



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 104**

51 Int. Cl.:
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/79 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04710372 .6**
96 Fecha de presentación : **12.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1596826**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

54 Título: **Uso de liposomas de povidona yodada para el tratamiento de la dermatitis atópica.**

30 Prioridad: **24.02.2003 EP 03003283**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.09.2010

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es: **Reimer, Karen y**
Fleischer, Wolfgang

74 Agente: **Mir Playa, Mireia**

ES 2 345 104 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 liposomas de povidona yodada para el tratamiento de la dermatitis atópica.

5 La presente invención se refiere al uso de liposomas de povidona yodada para el tratamiento de la dermatitis atópica. La presente invención se refiere también al uso de una preparación farmacéutica para el tratamiento de la dermatitis atópica, en donde la preparación comprende por lo menos un compuesto antiséptico en una cantidad farmacéuticamente eficaz combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable en partículas.

10 La dermatitis atópica, conocida también como neurodermatitis, eczema atópico o endógeno, es una inflamación de la piel permanente o recurrente con picor, acompañada por la formación de ampollas, nódulos y lapidosis. Los periodos sin síntomas se ven de forma habitual interrumpidos repetidamente por brotes de la enfermedad de severidad variable. Debido a la piel permanentemente seca y con picores frecuentes, las personas afectadas experimentan la dermatitis atópica como un estrés psicológico permanente. Por otra parte, los pacientes presentan un aumento de la vulnerabilidad a otras dolencias atópicas tales como asma o enfermedades provocadas por hipersensibilidad tales como alergias de la nariz (rinitis), de los ojos (conjuntivitis) o los oídos (otitis).

15 Los datos sobre la frecuencia de la dermatitis atópica varían entre el 10% y el 20% para los niños y entre el 3% y el 5% para los adultos. No obstante, es evidente que la incidencia de la enfermedad ha estado aumentando continuamente durante los últimos años.

Los síntomas generales antes mencionados se pueden dividir en fases diferentes según la edad del paciente afectado.

25 El fenotipo clínico de la dermatitis atópica está caracterizado generalmente por la aparición, en su mayoría durante la primera infancia, de picor, enrojecimiento, descamación, formación húmeda y de costras en la piel, predominantemente en las mejillas y el cuero cabelludo (costra láctea). Durante la infancia, en general se ve afectada en primer lugar principalmente la parte opuesta de los pliegues de las articulaciones. Posteriormente, la dermatitis atópica afecta a los propios pliegues de las articulaciones, frecuentemente también a la cara posterior. En la edad adulta, la cara, la garganta, el cuello, los hombros y el pecho así como los pliegues son los sitios más comunes de alteraciones en la piel. Se puede desencadenar un dermografismo blanco.

Frecuentemente, la dermatitis atópica está caracterizada por infecciones secundarias bacterianas y víricas. Se puede observar un aumento de la concentración de IgE y de eosinófilos en la sangre.

35 Las diferentes formas de dermatitis atópica durante la infancia y la edad adulta tienen en común una disfunción de las glándulas sebáceas y sudoríparas. Esto deriva en una piel apagada y seca con una estructura superficial ampliada (denominada liquenificación). Como consecuencia de rascarse constantemente, las uñas están en su mayoría desgastadas y lustrosas y las cejas llegan a escoriarse debido a la conjuntivitis asociada.

40 La dermatitis atópica aparece frecuentemente en bebés en forma de un exantema rojo (eczema) sobre las mejillas y en forma de la denominada costra láctea en el cuero cabelludo. A continuación, el eczema se propaga a la cara, la garganta y la región del pañal.

45 Durante la infancia, también pueden verse afectadas la cara interna de los brazos y la parte posterior de las piernas. Habitualmente el eczema es seco. Si el mismo está contaminado con bacterias, puede producirse una infección secundaria (impetiginización). El resultado de esta infección secundaria bacteriana es que el eczema secreta fluido.

50 A partir de la edad de un o dos años en adelante, el aspecto de la enfermedad cambia. El eczema se produce predominantemente en los pliegues de los brazos y las rodillas así como en las articulaciones de las muñecas y los tobillos. También puede verse afectada la garganta. El eczema puede picar mucho y la piel puede engrosarse debido a que el paciente se rasca repetidamente.

55 En niños de mayor edad y adultos el eczema se puede producir por todo el cuerpo. Frecuentemente, se ven afectados la cara y los pliegues de los brazos y las piernas. No obstante, también pueden verse afectadas la parte superior del cuerpo y la garganta. La piel es seca, con manchas, se enrojece y se engrosa. Las bacterias pueden provocar fácilmente que el eczema se inflame.

60 Muchas personas afectadas con dolencias atópicas presentan también los denominados estigmas atópicos. Estos pueden adoptar la forma de ojos con cercos oscuros, surcos por debajo de los ojos, grietas en los lóbulos de las orejas y picor debido a la sudoración o al contacto directo con lana.

65 Las causas de la dermatitis atópica son en gran medida desconocidas. Se supone que existe una predisposición genética. Factores adicionales incluyen reacciones inmunológicas contra alérgenos así como un trastorno del sistema inmunitario. Se sospecha que existe un fuerte componente autoinmunitario relacionado con la dermatitis atópica (véase, por ejemplo, el aumento de IgE, eosinófilos). No obstante, otros factores desencadenantes comprenden factores no inmunológicos, tales como principalmente trastornos psicovegetativos y neurovegetativos, así como alteraciones del metabolismo de la piel. En relación con la predisposición genética, se supone que la misma es poligénica.

Las diversas designaciones para la dermatitis atópica que, tal como se ha mencionado anteriormente, se conoce también como neurodermatitis, eczema atópico o eczema endógeno, dependen de su aspecto y del lugar en el que aparezca. Puede ser, por ejemplo, un eczema flexurarum, que afecta a los pliegues de las articulaciones, piodermas debido a infecciones secundarias bacterianas y víricas tales como eczema molluscatum o eczema verrucatum, eczema discoide, eczema dishidrótico, microbiano, numular o seborreico. Los piodermas pueden comprender también, por ejemplo, impétigo contagioso y sus derivados así como foliculitis de la barba.

Las terapias conocidas para el tratamiento de la dermatitis atópica y los otros eczemas antes mencionados comprenden diferentes estrategias.

En casos de ataques agudos de dermatitis atópica que se pueden desencadenar, por ejemplo, por fumar pasivamente, estrés, estrés emocional, alimentos tales como leche y frutas cítricas, alérgenos tales como ácaros o polen, e influencias de la ropa o climáticas, se aplican en general cremas que comprendan corticoides tales como cortisona y/o urea. La cortisona presenta un efecto antiinflamatorio, mientras que la urea reduce el picor e incrementa la humedad de la piel. Otras terapias para la dermatitis atópica incluyen, por ejemplo, exposición del cuerpo a UV-A y UV-B después de baños de agua con sal, ingestión oral de antihistamínicos, inmunomoduladores tales Ciclosporina A e Interferón- γ o tratamiento tópico con tacrolimus.

Un inconveniente de las cremas que contienen cortisona es que, después de un tratamiento prolongado, puede producirse atrofia cutánea. Debido a la absorción sistémica y a la acción inmunosupresora, también puede producirse un aumento de la sensibilidad hacia compuestos de potencial alérgeno. Estos incluyen, entre otros, los productos metabólicos de hongos que se producen en la piel natural sana. Por esta razón, los ataques que se producen poco después de que haya cesado el tratamiento con cortisona son así, frecuentemente, más intensos que los ataques previos. Debe considerarse especialmente el caso de que los niños vayan a ser tratados con cortisona, ya que los mismos presentan por naturaleza una piel más fina. Por otra parte, como efecto secundario después del tratamiento con cortisona puede producirse una dermatitis periorbitaria, que es una dermatitis de contacto.

Incluso un cuidado diario de la piel con baños y aceites grasos, cremas y lociones para el tratamiento de la piel seca puede resultar problemático, ya que, debido a sus ingredientes, pueden surgir alergias de contacto. Por lo tanto las cremas, pomadas y lociones para el tratamiento de la dermatitis atópica se deben controlar de forma estricta con respecto a su composición e ingredientes y no deberían contener, por ejemplo, emulsionantes habituales aunque inadecuados. Consecuentemente, su producción puede resultar más costosa.

Entre los componentes que son comunes actualmente se incluyen algunos ingredientes que en realidad están contraindicados para personas que padecen neurodermatitis y aquellos que padecen en general de piel seca: los aceites minerales (el ingrediente más frecuente después del agua) y las sustancias relacionadas tales como Vaselina y ceras pueden dejar la piel con una sensación agradablemente suave, pero, sin embargo, a largo plazo obstaculizan las fuerzas regeneradoras de la piel. Esto se aplica también a los aceites de silicona que, en la actualidad, se han extendido ampliamente. Adicionalmente, los perfumes y conservantes contenidos frecuentemente en las composiciones antes mencionadas pueden resultar problemáticos para personas que padecen neurodermatitis, ya que los mismos pueden penetrar en la piel de forma extremadamente fácil debido al estado dañado de la misma.

Por otra parte, los compuestos y formulaciones antes mencionados tienen el inconveniente de que, aunque presentan un efecto antiinflamatorio y/o anti-irritante, no permiten una curación eficaz de las lesiones de la piel resultantes de la dermatitis atópica tales como descamación, formación de costras y agrietamiento de la piel.

Otro inconveniente de la administración de hormonas para el tratamiento de la dermatitis atópica es que la corteza adrenal reduce su producción debido al suministro externo permanente de hormonas. Pueden producirse síndromes de deficiencia sistémica (por ejemplo, tales como un retraso del crecimiento).

El uso de compuestos antibacterianos o antivíricos para combatir infecciones secundarias bacterianas y víricas, que se producen en el transcurso de la dermatitis atópica, resulta también problemático. Especialmente, el uso de antibióticos y antisépticos habituales tales como clorhexidina, octenidina, neomicina y gentamicina tiene, por ejemplo, el inconveniente de que estos compuestos dificultan la granulación y epitelización de la piel, inhibiendo sustancialmente de este modo el proceso de curación (Kramer *et al.* "Toxikologische Anforderungen an lokale Antiseptika", en Kramer A, Wendt M, Werner M (eds): "Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik". Wiesbaden, mhp, 1995, 35-40, Kramer *et al.*, "Wundantiseptik" en Kramer A, Gröschel D, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weufen W (eds): "Klinische Antiseptik". Berlín, Springer, 1993, 163-191; Kramer *et al.*, "Indikationen und Auswahlkriterien für lokale Wundantiseptika und Wundauflagen im Rahmen der chirurgischen Wundbehandlung" en Beck EG; Eikmann T, Tilkes F (eds): "Hygiene in Krankenhaus und Praxis", ecomed, 1999, 1-16).

La técnica anterior describe también el uso de soluciones que contienen povidona yodada para el tratamiento de infecciones secundarias bacterianas en el transcurso de la dermatitis atópica. El uso de antisépticos y, particularmente, antisépticos liberadores de halógenos, tales como povidona-yodo, conocida también como polividona-yodo o povidona yodada, por ejemplo, el complejo poli(1-vinil-pirrolidin-2-ona)-yodo, debería tener la ventaja general de que se evita el desarrollo de resistencias aunque se conserva al mismo tiempo una elevada eficacia antimicrobiana. Por otra parte, estos compuestos antisépticos raramente ofrecen propiedades alérgicas en comparación con los antibióticos.

ES 2 345 104 T3

En particular, se ha usado una solución de povidona-yodo al 10% para reducir el título infeccioso del *Staphylococcus aureus* que se produce durante infecciones secundarias bacterianas en el transcurso de la dermatitis atópica (Akiyama *et al.* 1997, J. Dermatol. Sci. 16,23-30). No obstante, este documento de la técnica anterior muestra que las bacterias *Staphylococcus aureus* que ya han estado en el plasma humano durante más de 24 horas, pueden formar estructuras de tipo biopelícula que les permiten resistir el tratamiento con una solución de povidona-yodo al 10%.

Sugimoto *et al.* ((2002) *Dermatology*, 204 (supl. 1), 63-69, han estudiado también el efecto de una solución de povidona-yodo para el tratamiento de la dermatitis atópica. No obstante, resulta difícil realizar una evaluación del efecto de la solución de povidona-yodo considerando el hecho de que, para el tratamiento de exactamente aquellas zonas de la piel que presentaban los daños más severos, se han usado una pomada que contenía esteroides así como una pomada humectante.

El uso de povidona-yodada que contenga soluciones puede tener el inconveniente adicional de que la piel tratada pueda presentar manchas de color ya que la solución puede tener un color marrón. Aun cuando el color se puede eliminar mediante un lavado minucioso, esto no es aceptable cuando se van a tratar zonas de la piel sensibles y ya dañadas previamente.

En el tratamiento de daños en la piel tal como se pone de manifiesto en el transcurso de la dermatitis atópica, la accesibilidad de la superficie de las partes dañadas de la piel tiene una importancia esencial para la eficacia de los compuestos usados para el tratamiento. Un documento de la técnica anterior, a saber, la publicación de Taylor *et al.* ((1987) *Journal of Hospital Infection*, 9, 22-29) trata sobre la eficacia de soluciones de povidona yodada en sistemas de prueba, en los que se somete a prueba especialmente la actividad antivírica de sustancias antisépticas sobre superficies. Es interesante que este documento de la técnica anterior muestra que, en comparación con otras soluciones antisépticas tales como, por ejemplo, soluciones de clorhidrato o glutaraldehído alcalino, las soluciones de povidona yodada son significativamente menos eficaces a la hora de destruir agentes infecciosos víricos que han sido inmovilizados y deshidratados sobre superficies.

