, actúa como agente citoprotector, que se administra por vía oral y está especialmente indicado para el tratamiento de úlceras de duodeno activas. El sucralfato es un complejo de sacarosa y sulfato de aluminio que, en presencia de agua, forma una sustancia viscosa con propiedades adhesivas y se adhiere a la mucosa.

Cubre el área de la úlcera, creando así una barrera física que inhibe la difusión de ácido gástrico, pepsina y sales biliares e impide la degradación de la mucosa. Además, el sucralfato activa la formación de prostaglandina E2 endógena (PGE2) de la mucosa, lo que explica en parte sus propiedades citoplasmáticas eficaces.

Se encuentra que el sucralfato tiene propiedades antitrombóticas cuando se administra por vía tópica de manera sistémica (1), y también puede reducir el dolor cuando se administra por vía tópica a la piel periestomal. Además del hecho de que forma un escudo natural que reduce la irritación adicional, también está asociado con el factor de crecimiento de fibroblastos básico, impidiendo su deterioro adicional y promoviendo de ese modo su curación (2), (3). Se ha usado, como crema, en quemaduras de segundo y tercer grado con resultados positivos. (4)

El ácido hialurónico (o sales del mismo): El ácido hialurónico (hialurónico, número CAS 9004-61-9) o hialuronato de sodio (número CAS 9067-32-7) o hialuronato de potasio (número CAS 9067-32-7317999-91-4) es un polisacárido polianiónico natural, compuesto por unidades de disacárido de repetición de N-acetil-D-glucosamina y ácido beta-glucurónico. El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano usado ampliamente y uno de los componentes principales de la matriz extracelular. Tiene una alta capacidad de retención de agua y se ha demostrado que está presente en la piel. El ácido hialurónico desempeña un papel vital en la hidratación y elasticidad de la piel (5). Ya se ha comprobado su uso profiláctico, como tratamiento de apoyo, que mejora la calidad de vida de los pacientes sometidos a radioterapia, junto con sus efectos contra la lesión de la mucosa gástrica (6, 7, 8), así como sus propiedades curativas en el caso de quemaduras de primer y segundo grado (9); todos estos factores sugieren su importante papel. Usualmente, el término ácido hialurónico se refiere al ácido hialurónico o sales del mismo o mezclas de los mismos. Con respecto a esta invención, las formas preferidas de ácido hialurónico son ácido hialurónico, hialuronato de sodio, hialuronato de potasio o mezclas de los mismos. La forma preferida para el componente de ácido hialurónico es la de hialuronato de sodio.

El estrato córneo es un escudo que impide que la humedad de la piel se escape hacia el exterior. La piel debe retener su humedad natural para proteger su retículo de colágeno. Por lo tanto, para lograr esto, que es de suma

importancia, necesita agentes humectantes que la mantengan hidratada de manera adecuada. Si la piel no tiene cantidades adecuadas de componentes humectantes y agua, pierde su elasticidad y parece envejecida y deshidratada. El término “agente humectante natural” apareció por primera vez en inglés en 1959 y fue inventado por Jacobi y colaboradores (10). Los agentes humectantes están usándose para impermeabilizar la piel y proporcionar la humedad necesaria. El agua que retienen proporciona a la piel la elasticidad adecuada y permite que las enzimas hidrolíticas funcionen correctamente (11). Diversos agentes humectantes se han usado eficazmente durante décadas para hidratar la piel, sin comprender realmente desde el principio todas sus funciones. Por ejemplo, la urea se incluye en las cremas humectantes desde 1943, mientras que el ácido láctico se usó por primera vez en un humectante en 1946, como cura para la ictiosis, y desde entonces se ha demostrado que mejora la piel seca e impide la recurrencia de los síntomas. Además, se han usado como agentes humectantes los extractos de aceites esenciales, plantas y hierbas, como el aceite de almendras o el agua de rosas. Los extractos de cítricos, plátanos, piñas, manzanas y melones son componentes naturales populares que potencian el crecimiento de la piel. El *Aloe vera*, el cannabis y la manteca de karité son algunos de los agentes humectantes más nutritivos para casos graves de piel seca (11). Además, se ha demostrado que los productos naturales o productos de fermentación, tales como el yogur y la miel, también tienen propiedades curativas, además de sus propiedades humectantes (12, 13, 14, 15, 16, 17). La aplicación externa de agentes humectantes naturales en la piel parece ser un enfoque exitoso para el tratamiento de la piel seca.