Van Ketel *et al.* ((1990), *Dermatol. Clin.*, 8, 107-109) han mostrado que el uso de soluciones que contengan povidona-yodo, disponibles comercialmente bajo el nombre Betadine (en los Estados Unidos) o Betaisadona (en Europa), puede derivar en reacciones alérgicas y por lo tanto puede ser problemático.

Se ha observado también que pomadas comunes de povidona yodada tienen un efecto deshidratante sobre la piel y, por lo tanto, están contraindicadas para la curación de heridas así como para el tratamiento de la dermatitis atópica (Steen, (1993), *Postgrad Med J*, 69 (supl. 3), 84-92). Ninguno de los documentos de la técnica anterior arriba citados menciona la producción de liposomas que contengan povidona yodada para el tratamiento de la dermatitis atópica.

En el documento EP 0 639 373 se da a conocer el uso de antisépticos y/o sustancias que promueven la curación de heridas para su aplicación externa en humanos y animales. En particular, este documento describe preparaciones de liposomas de povidona yodada para su aplicación tópica a las partes externas del ojo, principalmente con el fin de obtener una desinfección completa. Estas preparaciones adoptan generalmente la forma de una crema, una pomada, una loción, un gel u otras.

Los liposomas son vehículos bien conocidos de fármacos o compuestos, de manera que la administración de medicación en forma liposomal ha sido objeto de investigación durante bastante tiempo. El estudio "Targeted delivery to the pilosebaceous unit via liposomes" (Lauer *et al.* (1996) *Advanced drug delivery reviews*, 18, 311-324) proporciona una visión general de la administración de compuestos en forma liposomal. En dicho documento se describe la caracterización físico-química de preparaciones liposomales en sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de la unidad pilosebácea. Los compuestos administrados a través de liposomas que han sido investigados incluyen, por ejemplo, agentes anticancerosos, péptidos, enzimas, compuestos antiasmáticos y antialérgicos y, tal como se ha mencionado anteriormente, también anticuerpos. No se conocen liposomas u otros vehículos como vehículos de compuestos antisépticos para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Observando la técnica anterior arriba mencionada resulta claro que existe una necesidad de preparaciones farmacéuticas bien toleradas, fácilmente aplicables, para el tratamiento de la dermatitis atópica así como de las infecciones secundarias bacterianas y víricas que frecuentemente vienen con la misma. En particular, existe una necesidad de preparaciones farmacéuticas aplicables de forma tópica que sean básicamente preferibles con respecto a preparaciones que se van a administrar de forma sistémica.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica bien tolerada, fácilmente aplicada, para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica que permita un tratamiento duradero, eficaz y sin cicatrices de los síntomas incluso de formas severas de dermatitis atópica así como de las infecciones secundarias bacterianas y víricas que frecuentemente la acompañan. Estos y otros objetivos de la presente invención, tal como resultará evidente a partir de la descripción, se resuelven por medio de la materia objeto de la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones preferidas de la invención.

El objetivo de la presente invención se refiere al uso de yodo o por lo menos un complejo de yodo, que contiene el yodo en forma elemental, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de sustancialmente todas las formas de dermatitis atópica, comprendiendo la preparación el(los) compuesto(s) en una cantidad farmacéuticamente eficaz combinada con liposomas farmacéuticamente aceptables.

ES 2 345 104 T3

Se ha observado sorprendentemente que preparaciones farmacéuticas según la invención que comprenden un compuesto antiséptico tal como povidona yodada asociado a partículas tales como liposomas resultan idealmente adecuadas para el tratamiento tópico de las diversas formas de dermatitis atópica así como de las infecciones secundarias bacterianas y víricas que frecuentemente la acompañan. Resultó particularmente sorprendente que el uso de la invención de liposomas que contienen povidona yodada para el tratamiento de la dermatitis atópica conduce a una reducción significativa de partes dañadas de la piel y, por lo tanto, a una reducción de la inflamación así como del picor, incluso cuando no hay presentes infecciones secundarias bacterianas o víricas.

Según la invención, el uso novedoso de preparaciones que contienen partículas, y que comprenden compuestos antisépticos tales como povidona yodada, para el tratamiento de las diversas formas de la dermatitis atópica tiene por otra parte la ventaja sorprendente de que es posible una curación rápida y sin cicatrices de los daños o lesiones de la piel provocados por la dermatitis atópica.

Por otra parte, el uso según la invención de vehículos en partículas que contienen povidona yodada tales como, por ejemplo, liposomas, en forma de, por ejemplo, una pomada, una loción o un gel, tiene un efecto antiinflamatorio y/o aliviador del picor.

De este modo, el uso según la invención de liposomas que contienen povidona yodada permite el tratamiento eficaz de diversas formas de dermatitis atópica en donde la aplicación tópica de una preparación farmacéutica posibilita el tratamiento eficaz de las causas subyacentes así como de los síntomas de las diversas formas de dermatitis atópica. El uso según la invención de liposomas que contienen povidona yodada tiene además la ventaja de que los liposomas facilitan una curación más rápida de los daños de la piel que se producen como consecuencia de la dermatitis atópica sin los efectos secundarios que generaban preparaciones previamente establecidas. Cuando se tratan infecciones secundarias bacterianas mediante el uso de liposomas que contienen povidona yodada, otra ventaja es que la existencia de resistencias primarias y el desarrollo de resistencias secundarias de las bacterias infectivas no ponen en peligro el éxito del tratamiento, tal como es el caso correspondiente a cuando se usan antibióticos.

Como los compuestos antisépticos se formulan con vehículos en partículas, preferentemente liposomas, el uso según la invención de liposomas que contienen povidona yodada tiene la ventaja adicional de que los compuestos activos pueden alcanzar capas más profundas de la piel debido a la formulación liposomal, en comparación con otras formulaciones comunes de pomadas, geles y lociones. De este modo, es posible una aplicación tópica eficaz, que garantiza efectos secundarios mínimos debido al uso local restringido de los liposomas que contienen povidona yodada. Por otra parte, el uso según la invención de liposomas de povidona yodada promueve la granulación y la epitelización de la piel y, por lo tanto, la curación de heridas.

La invención se basa por lo tanto en el hallazgo sorprendente de que los liposomas resultan excepcionalmente adecuados como vehículos para yodo o por lo menos un complejo de yodo, que contiene el yodo en forma elemental, especialmente para povidona yodada para la aplicación y el tratamiento de formas leves y severas de dermatitis atópica y otras formas de dermatitis antes mencionadas.

Las preparaciones según esta invención permiten una liberación prolongada del(de los) compuesto(s) y consiguen que sea posible una actividad duradera y local en el lugar deseado mediante interacción con las superficies celulares respectivas de la piel. Sin pretender limitarse a ninguna teoría científica específica, se supone que el efecto extraordinario de los liposomas de povidona yodada según la invención es debido a la penetración más profunda de los liposomas en las zonas dañadas de la piel en comparación con preparaciones convencionales. De esta manera, el(los) compuesto(s) se transporta(n) de forma más eficaz hacia las partes dañadas de la piel. No obstante, es sorprendente en este caso que una clase de sustancia tan radicalmente eficaz como los antisépticos no incidan en el proceso de curación del tejido especialmente sensible y dañado y pueden incluso suprimir la formación de tejido cicatricial, neoplasmas, intercrecimiento, etcétera. Esto puede ser debido al efecto de granulación y de formación de epitelio de las preparaciones liposomales.

En el contexto de la presente invención, la expresión “dermatitis atópica” comprende aquellas dolencias de la piel que son debidas, entre otras cosas, a una predisposición genética y que también se pueden desencadenar por la interacción de múltiples factores inmunológicos y no inmunológicos. Los factores inmunológicos comprenden reacciones contra alérgenos medioambientales así como reacciones autoinmunitarias. Los factores no inmunológicos incluyen varios trastornos emocionales y neurovegetativos tales como, por ejemplo, estrés y trastornos metabólicos de la piel. Otros factores incluyen las circunstancias antes mencionadas, que provocan frecuentemente ataques agudos de la dermatitis atópica.

Según la invención, la expresión “dermatitis atópica” es equivalente a los cuadros clínicos denominados “neurodermatitis”, “eczema atópico” o “eczema endógeno”. La expresión “dermatitis atópica” incluye también, según la invención, formas particulares de dermatitis atópica, que obtienen sus nombres del lugar en el que se producen o de su aspecto o de los factores de estrés que las provocan. Las mismas incluyen, en particular eczema flexurarum, eczema mulluscatum, eczema verrucatum, eczema vaccinatum, eczema discoide, eczema dishidrótico, eczema microbiano, eczema numular, eczema seborreico y otras formas de eczema. Cuadros clínicos adicionales que se sitúan bajo la expresión dermatitis atópica son la dermatitis perioral y la dermatitis periorbitaria. Según la invención, la expresión dermatitis atópica comprende especialmente las infecciones secundarias bacterianas que se producen frecuentemen-

te, tales como las debidas, por ejemplo, a infecciones por *Staphylococcus aureus*, piodermas tales como Impétigo contagioso y sus derivados así como la Foliculitis de la barba o infecciones secundarias víricas.

5 En el contexto de la presente invención, los compuestos antisépticos comprenden ante todo compuestos designados como antisépticos y usados como tales en la técnica anterior. Según la invención, estos compuestos comprenden especialmente compuestos desinfectantes tales que sean farmacéuticamente aceptables y se pueden usar para el tratamiento de las diversas formas de dermatitis atópica antes mencionadas mediante aplicación tópica, siempre que los mismos tengan una formulación según la invención. Los compuestos antisépticos comprenden preferentemente, entre otras cosas, compuestos liberadores de oxígeno o liberadores de halógenos elementales, así como compuestos
10 metálicos, tales como compuestos de plata y mercurio. Más preferentemente, los compuestos antisépticos según la invención comprenden compuestos liberadores de halógenos, tales como yodo, complejos de yodo y povidona yodada que contengan el yodo en forma elemental.

15 En el contexto de la presente invención, la expresión “cantidad farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del yodo o complejo de yodo en las preparaciones que sea suficiente para tratar de forma eficaz las diversas formas antes mencionadas de dermatitis atópica.

20 Según la invención, usando las preparaciones de acuerdo con la invención, las diversas formas de dermatitis atópica se pueden tratar de forma tópica de tal manera que los daños resultantes de la dermatitis atópica tales como grietas, hendiduras, enrojecimiento, formación de costras y erosiones se curan en efecto completamente, es decir, sin cicatrices. Se reduce también significativamente el picor.

25 Este efecto es debido al hecho sorprendente e inesperado de que, usando las preparaciones según la invención, tales como liposomas que contienen povidona yodada, se pueden evitar la hiperqueratosis y un crecimiento incontrolado del tejido. De este modo se pueden evitar daños serios funcionales y estéticos de la piel con los que amenaza el crecimiento incontrolado durante la formación de nuevo tejido dérmico. La curación sin cicatrices de la dermatitis atópica es altamente relevante desde un punto de vista estético, ya que la dermatitis atópica que afecta a la cara así como el picor son vividos habitualmente por la víctima como extremadamente desagradables. El hecho de que el uso de, por ejemplo, liposomas que contienen povidona yodada, permita dicho tratamiento eficaz de las diversas formas
30 de dermatitis atópica resultó especialmente sorprendente, ya que no se podía esperar, que, usando preparaciones que comprenden solamente un agente activo, las diversas razones que subyacen tras la dermatitis atópica (tales como la reacción inmunológica, producción reducida de sebo así como las infecciones bacterianas y víricas y las inflamaciones) se pudieran tratar simultáneamente y de forma eficaz mediante aplicación tópica sin que se produjeran o quedaran cicatrices.

35 Los liposomas de povidona yodada según la invención garantizan por otra parte que las partes dañadas de la piel permanecen libres de gérmenes y también tienen la suficiente humedad como para garantizar una curación eficaz.

40 Los liposomas de povidona yodada según la presente invención también se pueden usar por lo tanto con fines estéticos.

45 Mediante el uso de preparaciones según la invención, se puede reducir la formación de tejido cicatricial en la piel y se puede reprimir completamente la hiperqueratosis. Se reduce también significativamente el intercrecimiento o la formación de neoplasmas, que pueden derivar en cicatrices, al usarse, por ejemplo, liposomas que contienen povidona yodada, para el tratamiento de las diversas formas de dermatitis atópica. Por otra parte, el uso de las preparaciones antes mencionadas para el tratamiento de dermatitis atópica permite también una destrucción eficaz de las infecciones bacterianas que, con frecuencia, contribuyen de forma importante a la dermatitis atópica. De este modo, no se deben administrar antibióticos como terapia complementaria. Por consiguiente, tampoco existe el peligro de desarrollo de
50 resistencia.

55 A continuación se presentan la composición de los liposomas, la concentración del(de los) compuesto(s) activo(s) y métodos para producir los liposomas de povidona yodada o preparaciones que comprenden un compuesto antiséptico en una cantidad farmacéuticamente eficaz combinada con los vehículos en partículas. Si, con fines ilustrativos, se mencionan liposomas y povidona yodada, los expertos en la materia saben muy bien que se pueden formular de manera análoga otros vehículos y otros antisépticos y los mismos se pueden usar por lo tanto con los mismos fines idénticos.

60 Las preparaciones según la invención también se pueden usar para tratar los síntomas de las diversas formas de dermatitis atópica de tal manera que se logra un resultado estéticamente aceptable y satisfactorio para las personas afectadas. Este aspecto de la invención se puede designar también como remodelación cosmética.

65 Las preparaciones según la invención cuyo uso permite el tratamiento eficaz de las diversas formas de dermatitis atópica se pueden producir cargando liposomas con povidona yodada según métodos conocidos en la materia. La naturaleza o composición de los liposomas en general no es decisiva para el éxito del tratamiento y puede variar. La preparación liposomal, tal como se describe, por ejemplo, en el documento EP 0 639 373, se puede administrar en diferentes formas incluyendo, por ejemplo, una pomada, una crema, una pulverización, una loción, una solución, una suspensión, una dispersión o un gel.

ES 2 345 104 T3

Preferentemente, el material formador de liposomas se selecciona de manera que no reaccione sustancialmente o apenas reaccione en absoluto con los compuestos antisépticos. Por lo tanto, se intentará mantener lo más bajo posible el contenido de sustancias químicamente reactivas, si el antiséptico pudiera ser un participante en la reacción. Si el antiséptico puede liberar átomos de oxígeno o halógenos, tal como ocurre con la povidona yodada, se usará, por ejemplo, colesterol, que tiene un enlace doble reactivo únicamente en pequeñas cantidades, en caso de tenerlo. En cualquier caso, se seleccionará la cantidad de dichas sustancias potencialmente reactivas formadoras de liposomas de tal manera que las preparaciones farmacéuticas tengan una suficiente estabilidad de almacenamiento de por lo menos un, o incluso de por lo menos dos años (cumpliendo con la normativa real). Las condiciones de almacenamiento pueden comprender un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 60°C.

Las preparaciones según esta invención con frecuencia contienen el(los) compuesto(s) activo(s), tal como povidona yodada, encapsulado en los liposomas. No obstante, también puede ocurrir que exista una cantidad de compuesto no contenida en el interior del vehículo. El(los) compuesto(s) también puede(n) estar asociado(s) a la superficie de los liposomas en partículas.

En una realización de la invención, la mayor parte o incluso la cantidad total del(de los) compuesto(s) activo(s) puede estar situada fuera de los liposomas.

Las preparaciones según la invención pueden presentar en este caso un efecto inicial marcado, que se observa además de la liberación prolongada, más lenta, del agente activo desde el vehículo. Este efecto se observa especialmente cuando el vehículo comprende liposomas. Sin pretender limitarse a ninguna explicación teórica, se supone actualmente que, además del agente activo encapsulado dentro de los liposomas, hay presente algo de agente activo fuera de los liposomas, y probablemente ligado vagamente a las superficies externas de los liposomas. Esto podría ser debido a la compleja asociación de moléculas de compuesto activo con la membrana liposomal, o podría ser debido a moléculas del compuesto activo que forman una capa sobre la superficie liposomal, de manera que dicha capa recubre de forma parcial o incluso completa el liposoma externamente. La elección de los parámetros de la concentración, por ejemplo, puede influir en el tipo y la magnitud de este efecto inicial del compuesto.

En el contexto de la presente invención, liberación prolongada significa que el(los) compuesto(s) activo(s) se libera(n) desde la preparación farmacéutica durante un periodo de tiempo de entre 1 y 24 horas.

La asociación de compuestos antisépticos a liposomas, es decir, que compuestos activos se puedan incluir en el interior de liposomas o, dependiendo de las circunstancias, se puedan asociar también a las superficies, depende, entre otras cosas, de los componentes usados para la formación de los liposomas.

En una realización preferida, preparaciones según la invención usadas para el tratamiento de las diversas formas de dermatitis atópica pueden comprender, además del compuesto antiséptico, también otros agentes antiinflamatorios y agentes que promuevan la curación de heridas.

Estos compuestos antiinflamatorios adicionales comprenden, por ejemplo, compuestos fenólicos, detergentes, alcoholes, desinfectantes orgánicos incluyendo, entre otros, compuestos liberadores de formaldehído, compuestos fenólicos incluyendo compuestos alquil y aril fenólicos, así como compuestos fenólicos halogenados, quinolinas, acridinas, hexahidropirimidinas, compuestos amónicos cuaternarios, sales de iminio y guadininas. Los agentes que promueven la curación de heridas comprenden aquellas sustancias que se han descrito en la bibliografía para dichas aplicaciones. Dichos compuestos comprenden sustancias de las que se sabe que promueven la formación de tejido epitelial. Las mismas incluyen vitaminas, particularmente del grupo de las vitaminas B, alantoína, algunos azulenos, etcétera.

En algunas realizaciones de la presente invención, preparaciones de acuerdo con la presente invención comprenden compuestos antisépticos, preferentemente povidona yodada, y también pueden comprender compuestos tales como agentes que promuevan la curación de heridas o compuestos antiinflamatorios.

Las preparaciones de la invención también pueden contener otros agentes habituales, incluyendo adyuvantes y aditivos, antioxidantes, agentes conservantes o agentes formadores de consistencia tales como aditivos reguladores de la viscosidad, emulsionantes, etcétera. Los expertos en la materia seleccionarán estos adyuvantes y aditivos de tal manera que no se vea perjudicada la capacidad de las preparaciones, consistentes sustancialmente en vehículos en partículas tales como liposomas y compuestos antisépticos tales como povidona yodada, para tratar eficazmente las diversas formas de dermatitis atópica. Los aditivos también pueden comprender sales que permitan la regeneración del compuesto activo, tales como el átomo de halógeno liberado en el caso de compuestos de liberación de halógenos. En el caso de la povidona yodada, dicho aditivo puede ser KIO_3 . Otros aditivos que medien o potencien la penetración de los liposomas en la piel también pueden formar parte de las preparaciones de la piel. Dichos aditivos comprenden, por ejemplo, DMSO.

Las sustancias anfífilas de las que se sabe en general, en la técnica anterior, que forman membranas de liposomas también se pueden utilizar en el contexto de la invención siempre que las mismas sean farmacéuticamente aceptables para la aplicación deseada. En la actualidad, se prefieren sistemas formadores de liposomas que comprendan lecitina. Dichos sistemas pueden comprender lecitina de soja hidrogenada junto con colesterol (si el mismo resultase adecuado a pesar de su reactividad) y succinato disódico hexahidratado. Preferentemente, se garantizará que los materiales formadores de liposomas no presenten ninguna reactividad con los antisépticos para garantizar la estabilidad de almacenamiento requerida de los productos comerciales. Debido a la reactividad de su doble enlace, se evitarán contenidos

ES 2 345 104 T3

altos en colesterol cuando los mismos se vayan a formular en relación con antisépticos liberadores de oxígeno o liberadores de halógenos (tales como povidona yodada). En la actualidad, se prefiere específicamente usar lecitina de soja hidrogenada como único agente formador de membranas. Se prefieren también productos disponibles comercialmente tales como Phospholipon® 90 H (Aventis, Alemania) o Lipoid S100-3 (Lipoid GmbH, Alemania).

Tal como puede deducirse a partir del estudio de Lauer A.C. *et al.* 1995 (*vide supra*) en general también pueden usarse liposomas basados en fosfolípidos para la producción de liposomas que descarguen su carga a la piel. Según este estudio, el uso de liposomas no iónicos que se pueden formar con fosfatidilcolina, constituye también una opción. La presencia de sebo en el folículo piloso puede ser relevante para la elección de los componentes a partir de los cuales se formen los liposomas. Otros componentes que se pueden usar para la formulación de micelas son también conocidos para los expertos en la materia y los mismos se pueden usar para la producción de preparaciones según la invención.

Los métodos conocidos de la técnica anterior para formar estructuras liposomales se pueden usar en general en el contexto de la invención. En términos generales, estos métodos comprenden la agitación mecánica de una mezcla adecuada que contiene la sustancia formadora de membranas y agua o una formación acuosa. Se prefiere la filtración a través de membranas adecuadas con el fin de formar un tamaño sustancialmente uniforme de los liposomas.

El tamaño medio de los liposomas según esta invención puede variar en un intervalo amplio, generalmente entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 100 μm . Se prefieren liposomas o vehículos en partículas que tengan diámetros en el intervalo de aproximadamente 1 μm y 70 μm . Los expertos en la materia saben que la eficacia de la penetración liposomal en la piel aumenta cuando se reduce el diámetro y que, por lo tanto, también se pueden usar liposomas que tengan diámetros de aproximadamente entre 1 μm y 10 μm , de aproximadamente entre 5 y 7 μm o aproximadamente 5 μm . En general, el tamaño de los liposomas se debería seleccionar de tal manera que se garantice una buena penetración en la piel. Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la invención comprende liposomas que tienen un diámetro de entre aproximadamente 1 y 25 μm .

Los liposomas en preparaciones más fluidas pueden ser en general más adecuados para el tratamiento de infecciones bacterianas, mientras que los liposomas en formulaciones más de tipo gel son en general más adecuados para el tratamiento de infecciones víricas. Parece que los síntomas que son debidos a infecciones víricas se tratan preferentemente con preparaciones según la invención que permiten tiempos de contacto más prolongados con las áreas afectadas del cuerpo. Los síntomas debidos a infecciones bacterianas se pueden tratar preferentemente con preparaciones que tienen tiempos de contacto bastante cortos con las áreas afectadas del cuerpo.

En general, los liposomas que tienen un diámetro medio bastante pequeño son más adecuados para la producción de soluciones, dispersiones, suspensiones. Dichos diámetros bastante pequeños comprenden típicamente diámetros de aproximadamente 1 μm y 10 μm , o incluso menores en el caso de soluciones. Por contraposición, las formulaciones de geles o pomadas pueden comprender liposomas de un tamaño de entre aproximadamente 1 μm y 50 μm .

Según la invención, el uso de preparaciones liposomales de la invención se produce con el tratamiento de las diferentes formas de severidad variable de dermatitis atópica, particularmente si las preparaciones de la invención comprenden povidona yodada y liposomas. El uso de las preparaciones liposomales de la invención para el tratamiento de las diversas formas de dermatitis atópica, con independencia del grado de severidad, tiene la ventaja de que, como no se usan antibióticos, no se desarrollan resistencias lo cual deriva en una reducción de reacciones alérgicas.

De este modo, el uso de preparaciones de la invención para el tratamiento tópico de diferentes formas de dermatitis atópica permite un tratamiento eficaz de las diversas formas de dermatitis atópica con un número significativamente menor de efectos secundarios y sin la formación de tejido cicatricial. No es necesaria una aplicación sistémica de los componentes activos, según se aplican durante el tratamiento de formas severas de dermatitis atópica, por ejemplo, antibióticos u hormonas. De forma correspondiente, se reducen los efectos secundarios no deseados.

Otra ventaja de las preparaciones antisépticas liposomales de la invención es que las mismas son también activas contra virus, y los antibióticos no. También se pueden tratar eficazmente aquellas reacciones inflamatorias que contribuyen asimismo al fenotipo de la dermatitis atópica, pero que no son debidas a infecciones bacterianas, como parte de un tratamiento de dermatitis atópica con las preparaciones liposomales de la invención. Por otra parte, una preparación liposomal con un compuesto antiséptico tal como povidona yodada permite una liberación prolongada del compuesto desde los liposomas. Esto conduce a una liberación prolongada de la sustancia antimicrobiana lo cual permite una aplicación menos frecuente en comparación con las soluciones antisépticas comunes. Debido a la composición liposomal y a la elección correspondiente de aditivos con las funciones antes mencionadas, se garantiza que el uso inventivo de las preparaciones no deriva en reacciones inflamatorias y/o alérgicas de la piel con pacientes que padecen dermatitis atópica. Por el contrario, dichas reacciones no deseadas se evitan a través del uso de componentes liposomales adecuados. El que los liposomas presenten un efecto humectante sobre la piel dañada es otra ventaja de las preparaciones según la invención.

Las preparaciones según esta invención pueden adoptar una variedad de formas, incluyendo formulaciones sólidas o líquidas farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones, dispersiones, suspensiones, soluciones, geles, pomadas, ceras, pulverizaciones, lociones, etcétera. Se prefiere la formulación como un Hidrogel. De este modo, si en el contexto se hace uso del término "gel", este siempre incluye la realización preferida de un Hidrogel.

ES 2 345 104 T3

En General, la cantidad de agentes activos en una preparación de la invención quedará determinada por el efecto deseado, por un lado, y la capacidad de vehiculación de la preparación del vehículo para el agente por otro lado. Hablando en términos generales, la cantidad de agente activo en una preparación de vehículos de la invención puede estar comprendida en concentraciones entre el límite inferior de eficacia del agente y la carga máxima del agente en la preparación respectiva del vehículo. Se entiende que los compuestos activos están presentes en las preparaciones de la invención en una cantidad farmacéuticamente suficiente, es decir, en una cantidad suficiente para el tratamiento de las diferentes formas de dermatitis atópica.

Más específicamente, para un agente antiséptico, tal como la povidona yodo, una solución, dispersión, aceite, pomada o gel en una preparación de vehículos de la invención, donde el vehículo es una preparación liposomal, puede contener entre 0,1 y 10 g de agente en 100 g de preparación. En este caso, dicha preparación contendrá típicamente entre 1 y 5 g de sustancia formadora de membrana liposomal, especialmente lecitina, por cada 100 g de preparación.

Las concentraciones habitualmente preferidas de compuesto activo como, por ejemplo, de concentración de povidona yodada, están normalmente entre el 1% y el 10% y preferentemente entre el 1% y el 5% en peso.

En una loción, que puede ser una loción hidrófila o lipófila, un intervalo típico de compuesto activo tal como povidona yodada estará entre 0,5 y 10 g de compuesto, y entre 1 y 5 g, preferentemente de forma aproximada 4 g de agente formador de membrana de liposoma tal como lecitina de soja hidrogenada por cada 100 g de loción. En el caso de una loción hidrófila, en la preparación de la loción que contiene el liposoma se usará frecuentemente una solución electrolítica.