Arginina: Ácido 2-amino-5-guanidinopentanoico. La arginina es un a-aminoácido. La forma L es una de las 20 formas comunes de los aminoácidos naturales. Su número CAS es 7200-25-1, su fórmula empírica es $C_6H_{14}N_4O_2$, y su peso molecular es de 174,20 g mol^{-1}.

La arginina desempeña un papel importante en la división celular, la curación de heridas, la eliminación de amoníaco del cuerpo, las funciones del sistema inmunitario y la liberación de hormonas; además, reduce el tiempo de curación de heridas y tejidos dañados, mientras que es un precursor del óxido nítrico (NO) (18-27).

Preparaciones farmacéuticas tópicas y de dispositivo médico

Normalmente, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica tópica que contiene, basándose en el peso total de la composición:

(A) el 0,05-5,0% en peso de sucralfato

(B) el 0,05-5,0% en peso de ácido hialurónico o sal de hialuronato del mismo

(C) el 0,05-5,0% en peso de un yogur natural o derivados de yogur o productos de fermentación de la leche o miel o productos de miel o mezclas de los mismos,

(D) el 0,05-5,0% en peso de L-arginina,

(E) el 80,0-98,0% en peso de agua, y

(F) el 1,0-15,0% en peso de un portador o vehículo, distinto de agua.

La cantidad total de (a) sucralfato para las preparaciones farmacéuticas tópicas en esta invención debe estar en el intervalo del 0,05 al 5,0% en peso, preferiblemente del 0,1-2,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad total de (b) ácido hialurónico, una sal del mismo o mezclas de los mismos para las preparaciones farmacéuticas tópicas en esta invención debe estar en el intervalo del 0,05 al 5,0% en peso, preferiblemente del 0,05-2,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad total de (c) un agente humectante natural, es decir, un yogur natural o derivados de yogur o productos de fermentación de la leche o miel o productos de miel o mezclas de los mismos, para las preparaciones farmacéuticas tópicas en esta invención debe estar en el intervalo del 0,01 al 5,0% en peso, preferiblemente del 1,0-4,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad total de (d) L-arginina para las preparaciones farmacéuticas tópicas en esta invención debe estar en el intervalo del 0,1 al 5,0% en peso, preferiblemente del 0,1-2,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad total de (e) agua para las preparaciones farmacéuticas tópicas en esta invención, debe estar preferiblemente en el intervalo del 80,0 al 98,0% en peso, basándose en el peso total de la composición. Lo más preferiblemente, la cantidad total de (e) agua debe estar en el intervalo del 90,0 al 98,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad total de (f) portador o cuerpo de vehículo, distinto de agua, para las preparaciones farmacéuticas tópicas en esta invención, debe estar preferiblemente en el intervalo del 3,0 al 15,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

Se considera que “portador” o “vehículo” es un material portador, que es adecuado para la administración dérmica de fármacos e incluye cualquier componente conocido, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante, etc., que no interaccione de manera adversa con los otros componentes de la composición.

Los portadores o vehículos adecuados para esta invención distintos de agua son, entre otros, hidrocarburos de petróleo (aceites minerales, parafinas y ceras), grasas y aceites animales y vegetales, ácidos grasos, alcoholes grasos, tensioactivos no iónicos, ceras naturales, siliconas y polioles, o mezclas de los mismos.

La preparación farmacéutica tópica preferida de la invención contiene, basándose en el peso total de la composición:

(A) el 0,1-5,0% en peso de sucralfato

(B) el 0,1-5,0% en peso de ácido hialurónico o sal de hialuronato del mismo

(C) el 0,05-5,0% en peso de un yogur natural o derivados de yogur o productos de fermentación de la leche o miel o productos de miel o mezclas de los mismos,

(D) el 0,1-5,0% en peso de L-arginina,

(E) el 80,0-98,0% en peso de agua, y

(F) el 3,0-15,0% en peso de un portador o vehículo, distinto de agua.

Las preparaciones farmacéuticas tópicas, en relación con la invención, pueden contener además opcionalmente (g) un conservante.

Normalmente, para las preparaciones farmacéuticas tópicas de esta invención, puede usarse como agente conservante cualquiera del grupo de ácido etilendiaminatetraacético, hidroximetilglicinato de sodio, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, alcohol bencílico, benzoato de sodio, bronopol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, clorhexidina, ácido deshidroacético, alcohol feniletílico, fenol, fenoxietanol, ácido sórbico, sorbato de potasio o mezclas de los mismos, entre otros. La cantidad de conservante usado varía según el conservante seleccionado.