Una loción lipófila se realizará frecuentemente a partir de compuesto, sustancia formador de membranas y agentes de formación lipófila tales como triglicéridos de longitud de cadena media, etcétera.

Una crema hidrófila que comprenda una preparación de liposomas de la invención comprenderá en general entre 0,1 y 10 g de agente, tal como povidona yodada, junto con entre aproximadamente 1 y 10 g de sustancia formadora de membrana y otros aditivos típicos que formen una crema O/W por cada 100 g de crema.

Una crema anfifílica comparable según la invención tendrá un contenido similar de agente y sustancia formadora de membrana tal como lecitina, y tendrá los otros aditivos típicos de una crema anfifílica.

Una pomada hidrófila según la invención puede comprender en términos generales entre 0,1 y 10 g de compuesto y entre 1 y 10 g de sustancia formadora de membrana liposomal tal como lecitina, junto con sustancias base típicas de pomadas de la técnica anterior tales como Macrogol (TM) y agua en 100 g de pomada.

Un hidrogel no alcohólico según la invención podría comprender en términos generales entre 1 y 5 g compuesto tal como povidona yodada, aproximadamente entre 2 y 4 g de lecitina y sustancias formadoras de geles tales como Carbopol (TM), con agente regulador del pH y agua para formar 100 g de hidrogel.

Una preparación de la invención de aerosol o pulverización comprenderá frecuentemente hasta 50 mg, aunque podría comprender hasta y por encima de 100 mg, de formulación de compuesto activo liposomal por dosis unitaria de pulverización. La preparación de pulverización comprenderá típicamente por lo menos un 10% en peso de agente compuesto tal como povidona yodada en los liposomas cargados (o partículas alternativas del vehículo), aunque puede comprender hasta un 50% en peso o incluso más de agente activo. Cuando el agente activo es povidona yodada, la cantidad de yodo disponible será generalmente de forma aproximada del 10% en peso (basándose en la povidona yodada).

A partir de los ejemplos de las realizaciones se ponen de manifiesto formulaciones más específicas.

Las características y ventajas de esta invención se pondrán claramente de manifiesto de forma más detallada a partir de la consiguiente descripción de realizaciones preferidas. En estas realizaciones, que incluyen un modo óptimo, la povidona yodada se ejemplifica como agente antiséptico y los liposomas se seleccionan como vehículo. No obstante, esto no debería considerarse como una limitación de esta invención a solamente agentes antisépticos o, entre los agentes antisépticos, a povidona yodo, y/o a liposomas como vehículo, aunque dichas preparaciones se prefieren específicamente. Según la invención, con povidona yodada se pueden formular otros vehículos en partículas tales como "partículas porosas grandes" u otras micelas, nanopartículas, etcétera, para producir preparaciones que permitan un tratamiento eficaz de las diversas formas de dermatitis atópica. De forma correspondiente, otros antisépticos liberadores de halógenos se pueden formular con liposomas en una preparación que también permita el tratamiento tópico eficaz de la dermatitis atópica. Un método preferido para producir los liposomas de la invención se puede describir en general de la manera siguiente:

Los componentes lipídicos formadores de membrana, por ejemplo lecitina, se disuelven en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o una mezcla 2:1 de metanol y cloroformo, y se filtran bajo condiciones estériles. A continuación, se produce una película lipídica sobre un sustrato estéril de superficie elevada, tal como perlas de vidrio, mediante evaporación controlada del disolvente. En algunos casos puede resultar suficiente con formar la película sobre la superficie interna del recipiente utilizado en la evaporación del disolvente, sin utilizar un sustrato específico para incrementar la superficie.

ES 2 345 104 T3

Se prepara un sistema acuoso a partir de componentes electrolíticos y del agente o agentes activos a incorporar en la preparación de liposomas. Este sistema acuoso puede comprender, por ejemplo, 10 mmoles/l de hidrogenofosfato sódico y cloruro sódico al 0,9%, con un pH 7,4; además, el sistema acuoso comprenderá por lo menos la cantidad deseada del agente activo, que en los ejemplos de las realizaciones es povidona yodo. Con frecuencia, el sistema acuoso comprenderá una cantidad en exceso del agente o agentes. El pH de las soluciones tampón se puede variar.

La siguiente tabla da a conocer soluciones tampón que se pueden usar para la preparación de dispersiones liposomales.

	pH 5	pH 5	pH 5	pH 6	pH 7,4	pH 7,4
Na ₂ HPO ₄	0,0114 g		0,1436 g			
Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O		1,8334 g		2,2464 g 2,2464 g	0,445 g 0,445 g	0,89 g 0,89 g
KH ₂ PO ₄	0,8970 g		0,7973 g			
Ácido cítrico		0,9312 g		0,7085 g		
HCl 1 M					ajust. pH	ajust. pH
Agua, purificada	hasta 100 ml	hasta 100 ml	hasta 100 ml	hasta 100 ml	hasta 100 ml	hasta 100 ml

A continuación las preparaciones se pueden ajustar finalmente con NaCl o Glicerol a un intervalo isotónico (entre 250 y 350 mOsmol/kg). Dependiendo de la concentración de la povidona yodada, la fuerza de la sal también se puede variar (tal como se muestra, por ejemplo, para soluciones tampón con pH 7,4 en la tabla anterior).

Generalmente, los liposomas se forman mediante agitación de dicho sistema acuoso en presencia de dicha película formada por los componentes lipídicos. En esta fase, pueden añadirse otros aditivos para mejorar la formación de los liposomas; por ejemplo, colato sódico. También se puede influir en la formación de los liposomas mediante acción mecánica, tal como filtración por presión a través de, por ejemplo, membranas de policarbonato, o centrifugación. Generalmente, la dispersión de liposomas cruda se lavará, por ejemplo con solución electrolítica, como la utilizada para preparar la solución anteriormente descrita del agente activo.

Cuando se han obtenido y lavado liposomas con la distribución de tamaño requerida, los mismos pueden dispersarse nuevamente en una solución electrolítica, como ya se ha descrito, que con frecuencia también comprende azúcares, tales como sacarosa o un sustituto adecuado de azúcar. La dispersión se puede criodesecar, y se puede liofilizar. La misma puede reconstituirse, previamente a su utilización, mediante la adición de agua y la agitación mecánica adecuada a la temperatura de transición del componente lipídico, que para la lecitina de soja hidrogenada es, por ejemplo, 55°C.

En los Ejemplos siguientes, se utilizó lecitina de soja hidrogenada (EPIKURON (TM) 200 SH obtenible de Lukas Meyer, Alemania, o PHOSPOLIPON (TM) 90 H, obtenible de Nattermann Phospholipid GmbH, Alemania). Sin embargo, en su lugar pueden utilizarse otras sustancias formadoras de membrana liposomal farmacéuticamente aceptables, y al experto en la materia le será fácil seleccionar sistemas alternativos adecuados de formación de liposomas a partir de lo descrito en la técnica anterior.

Los expertos en la materia saben bien que la dispersión que contiene liposomas puede comprender aditivos y adyuvantes adicionales que pueden influir en el aspecto de las preparaciones liposomales. La dispersión liposomal de la invención puede contener, por ejemplo, pigmentos de colores que garanticen que los colores ligeramente amarillos o marrones que son debidos a la povidona yodada o el yodo liberado no son visibles. De la misma manera, los liposomas o las preparaciones farmacéuticas que contienen liposomas pueden comprender aditivos que influyan en la consistencia y el olor de las preparaciones.

Los expertos en la materia saben bien que la elección de estos aditivos y adyuvantes depende de la forma de aplicación pretendida de la preparación (por ejemplo, en forma de pomada, gel o solución) y que en la misma pueden influir consideraciones estéticas (tales como el color y el olor).

Tal como ya se ha mencionado, una realización particularmente preferida de la invención es una formulación de hidrogel que comprende liposomas y povidona yodada. Dichas formulaciones de hidrogel comprenden habitualmente Phospholipon® 90 H (Aventis, Alemania) como material formador de liposomas y Carbopol® 980 NF (Noveon Inc., USA) como sustancia formadora de gel. El Phospholipon® 90 H es una preparación de fosfatidilcolina hidrogenada al 90% que es más estable durante el almacenamiento que las preparaciones de fosfatidilcolina no hidrogenada. Carbopol® es el nombre comercial para los polímeros de ácido acrílico que se usan comúnmente para la formación

ES 2 345 104 T3

de geles farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones preferidas del hidrogel también pueden comprender KIO_3 , que sirve para reponer yodo en la preparación. El ácido cítrico y el $\text{Na}_2(\text{HPO}_4)$, que se usan como agentes tampón, influyen de forma ventajosa en la estabilidad de las preparaciones. En las figuras 1 a 8 se muestran diagramas de flujo del proceso de producción, ilustrando la figura 1 el proceso de producción actualmente preferido. En el ejemplo 6 se proporciona una descripción detallada de este proceso.

A continuación se exponen ejemplos que ilustran específicamente la producción de realizaciones preferidas de la invención. Los mismos están destinados a ilustrar cómo se pueden producir preparaciones según la invención.

10 Ejemplo de realización I

Preparación para pruebas in vitro

En un matraz de vidrio de 1.000 ml, provisto de perlas de vidrio para incrementar la superficie, se disolvieron 15 51,9 mg de colesterol y 213 mg de lecitina de soja hidrogenada en una cantidad suficiente de mezcla de metanol y cloroformo en una proporción de 2:1. A continuación, se evaporó el disolvente bajo vacío hasta formar una película sobre la superficie interior del matraz y sobre las perlas de vidrio.

Se disolvieron por separado 2,4 g de Povidona yodada (que contenía aproximadamente 10% de yodo disponible) 20 en 12 ml de agua.

Nuevamente en un recipiente aparte, se disolvieron 8,77 g de cloruro sódico y 1,78 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 400 ml de agua. Se añadió agua adicional hasta un volumen total de 980 ml, y a continuación se añadieron aproximadamente 25 12 ml de ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 7,4. A continuación, esta solución se enrasó con agua a exactamente 1.000 ml.

En un cuarto recipiente, se disolvieron 900 mg de sacarosa y 57 mg de succinato disódico en 12 ml de agua.

A continuación, se añadió la solución de povidona yodada a la película lipídica en el matraz y la mezcla se agitó 30 hasta la disolución de la película. La formación de liposomas resultantes se separó de los lípidos hidratados presentes en el matraz. El producto se centrifugó y se descartó el líquido sobrenadante. Se añadió la solución de sacarosa hasta completar 12 ml y el producto se centrifugó nuevamente. Después, el líquido sobrenadante se descartó nuevamente. En esta fase, se podría llevar a cabo una etapa adicional de lavado, usando la solución de sacarosa o la solución tampón de cloruro sódico.

Tras la última etapa de centrifugación y tras descartar el sobrenadante, se añadieron 12 ml de solución tampón de 35 cloruro sódico, y se distribuyeron homogéneamente los liposomas en dicha solución. A continuación, se distribuyó el producto en viales, conteniendo cada uno de ellos 2 ml de dispersión de liposomas, y seguidamente los viales se sometieron a una etapa de criodesecación.

Tras la criodesecación, cada vial comprendía aproximadamente 40 mg de sólidos.

El método del Ejemplo de realización I presenta una pequeña desventaja por cuanto la solución de povidona yodada 45 utilizada, debido al elevado porcentaje de sólidos, es bastante viscosa y, por lo tanto, más difícil de manipular.

Ejemplo de realización II

En un matraz de 2.000 ml provisto de perlas de vidrio para incrementar la superficie, se disolvieron 173 mg de 50 lecitina de soja hidrogenada y 90 mg de succinato disódico en aproximadamente 60 ml de una mezcla de metanol/cloroformo en una proporción de 2:1. Se eliminó el disolvente bajo vacío hasta que se formó una película.

Se disolvieron 4 g de povidona yodada (10% de yodo disponible) en 40 ml de la solución tampón de cloruro sódico descrita en el Ejemplo de realización I, y los mismos se añadieron a la película lipídica en el matraz. A continuación, se agitó el matraz hasta disolver la película y se formaron los liposomas.

El producto se centrifugó y se descartó el líquido sobrenadante.

Al pellet de liposomas producido de este modo, se le añadieron otros 40 ml de solución tampón adicional de cloruro 60 sódico, y se repitió la etapa de centrifugación. Nuevamente se descartó el sobrenadante. En esta fase, podría repetirse la etapa de lavado en caso necesario.

Tras la etapa final de centrifugación y de decantación, se añadieron nuevamente 40 ml de solución tampón de cloru- 65 ro sódico a los liposomas precipitados. A continuación, se distribuyó la dispersión homogénea en viales, conteniendo cada vial aproximadamente 2 ml de dispersión de liposomas, y seguidamente los viales se sometieron a una etapa de criodesecación. Ello produjo aproximadamente 200 mg de sólidos criodesecados por vial.

A partir de los sólidos criodesecados de los Ejemplos I y II, se realizaron preparaciones adicionales, tal como se describe en Ejemplos de realización e Informes de ensayo posteriores.

ES 2 345 104 T3

Igual que en el Ejemplo de realización I, el método anteriormente descrito utiliza una etapa de hidratación tras la formación de la película en presencia de disolventes orgánicos y apunta a tasas de inclusión de entre el 5 y el 15%. Estos métodos generalmente producen liposomas bastante grandes y con frecuencia multilamelares.

- 5 Los métodos anteriormente descritos pueden modificarse mediante una etapa de filtración a alta presión a través de una membrana adecuada, tal como una membrana de policarbonato, tras formarse los liposomas crudos o después de cualquiera de las etapas de lavado posteriores, o directamente mediante la utilización de homogenización a alta presión. Esto produce liposomas unilamelares de tamaño mucho menor con cantidades mayores de agente encapsulado.
- 10 En lugar de la homogeneización a alta presión, pueden utilizarse otros métodos de la técnica anterior de los que se sabe que proporcionan liposomas de tamaño uniforme reducido.

Ejemplo de realización III

- 15 Se preparó una crema hidrófila (O/W) a partir de 10 g de liposomas de lecitina de soja hidrogenada/povidona yodada, como se ha descrito en el Ejemplo de realización II; los mismos se mezclaron con 4 g de Polisorbato 40 (TM), 8 g de alcohol cetilestearílico, 8 g de glicerol, 24 g de vaselina blanca y agua hasta completar 100 g.

Ejemplo de realización IV

- 20 Se preparó una crema anfifílica a partir de 10 g de liposomas de lecitina de soja hidrogenada/povidona yodo, como se describe en el Ejemplo de realización II; 7,5 g de triglicérido de longitud de cadena media, 7 g de monoestearato de polioxietilenglicerol, 6 g de alcohol cetilestearílico, 8 g de propilenglicol, 25 g de vaselina blanca y agua hasta completar 100 g.

- 25 Ejemplo de realización V

Se preparó una pomada hidrófila que puede enjuagarse con agua, usando 10 g de povidona yodada liposomal, como se describe en el Ejemplo de realización II, 55 g de Macrogol 400 (TM), 25 g de Macrogol 4000 (TM) y agua hasta completar 100 g.

Ejemplo de realización VI

- 35 Se preparó un hidrogel a partir de 4 g de povidona yodada liposomal, como se describe en el Ejemplo de realización II, 0,5 g de Carbopol® 980 NF (TM), hidróxido sódico hasta un pH 7,0, agua hasta completar 100 g. Son concebibles modificaciones adicionales de las realizaciones anteriormente descritas.

De este modo, las cremas de los Ejemplos de realización IV y V pueden tener un contenido adicional de un agente del que se sepa que fomenta la curación de heridas, tal como la alantoína.

- 40 Este agente se añadirá en una concentración farmacéuticamente útil, en el caso de la alantoína en el intervalo de entre 0,1 y 0,5 g por cada 100 g de crema. El agente de curación de heridas puede incorporarse en la crema base, en cuyo caso estará mayoritariamente en el exterior de los liposomas. Sin embargo, puede incorporarse parcial o mayoritariamente en los liposomas, en cuyo caso se añadirá en una fase adecuada correspondiente del método de preparación de liposomas.

Son fácilmente concebibles alternativas similares sobre la base de los Ejemplos de realización adicionales.

- 50 También es posible preparar realizaciones similares a las anteriormente descritas, que comprendan un agente capaz de fomentar la curación de heridas en lugar del, y no de forma adicional al, agente antiséptico como, por ejemplo, povidona yodo, dado a conocer en los anteriores Ejemplos de realización. No obstante, en la actualidad, se prefiere usar (en caso de que así se requiera) un agente que fomente la curación de heridas, además de un agente antiséptico.

- 55 Para la aplicación de las preparaciones de la invención a un paciente, pueden utilizarse sistemas conocidos, como aplicadores de bomba neumática, envases a presión de gas (*gas pressure packs*) de dos cámaras, dispensadores de pulverización de aerosol, etc.

- 60 En un aplicador de bomba neumática, se proporciona un dispositivo de fuelle entre una válvula situada aguas arriba y una válvula situada aguas abajo, funcionando ambas válvulas unidireccionalmente en la misma dirección. Un reservorio situado aguas arriba del dispositivo de válvulas-y-fuelle contiene un suministro de preparación farmacéutica, tal como una pomada o un gel.

- 65 Cuando se comprime el fuelle, se abre la válvula aguas abajo y la misma permite que una cantidad dosificada de preparación salga del dispositivo para su aplicación. Cuando se extiende el fuelle, esta válvula se cierra y evita que la preparación vuelva a entrar. Simultáneamente, la válvula aguas arriba se abre y permite que la preparación entre desde el reservorio al fuelle, para su liberación a través de la válvula de aguas abajo al producirse la siguiente etapa de compresión del fuelle.

ES 2 345 104 T3

El reservorio se sella con un elemento de cierre que puede moverse a través del reservorio igual que un pistón se mueve en un cilindro. Mediante el vaciado por etapas del reservorio, este elemento de cierre se succiona hacia el reservorio, de modo que la cantidad restante de preparación farmacéutica en el reservorio queda sellada en todo momento, permitiendo simultáneamente el vaciado del mismo. Dicho dispositivo es útil para preparaciones pastosas, cremas, pomadas, etcétera.

En un envase a presión de gas de dos cámaras, una bolsa de material flexible de película de plástico contiene la preparación farmacéutica. Con frecuencia, dicho material es polietileno de alta presión.

Un recipiente a presión estanco a los gases contiene la bolsa, conteniendo además un suministro de gas presurizante, muy frecuentemente un gas inerte comprimido, como nitrógeno o aire.

La bolsa de película de plástico tiene únicamente una salida, que está conectada de forma estanca a los gases con la pared interior del recipiente a presión, rodeando una sola abertura del mismo. El gas presurizado en el recipiente tiende a comprimir la bolsa, empujando la preparación farmacéutica dentro de la bolsa hacia el exterior a través de la abertura de la bolsa y de este modo a través de la abertura del recipiente. En la boca del recipiente se proporciona una válvula y, en su caso, un dispositivo de cabezal de pulverización. El accionamiento de la válvula libera una pulverización nebulizada, un chorro de líquido o una porción de sólido con capacidad de fluencia, tal como crema. Mediante la utilización de dicho sistema, pueden dosificarse y aplicarse soluciones, emulsiones, cremas, pomadas y geles.

Ejemplo de Realización VII

Se formuló un hidrogel según el diagrama de flujo mostrado en la figura 1. Las cantidades mostradas en la tabla 1 se usaron para preparaciones o bien analíticas o bien aumentadas a escala.

TABLA I

Pos.	Sustancia	Cantidad (g/100g)	A escala (kg/1500kg)
A	H ₂ O	15,0	200,0
A	Phospholipon 90 H	3,0	45,0
B	H ₂ O	40,0	600,0
B	Carbopol® 980 NF	1,5	22,5
C	H ₂ O	2,0	30,0
C	KIO ₃	0,0708	1,09
D	H ₂ O	20,0	300,0
D	Povidona yodada 30/06 Yodo disponible (10%)	3,0	45,0
E	H ₂ O	2,5	50,0
F	H ₂ O	2,5	50,0
G	H ₂ O	4,6	69,0
G	NaOH sólido	0,46	6,9
I	Ácido cítrico, sin H ₂ O	0,1065	1,059
I	Na ₂ (HPO) ₄ , sin H ₂ O	0,225	3,37
I	H ₂ O	3,0	45,0
H	H ₂ O	hasta 100,0	hasta 1500

Pos. Significa Posición (véase también la Tabla 2). El Phospholipon® 90 H se compró en Aventis (Alemania). El Carbopol® 980 NF se compró en (Noveon Inc., USA) y la povidona yodada 30/06 se compró en BASF (Alemania).

En la Tabla 2, columna 2 se proporcionan el orden exacto de las etapas y los parámetros de cada etapa (véase también la Figura 1). La columna 3 describe alternativas no excluyentes. Todas las etapas se realizaron a temperatura ambiente excepto cuando se indica lo contrario. Todas las sustancias fueron de un grado de pureza común para preparaciones farmacéuticas tales como las descritas en la Farmacopea Británica.

ES 2 345 104 T3

TABLA II

Nº.	Ejemplo de realización VII	Alternativas
1	<p>El Carbopol 980 NF se mezcla en H₂O sin aglomeración (Pos. B). Se agita durante 30 minutos a aproximadamente 30 upm (unidades por minuto) en un agitador convencional. Control visual de aglomerados de ácido poliacrílico. Si es necesario, se homogeneiza gel en un homogeneizador convencional durante 2 minutos a 3000 upm.</p> <p>Posteriormente se agita el gel durante 30 minutos a 30 upm en un agitador convencional. Finalmente un control de nuevo para los aglomerados de ácido poliacrílico.</p> <p>Si hubiera alguno presente, se elimina y se agita nuevamente durante 15 minutos a 30 upm. Finalmente se homogeneiza de nuevo.</p> <p>Se deja que el gel se expanda durante por lo menos 14 h.</p>	<p>Sustancias: se pueden usar otras sustancias formadoras de gel.</p> <p>El tiempo de homogeneización puede variar:</p> <p style="padding-left: 40px;">acortarse a 1 minutos prolongarse a 10 minutos</p> <p>(¡peligro! se puede destruir la estructura del gel)</p> <p>El tiempo de agitación se puede modificar según se desee. La única condición es que el gel esté libre de aglomerados al final.</p> <p>El tiempo de expansión se puede modificar desde 15 minutos a 5 días. Preferentemente, el gel se ha formado antes de adicionar otras sustancias.</p> <p>El ajuste del pH a 2-8 se puede realizar en esta fase. Se prefiere un ajuste a pH 3-6.</p>
2	<p>Se disuelven H₂O y KIO₃ completamente en un recipiente adecuado (Pos. C). También se puede usar una solución de KIO₃ al 30-40%.</p>	<p>La temperatura de H₂O se puede ajustar a cualquier punto entre la temperatura ambiente y 100 °C.</p> <p>El KIO₃ no es obligatorio.</p>
3	<p>Se disuelve NaOH completamente en H₂O (Pos. G).</p>	<p>El NaOH se usa en concentraciones comunes para preparaciones farmacéuticas.</p> <p>Para la formación de la estructura del gel también se pueden usar otras bases o sustancias sugeridas por el proveedor de las sustancias formadoras de gel tales como, por ejemplo, KOH, trietanolamina, 2-</p>

ES 2 345 104 T3

		<p>amino-2-metil-1-propanol, tris(hidroximetil)aminoetano, 2- hidroxipropil-etilen-diamina, diisopropanolamina.</p>
4	<p>Se mezcla povidona yodada en H₂O mientras se agita a 1000 upm en un agitador convencional (Pos. D).</p> <p>Se agita la mezcla durante otros 60-70 minutos a 1000 upm hasta que la misma se disuelve completamente.</p>	<p>El tiempo y la velocidad de agitación se pueden modificar arbitrariamente.</p> <p>Importante: la povidona yodada se debe disolver completamente.</p>
5	<p>Se calienta H₂O a 65 °C mientras se agita con 1000 upm en un agitador convencional. A continuación se adiciona lentamente Phospholipon® 90 H (Pos. A). Téngase cuidado de no formar aglomerados.</p> <p>Agitar la dispersión durante otros 90 minutos a entre 65 °C y 70 °C y 1000 upm.</p> <p>Posteriormente, enfriar la dispersión liposomal a ≤30 °C mientras se agita a 500 upm.</p>	<p>Intervalo posible de temperaturas: 40 °C – 120 °C. Se prefiere entre 50 °C y 75 °C debido a la temperatura de transición de fases.</p> <p>Se pueden usar otros materiales de formación de liposomas o mezclas de los mismos.</p> <p>Tiempo y velocidad de agitación: dependen del equipo. Debe lograrse una dispersión completa. Para la agitación también pueden usarse aparatos basados en el principio de rotor/estator, homogeneizadores de alta presión y tecnología de ultrasonidos o extrusión.</p>
6	<p>Adicionando la solución de NaOH (Nº. 3) el gel se ajusta a un pH de 3,0 (± 0.2).</p>	<p>Puede ser viable otro procesado para un gel sin preajuste del pH y el mismo depende de la sustancia formadora del gel.</p>
7	<p>La solución de KIO₃ (Nº. 2) se adiciona a la solución de povidona yodada (Nº. 4) mientras se agita a 1000 upm. La agitación continúa durante por lo menos 60 minutos.</p>	<p>La reacción entre KIO₃ y la povidona yodada depende del tiempo. Para garantizar una reacción completa, el tiempo de agitación se debe adaptar de forma correspondiente. De este</p>

ES 2 345 104 T3

		modo, el tiempo de agitación puede estar entre 10 minutos y 2 h.	
5	8	La solución de povidona yodada-KIO ₃ se bombea hacia la dispersión liposomal (Nº. 5). Posteriormente, la misma se agita durante 30 minutos a 1000 upm.	El tiempo de agitación es variable dependiendo de hasta en qué momento se ha formado una mezcla homogénea.
10			
15	9	La dispersión de povidona yodada-KIO ₃ -liposomas se adiciona al gel (Nº. 6). La misma se agita durante 30 minutos a 30 upm. Posteriormente se realiza la homogeneización mediante bombeo de circulación forzada durante 2 minutos a 2800 upm. Después de comprobar la existencia de aglomerados, la misma se puede homogeneizar durante entre otros 1 y 2 minutos.	El tiempo de agitación es variable dependiendo de hasta en qué momento se ha formado una mezcla homogénea. El tiempo de agitación debería ser lo más corto posible de manera que no se altere la estructura del gel.
20			
25			
30			
35			
40			
45	10	Eliminar aglomerados si hubiera alguno presente. Adicionar 50,0 kg de solución de NaOH (en la escala aumentada, punto 3) mientras se agita a 30 upm. Agitar durante otros 30 minutos a 30 upm a ≤30 °C. Enfriar si fuera necesario. Determinar pH y añadir NaOH adicional hasta que se logre un pH de 5.5 (±0,2). Después de cada etapa de adición agitar durante 20 minutos. Después de cada etapa de adición	Ajustar tiempo y velocidad de agitación a la calidad del gel. Las cantidades de NaOH pueden variar. Adicionar base mediante un ajuste por pasos hasta que se logre el pH deseado.
50			
55			
60			
65			

ES 2 345 104 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	<p>homogeneizar mediante bombeo de circulación a presión durante 15 segundos a 1000 upm.</p> <p>Después del ajuste del pH agitar durante otros 15 minutos a 30 upm. Comprobar el pH y corregir si fuera necesario.</p> <p>Después de un ajuste satisfactorio del pH, adicionar cantidad restante de H₂O, que depende de la cantidad de NaOH usado.</p>	
11	<p>Mezclar solución tampón a 30 °C mientras se agita hasta que la misma está completamente disuelta (Pos. I).</p>	<p>La temperatura se puede elevar a 40 °C. También se pueden usar otros tampones adecuados.</p>
12	<p>Se adiciona solución tampón al producto (Nº. 10) mientras se agita durante 15 minutos a 30 upm.</p> <p>Desgasificar mediante aplicación de vacío.</p>	<p>La calidad deseada del producto (estabilidad de almacenamiento) se logra mediante adición del tampón.</p> <p>El tiempo de agitación es variable dependiendo de hasta en qué momento se ha formado una mezcla homogénea.</p> <p>La desgasificación se puede lograr por otros medios que no sean al vacío.</p>
13	<p>Adicionar la cantidad restante de H₂O (Pos. H) y agitar durante 30 minutos a 25 upm.</p> <p>Se puede realizar una homogeneización opcionalmente mediante bombeo de circulación a presión durante 15 segundos a 1000 upm.</p> <p>Agitar durante otros 30 minutos.</p> <p>Comprobar visualmente los aglomerados.</p>	<p>El tiempo de agitación es variable dependiendo de hasta qué momento se ha formado una mezcla homogénea.</p>

ES 2 345 104 T3

Las posiciones E y F de la Tabla I se usan para el lavado de los recipientes de KIO₃ y povidona yodada (puntos 2 y 4 de la Tabla II).