Los conservantes preferidos para esta invención son cloruro de cetilpiridinio o hidroximetilglicinato de sodio. La cantidad total de (g) agente conservante debe estar en el intervalo del 0,05 al 1,5% en peso, preferiblemente el 0,05-0,5% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La preparación farmacéutica tópica preferida de esta invención debe contener, basándose en el peso total de la composición:

(A) el 0,05-5,0% en peso de sucralfato

(B) el 0,05-5,0% en peso de ácido hialurónico o sal de hialuronato del mismo

(C) el 0,05-5,0% en peso de un yogur natural o derivados de yogur o productos de fermentación de la leche o miel o productos de miel o mezclas de los mismos,

(D) el 0,05-5,0% en peso de L-arginina,

(E) el 80,0-98,0% en peso de agua

(F) el 1,0-15,0% en peso de un portador o vehículo, distinto de agua y

(G) el 0,25-2,0% en peso de un conservante.

Los emolientes adecuados, que pueden usarse en la composición de la presente invención, aparte del yogur y sus derivados, o la miel y sus derivados o productos de fermentación, son por ejemplo dodecano, escualano, colesterol, isohexadecano, isononanoato de isononilo, éteres de PPG, vaselina, lanolina, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de soja, ésteres de poliol con ácido carboxílico, derivados de los mismos y similares, y combinaciones de los mismos.

Puede incluirse un agente espesante o factor para el desarrollo de la viscosidad para espesar en general las preparaciones farmacéuticas líquidas. Aunque las composiciones de esta invención pueden contener cualquier agente espesante adecuado, los preferidos son: goma arábiga, ácido algínico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, alcohol cetoestearílico, metilcelulosa, etilcelulosa, glicerina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, poli(alcohol vinílico), povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, almidón tragacanto, goma xantana y cualquier combinación de los mismos. Los agentes espesantes preferidos son hidroxipropilmetilcelulosa y goma xantana, y cualquier combinación de los mismos.

El valor de pH de las preparaciones aplicadas por vía tópica de esta invención, están dentro del intervalo aceptable para administración tópica, preferiblemente en el intervalo de 4,5 a 7,0, más preferiblemente en el intervalo de 5,5 a 7,0, y lo más preferiblemente en el intervalo de 6,0 a 7,0.

La viscosidad de las preparaciones aplicadas por vía tópica de esta invención debe oscilar normalmente entre 5.000 y 50.000 cP, preferiblemente entre 10.500 y 35.000 cP (medida a 25ºC usando un viscosímetro Brookfield DV-E con huso a de 5 a 10 rpm).

La preparación tópica de la invención está preferiblemente en forma de gel.

La preparación, tal como se definió anteriormente, para el tratamiento o la prevención de trastornos o enfermedades de la piel o la cavidad bucal, puede contenerse o suministrarse del mismo envase, o puede contenerse en diferentes envases, pero es necesario que se proporcione simultáneamente. “Simultáneamente” significa proporcionar los componentes al mismo tiempo a través de un envasado especial y mezclarlos mediante untura.

En los siguientes ejemplos se facilita una explicación clara y completa de la presente invención, sin embargo, estos no deben considerarse como limitativos de ninguno de sus aspectos clave.

Ejemplos

Se prepararon las composiciones indicadas en las siguientes tablas 1 y 2:

Tabla 1 – preparaciones farmacéuticas tópicas

COMPONENTES (% en peso)	COMPOSICIÓN A	COMPOSICIÓN B	COMPOSICIÓN C	COMPOSICIÓN D
SUCRALFATO	0,50	0,50	0,50	0,50
HIALURONATO DE SODIO	0,20	0,20	0,20	0,20
YOGUR	2,00	2,00	2,00	2,00
ARGININA	0,50	0,50	- - -	- - -
PROLINA	- - -	0,50	- - -	0,50
HIDROXIMETILGLICINATO DE SODIO	0,25	0,25	0,25	0,25
CLORURO DE CETILPIRIDINIO	0,10	0,10	0,10	0,10
HIDROXIETILCELULOSA	- - -	0,50	- - -	0,50
CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO	1,50	1,50	1,50	1,50
POLÍMERO POLICARBO-ACRÍLICO (Policarbofilo Noveon® AA-1)	0,50	0,50	0,50	0,50
AGUA DESTILADA	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%