5 Tal como se ha mencionado anteriormente, la formulación del hidrogel se produce según el método expuesto en la tabla 2 y la figura 1. Resultan evidentes métodos alternativos a partir de los diagramas de flujo de las figuras 2 a 8. Las etapas individuales se pueden realizar tal como se ha expuesto anteriormente.

Usando las preparaciones de la invención se llevaron a cabo a continuación ensayos de eficacia, de la manera siguiente:

10 Ensayo I

Se trata de un ensayo *in vitro* del efecto bactericida proporcionado por una preparación inventiva de liposomas de povidona yodo. El ensayo se basó en el ensayo de suspensión cuantitativa según se describe en "Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie", 1989. En este ensayo, se usa el agente bactericida para eliminar *staphylococcus aureus* (ATCC 29213), un problema importante en la higiene hospitalaria.

La preparación de liposomas utilizada fue la del Ejemplo de realización I. En diferentes tiempos de contacto entre 1 y 120 minutos, se determinó la concentración mínima de preparación en agua capaz de eliminar los estafilococos.

En la Tabla 3 se muestran los resultados.

25 TABLA III

<u>Tiempo de contacto (minutos)</u>	<u>Concentración de bactericida</u>
1, 2, 3, 4	≥ 0,060%
5, 30, 60	≥ 0,015%
120	≥ 0,007%

35 Los resultados muestran que en tiempos de contacto cortos (entre 1 y 4 minutos), la concentración de bactericida es de tan sólo el 0,06%, y que en tiempos de contacto largos (120 minutos), la concentración de bactericida puede ser de tan sólo el 0,007%.

40 Ensayo II

Wutzler *et al.*, 9th European Congress for Clinical Microbiology and Infection Diseases, Berlín, marzo de 1999, han estudiado la actividad virucida y clamidicida de la povidona yodada liposomal en cultivos celulares. En cultivos celulares, la povidona yodada liposomal es altamente eficaz contra el virus del herpes simplex de tipo 1 y el adenovirus de tipo 8, mientras que los experimentos de citotoxicidad a largo plazo indicaron que la mayoría de las líneas celulares sometidas a ensayo toleraban mejor la forma liposomal que la povidona yodada acuosa. La povidona yodada en forma liposomal no es genotóxica.

50 Ensayo III

Se comparó una preparación liposomal en hidrogel de povidona yodada al 3% con una pomada de povidona yodada al 3%, en la que el agente activo no estaba en forma liposomal. El agente se aplicó a cultivos *in vitro* estandarizados de piel de rata y explantes peritoneales, como cribado para la compatibilidad tisular de antiinfecciosos de la piel y de heridas.

Se estudió la tasa de crecimiento de los explantes cultivados tras 30 minutos de exposición e incubación con una sustancia de ensayo.

60 Nuevamente, se puso claramente de manifiesto en los resultados la tolerancia sustancialmente mejor de la preparación liposomal, en términos de tasa de crecimiento del peritoneo y de tasa de crecimiento de la piel.

Con la pomada, la tasa de crecimiento del peritoneo alcanzó el 85% y la tasa de crecimiento de la piel alcanzó el 90%; con la formulación liposomal en hidrogel, la tasa de crecimiento del peritoneo fue del 96%, y la tasa de crecimiento de la piel fue del 108%; estos valores deben compararse con valores del 100% en un ensayo de control que usa solución de Ringer como agente.

ES 2 345 104 T3

Ensayo IV

Se estudió la tolerancia de soluciones liposomales de povidona yodada para aplicaciones nasales investigando la influencia de diferentes sustancias de ensayo sobre células del epitelio ciliado, las células más sensibles de la membrana mucosa. Por medio de una reducción detectable de la vibración ciliar se puede determinar un daño citotóxico de estas células que provocaría una limitación del aclaramiento mucociliar.

Se analizaron células humanas del epitelio ciliado mediante un método *in vitro* que posibilita la determinación de la actividad ciliar o vibración ciliar. Las células correspondientes se expusieron e incubaron con 100 je. Una sustancia de ensayo a una temperatura de 37°C. Después de un periodo de incubación de 5 minutos se midió la vibración ciliar.

Usando este método *in vitro* se sometieron a ensayo una solución nutritiva (Dulbecco) como patrón, una solución de clorohexidina al 0,2% (agente antiséptico típico), soluciones convencionales de povidona yodo (Betaisodona) de diferentes concentraciones (povidona yodada al 5,0%, al 2,5% y al 1,25%) y una solución liposomal que contenía un 4,5% de povidona yodada.

En los resultados se puso de manifiesto claramente la tolerancia sustancialmente mejor de la preparación liposomal: si las células del epitelio ciliado se exponían a las soluciones de Betaisodona que contenían povidona yodada al 5,0% o al 2,5%, no se podía observar ninguna actividad ciliar después del periodo de incubación. El tratamiento de las células con una solución de clorohexidina condujo a una reducción de la vibración ciliar medida en comparación con el patrón (solución nutritiva).

La solución de Betaisodona de baja concentración que contenía povidona yodada al 1,25% no provocó una reducción detectable de la actividad ciliar. Con respecto a la vibración ciliar medida, no se pudieron determinar diferencias con el patrón (solución nutritiva) mediante exposición de las células humanas del epitelio ciliado a la solución liposomal concentrada de povidona yodada a 4,5%.

Estos resultados indican que la formulación liposomal se tolera bien para aplicaciones nasales y es ventajosa con respecto a, por ejemplo, soluciones de clorohexidina o de Betaisodona® convencionales.

ES 2 345 104 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de yodo o por lo menos un complejo de yodo, que contiene el yodo en forma elemental, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de la dermatitis atópica,

caracterizado porque la preparación comprende dicho yodo o dicho por lo menos un complejo de yodo en una cantidad farmacéuticamente eficaz combinada con liposomas farmacéuticamente aceptables.

10 2. Uso según la reivindicación 1,

caracterizado porque el por lo menos un complejo de yodo es povidona yodada.

15 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2,

caracterizado porque la preparación comprende adicionalmente agentes promotores de la curación de heridas, que promueven la granulación y la formación del epitelio, tales como dexpantenol, alantoínas, azulenos, taninos, vitaminas, preferentemente vitamina B y derivados de los mismos.

20 4. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque los liposomas tienen un tamaño en un intervalo de entre 1 nm y 100 μm , preferentemente entre 1 μm y 50 μm y de la forma más preferente entre 1 μm y 25 μm .

25 5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque los liposomas liberan el(los) compuesto(s) activo(s) durante un periodo de tiempo prolongado, preferentemente durante un periodo de tiempo de varias horas de duración.

30 6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque liposomas liberan el(los) compuesto(s) activo(s) a la misma velocidad de liberación durante el tiempo de la liberación.

35 7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque la preparación comprende aditivos y adyuvantes tales como agentes conservantes, antioxidantes y aditivos formadores de consistencia.

40 8. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

en el que la preparación se proporciona en forma de una solución, suspensión, dispersión, pomada, pulverización, loción, crema, gel o hidrogel que comprende los liposomas cargados con yodo o complejo de yodo.

45 9. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

en el que la preparación se proporciona en forma de una formulación farmacéutica de solución, suspensión, dispersión, pomada, loción, crema, gel o hidrogel que comprende:

50 • liposomas que comprenden una sustancia formadora de membranas liposomales farmacéuticamente aceptable y

• una solución de povidona yodada de entre el 0,1% y el 5% en peso,

55 en donde los liposomas son de un tamaño con diámetros entre 1 μm y 50 μm y, eventualmente, la formulación comprende adicionalmente aditivos, adyuvantes y sustancias auxiliares habituales de una formulación farmacéutica de solución, suspensión, dispersión, pomada, loción, crema, gel o hidrogel.

60 10. Uso según la reivindicación 9,

caracterizado porque los liposomas son de un tamaño con diámetros entre 1 μm y 25 μm .

65 11. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

en el que la preparación es preferentemente adecuada para el tratamiento de varias formas de dermatitis atópica incluyendo eczema flexurarum, eczema mulluscatum, eczema verrucatum, eczema vaccinatum, eczema discoide, eczema dishidrótico, eczema microbiano, eczema numular, eczema seborreico, dermatitis perioral y periorbital.

ES 2 345 104 T3

12. Uso según la reivindicación 11,

5 en el que la preparación es adecuada para el tratamiento de las infecciones secundarias bacterianas y víricas que se producen en el transcurso de la dermatitis atópica, preferentemente para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* y piodermas tales como Impétigo contagioso y sus derivados y/o foliculitis de la barba.

13. Uso según una de las reivindicaciones anteriores,

10 en el que la preparación se puede usar para el tratamiento tópico de las diversas formas de dermatitis atópica, preferentemente en la cara, en el cuello, en el pecho y zonas de la espalda y en las extremidades, más preferentemente en los pliegues de las articulaciones o las áreas opuestas de los mismos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