Tabla 2 - preparaciones farmacéuticas tópicas

COMPONENTES (% en peso)	COMPOSICIÓN E	COMPOSICIÓN F	COMPOSICIÓN G	COMPOSICIÓN H
SUCRALFATO	- - -	- - -	0,50	0,50
HIALURONATO DE SODIO	- - -	- - -	0,20	0,20
YOGUR	2,00	2,00	- - -	2,00
ARGININA	0,50	0,50	0,50	- - -
PROLINA	- - -	0,50		0,50
HIDROXIMETILGLICINATO DE SODIO	0,25	0,25	0,25	0,25
CLORURO DE CETILPIRIDINIO	0,10	0,10	0,10	0,10
HIDROXIETILCELULOSA	- - -	0,50	- - -	0,50
CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO	1,50	1,50	1,50	1,50
POLÍMERO POLICARBO-ACRÍLICO (Policarbofilo Noveon® AA-1)	0,50	0,50	0,50	0,50
AGUA DESTILADA	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%

Todos los anteriores son ejemplos de preparaciones en gel estables

Bibliografía

1. Gorog P, Raake W. Antithrombotic effect of a mucopolysaccharide poly-sulfate after systemic, topical and percutaneous application. Arzneim.-Frosch. 1987; 37(3): 342-345.

2. Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, Griffiths CE, Beck MH. Topical sucralfate in the management of peristomal skin disease: an open study.Clin Exp Dermatol. 2000 Nov;25(8):584-8.

3. Gupta PJ, Heda PS, Kalaskar S, Tamaskar VP, Topical sucralfate decreases pain after hemorrhoidectomy and improves healing: a randomized, blinded, controlled study. Dis Colon Rectum. 2008 Feb;51(2):231-4. Epub 2007 Dec 18.

4. Burns. 2001 Aug;27(5):465-9. Topical use of Sucralfate Cream in second and third degree burns. Banati A, Chowdhury SR, Mazumder S.

5. Masson F, Ann Dermatol Venereol. 2010 Apr;137 Suppl 1:S23-5. Skin hydration and hyaluronic acid.

6. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J., Radiother Oncol. 1997 Feb; 42(2):155-61. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy.

7. S Kumar, E Juresic, M Barton, J Shafiq Radiation Oncology, Liverpool Cancer Therapy Centre, Sydney, Australia. shivani.kumar@sswahs.nsw.gov.au Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence.

8. Fouad Al-Bayaty, Mahamood Abdulla and Poya Darwish. El presente estudio se realizó para evaluar la actividad antiulcerogénica del ácido hialurónico contra la lesión de la mucosa gástrica. African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 5(1). pp. 23-30, January 201.

9. Costagliola M, Agrosì M. Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone.Curr Med Res Opin. 2005 Aug;21(8):1235-40.

10. (Jacobi OK. About the mechanism of moisture regulation in the horny layer of the skin. Proc Sci Sect Toilet Goods Assoc. 1959; 31:22-4)

11. Joseph Fowler, MD, FAAD, Understanding the Role of Natural Moisturizing Factor in Skin Hydration, PRACTICAL DERMATOLOGY JULY 2012, 36-40

12. Jones M, Ganopolsky JG, Labbé A, Gilardino M, Wahl C, Martoni C, Prakash S., Int Wound J. 2012 Jun;9(3):330-43. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00889.x. Epub 2012 Jan 6. Novel nitric oxide producing probiotic wound healing patch: preparation and in vivo analysis in a New Zealand white rabbit model of ischaemic and infected wounds.

13. Jennifer J. Eddy, MD, and Mark D. Gideonsen, MD, University of Wisconsin, Medical School, Eau Claire, www.jfponline.com VOL 54, NO 6 / JUNE 2005, 533-535. Topical honey for diabetic foot ulcers.

14. Cooper RA, Molan PC. The use of honey as antiseptic in managing Pseudomonas infection. J Wound Care 1999;8:161-4. Starley IF, Mohammed P, Schneider G, Bickerler SW. The treatment of paediatric burns using topical papaya. Burns1999;25:636-9.

15. Bacteriotherapy with Lactobacillus plantarum in burnsMaria C Peral, Miguel A Huaman Martinez, Juan C Valdez, Issue International Wound Journal, Volume 6, Issue 1, pages 73-81, February 2009.