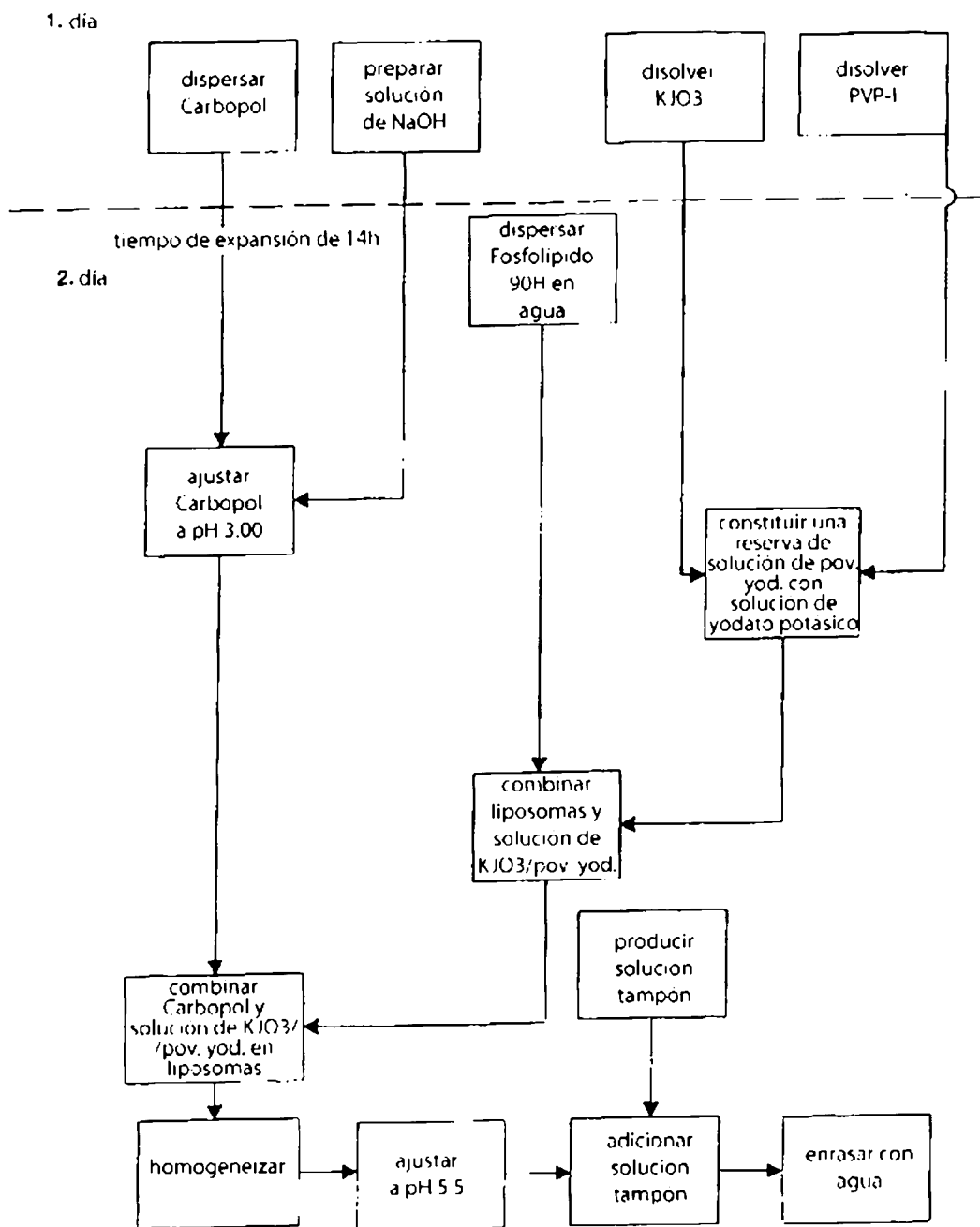


Fig. 1

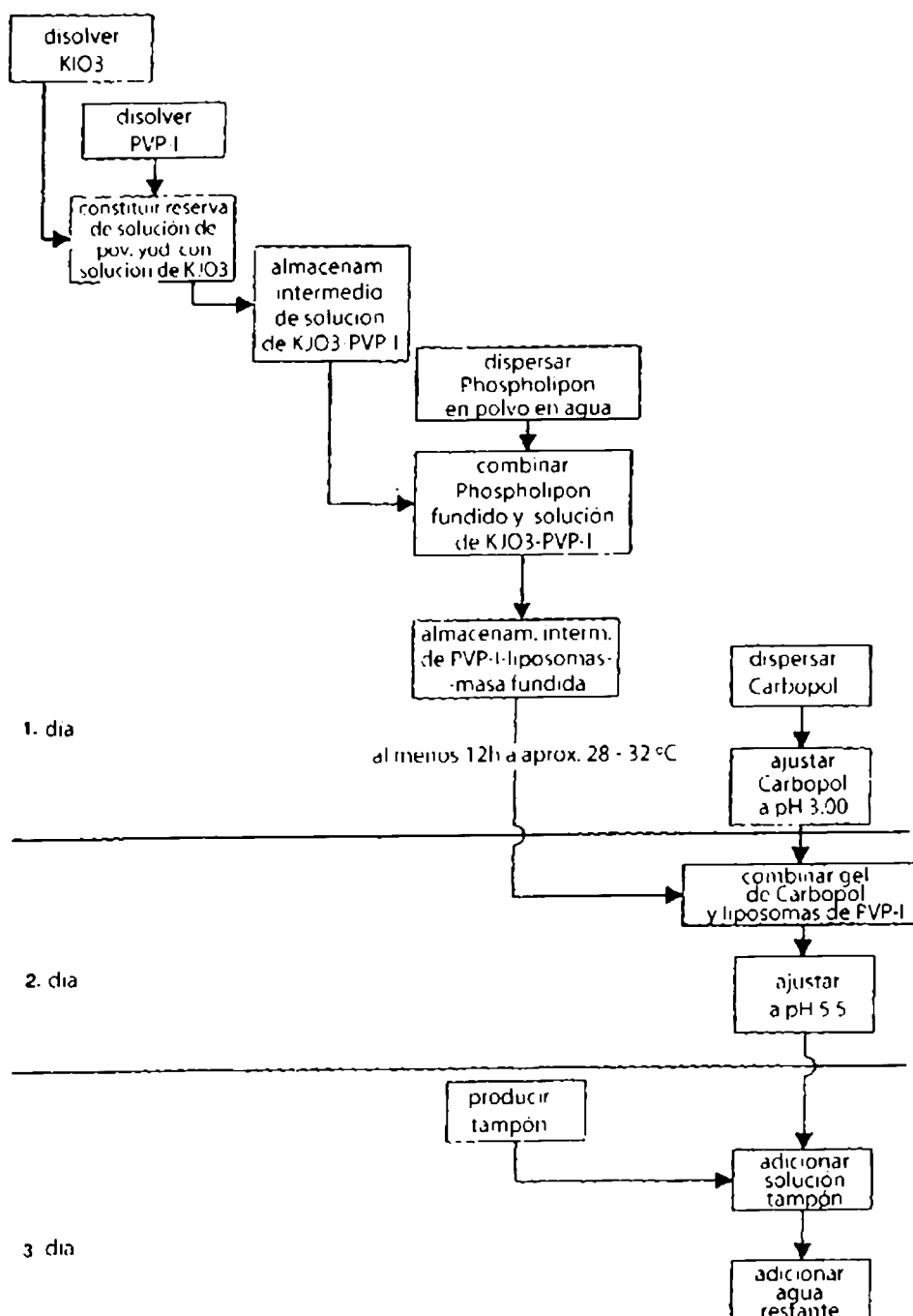


Fig.2

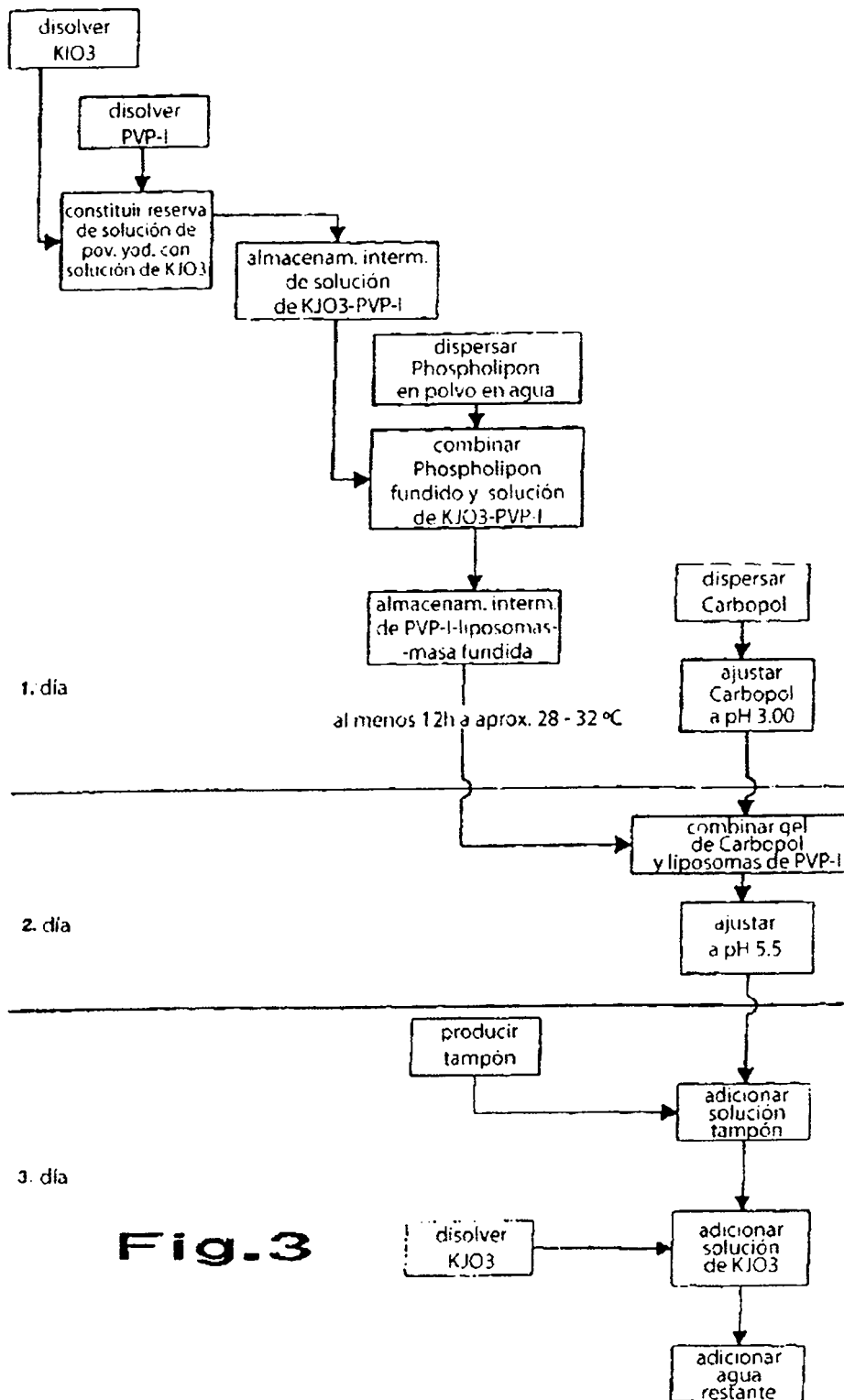


Fig.3

1. día

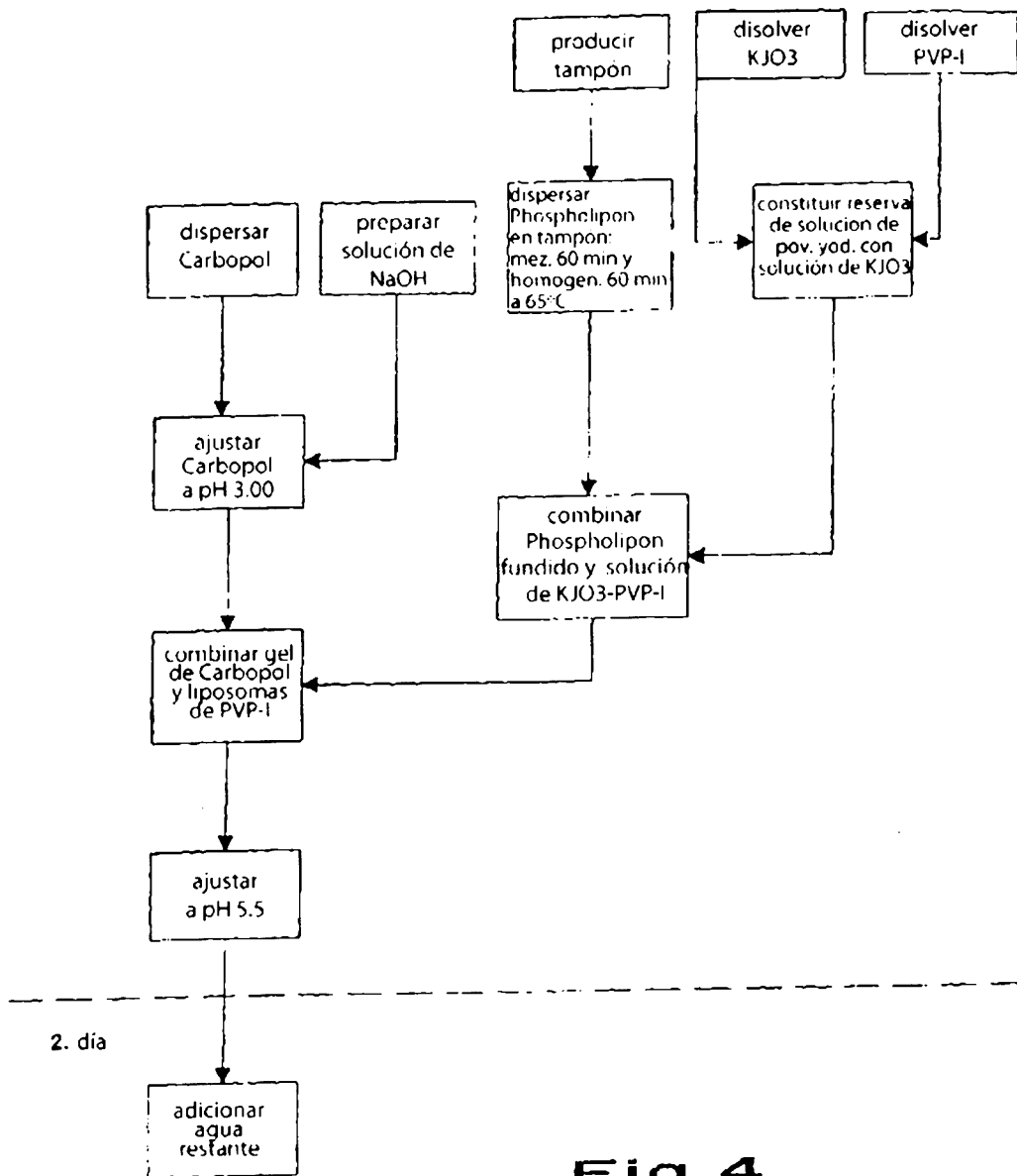


Fig.4

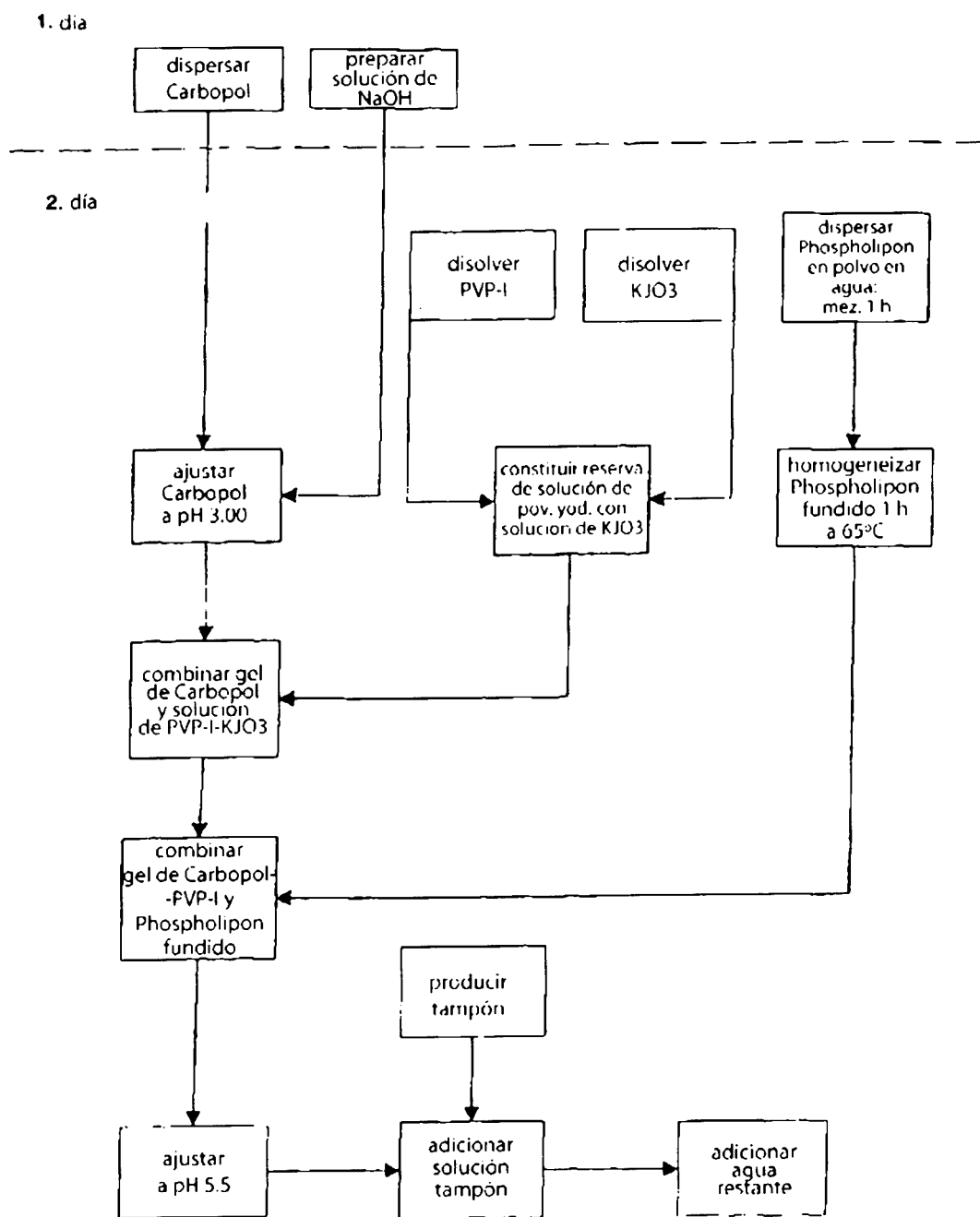