16. Valdéz JC, Peral M, Rachid M, Santana M, Perdigón G. Interference of Lactobacillus plantarum on Pseudomonas aeruginosa in vitro and in infected burns. The potential use of probiotic in the wound treatment. Clin Microbiol Infect 2005;11:472-9.

17. Honari S, .Crit Care Nurs Clin North Am. 2004 Mar;16(1):1-11.Topical therapies and antimicrobials in the management of burn wounds.

18. Seifter E, Rettura G & Barbul A et al. Arginine: An essential amino acid for injured rats. Surgery 1978; 84: 224-230

19. Barbul A, Lazarou SA & Efron DT et al. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. Surgery 1990; 108: 331-336.

20. Kirk SJ, Hurson M & Regan MC et al. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. Surgery 1993; 114: 155-159.

21. Nakaki, T. et al., "Beneficial Circulatory Effect of L-Arginine," Jpn. J. Pharmacol. 66, 167-171 (1994).

22. Andrew, P.J.; Myer, B. (August 15 1999). "Enzymatic function of nitric oxide synthases". Cardiovascular Research 43 (3): 521-531 REVIEW.

23. Tapiero, H.; et al. (November 2002). "L-Arginine". Biomedicine and Pharmacotherapy 56 (9): 439-445 REVIEW.

24. Witte, M.B.; Barbul, A (Nov-Dec 2003). "Arginine physiology and its implication for wound healing". Wound Repair and Regeneration 11 (6): 419-423 REVIEW

25. Stechmiller, J.K.; et al. (February 2005). "Arginine supplementation and wound healing". Nutrition in Clinical Practice 20 (13): 52-61 REVIEW.

26. Wittmann F, Prix N, Mayr S, Angele P, Wichmann MW, van den Engel NK, Hernandez-Richter T, Chaudry IH, Jauch KW, Angele MK.Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care: July 2005 - Volume 59 - Issue 1 – pp 162-168 l-Arginine Improves Wound Healing after Trauma-Hemorrhage by Increasing Collagen Synthesis

27. Greg Schulz and Joyce Stechmiller Wound Healing and Nitric Oxide Production: Too Little or Too Much May Impair Healing and Cause Chronic Wounds International Journal of Lower Extremity Wounds 2006 5:

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica tópica que contiene, basándose en el peso total de la composición:

(A) el 0,05-5,0% en peso de sucralfato,

(B) el 0,05-5,0% en peso de ácido hialurónico o sal de hialuronato del mismo,

(C) el 0,05-5,0% en peso de un yogur natural o derivados de yogur o productos de fermentación de la leche o miel o productos de miel o mezclas de los mismos,

(D) el 0,05-5,0% en peso de L-arginina,

(E) el 80,0-98,0% en peso de agua, y

(F) el 1,0-15,0% en peso de un portador o vehículo, distinto de agua.

2. Preparación según la reivindicación 1,

en la que la cantidad total de (a) sucralfato es preferiblemente del 0,1-2,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

3. Preparación según la reivindicación 1,

en la que la cantidad total de (b) ácido hialurónico, una sal del mismo o mezclas de los mismos es del 0,1-2,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

4. Preparación según la reivindicación 1,

en la que la cantidad total de (c) está en el intervalo del 1,0 al 4,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

5. Preparación según la reivindicación 1,

en la que la cantidad total de (d) L-arginina es del 0,1-2,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

6. Preparación según la reivindicación 1,

en la que la cantidad total de (e) agua está en el intervalo del 90,0 al 98,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

7. Preparación según la reivindicación 1,

en la que la cantidad total de (f) portador o vehículo, distinto de agua, está en el intervalo del 3,0 al 15,0% en peso, basándose en el peso total de la composición.

8. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en la que el componente (b) es ácido hialurónico o hialuronato de sodio o mezclas de los mismos.

9. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en la que la composición contiene además (g) un agente conservante.

10. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en la que la composición contiene además agentes antiirritantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, emolientes, agentes de potenciación de la penetración, agentes solubilizantes, agentes espesantes, agentes humectantes o mezclas de los mismos.

11. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en la que la composición tiene un valor de pH que oscila entre 3,0 y 9,0.

12. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en la que la composición se formula en gel.

13. Preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,

para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos o enfermedades de la piel o la cavidad bucal.