Fig.5

1. día

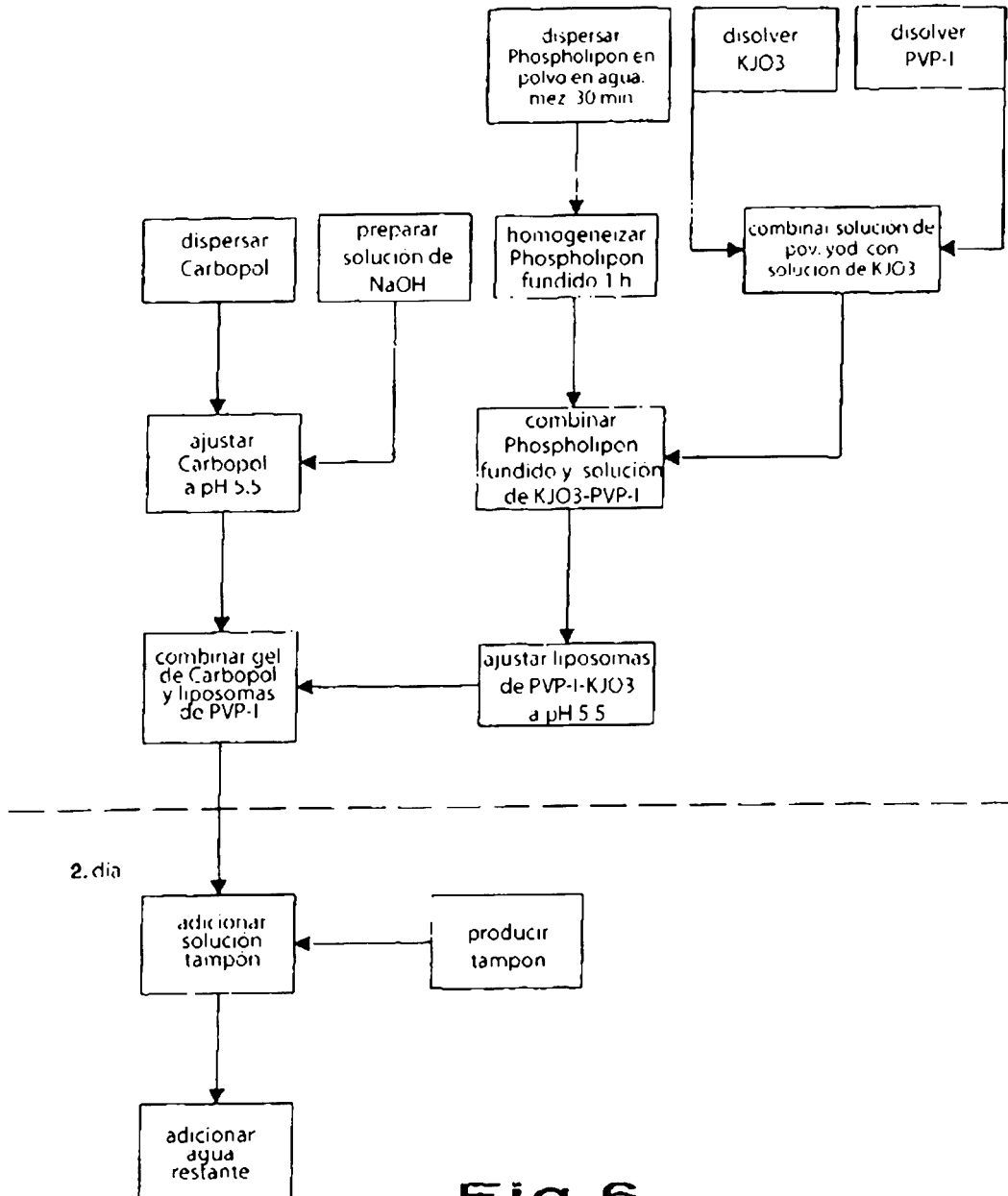
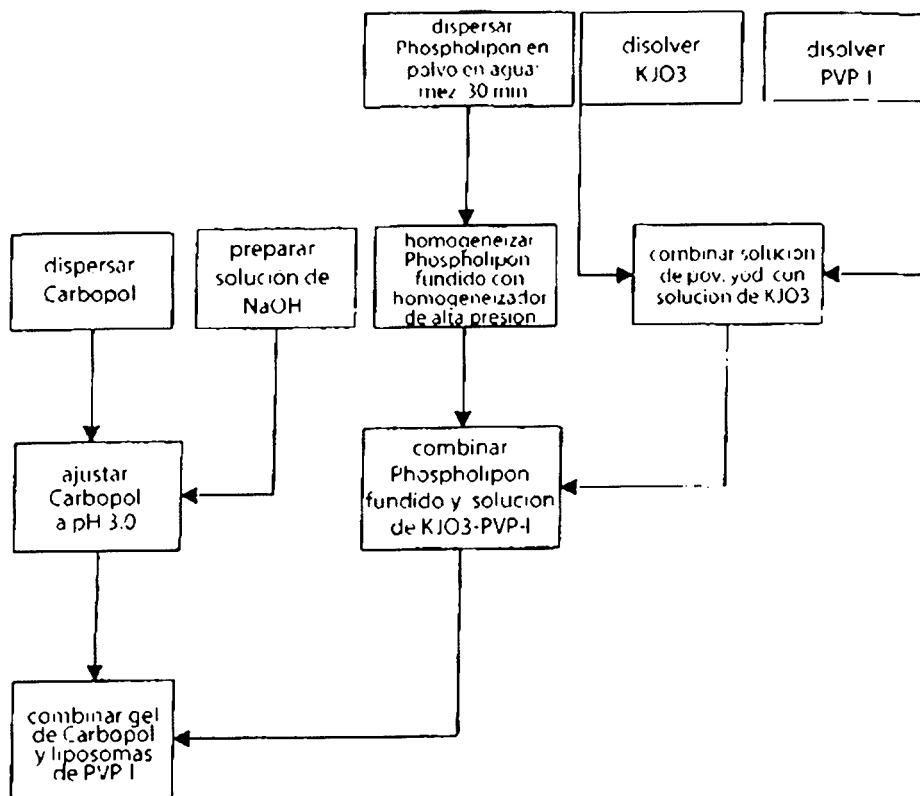


Fig.6

1. día



2. día

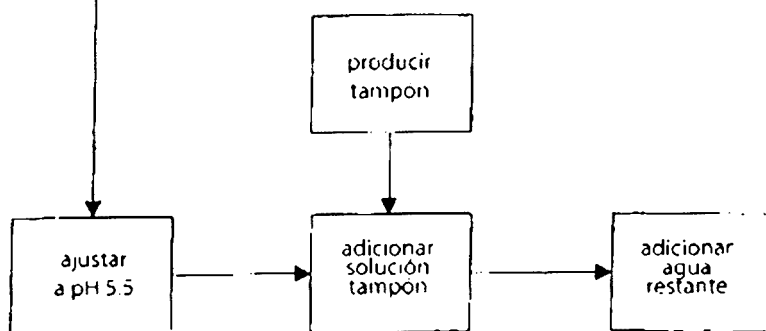


Fig.7

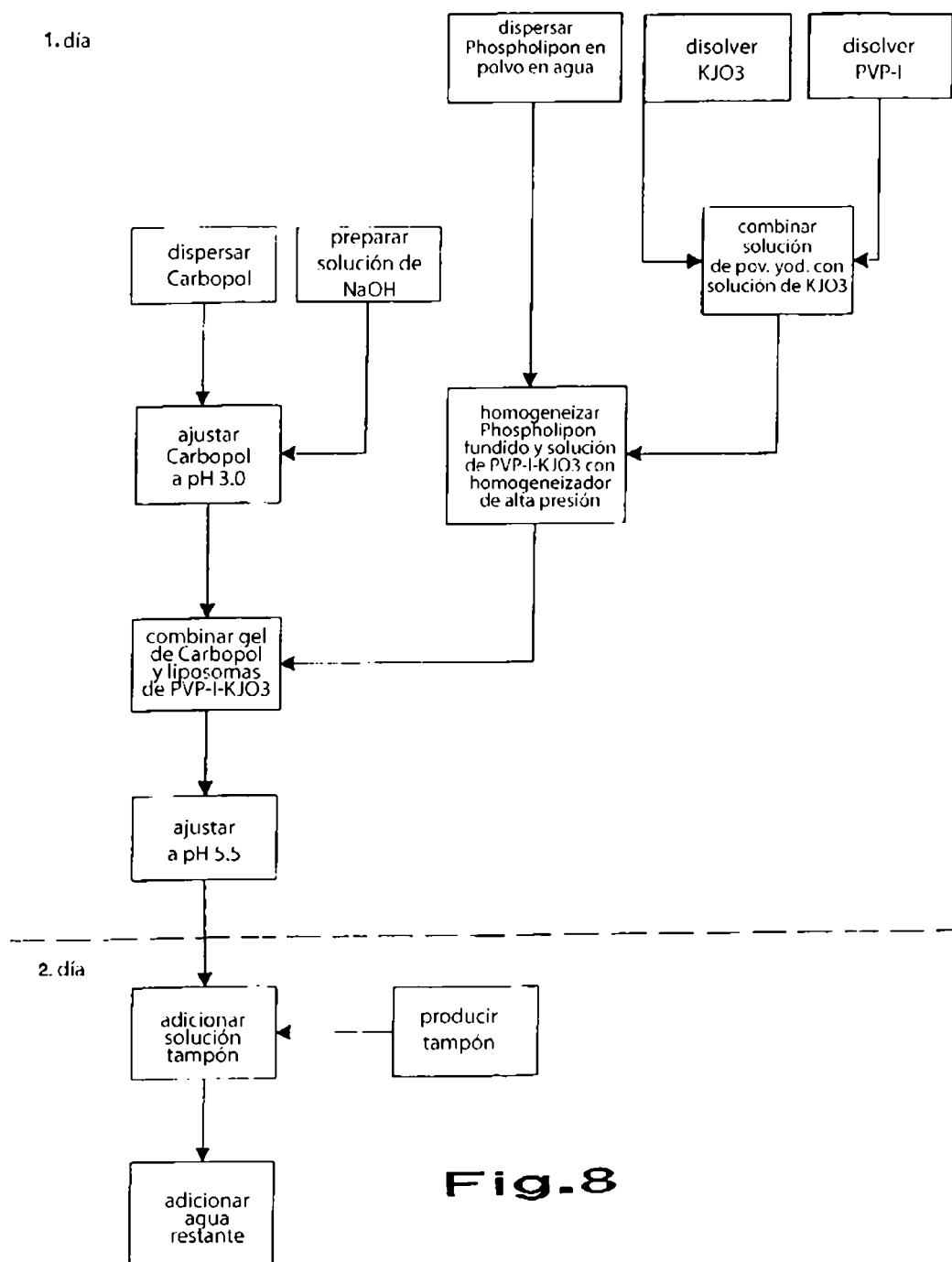


Fig-8