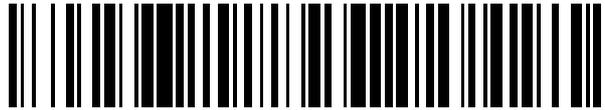


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/79** (2006.01)

**A61K 9/127** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2004** **E 04710362 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 1596876**

54 Título: **Uso de liposomas de PVP-yodo para el tratamiento del acné**

30 Prioridad:

**24.02.2003 EP 03003281**

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

**07.06.2013**

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)  
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE  
1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:

**REIMER, KAREN;  
FLEISCHER, WOLFGANG y  
HOPP, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 406 455 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 PVP-yodo para el tratamiento del acné.

La presente invención se refiere al uso de liposomas de PVP-yodo para el tratamiento del acné. La presente invención también se refiere a métodos para producir una preparación farmacéutica para el tratamiento del acné, en la que la preparación comprende al menos un compuesto antiséptico en una cantidad farmacéuticamente eficaz, combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable concreto.

El acné es una enfermedad de la piel con diferentes formas y causas. La formación de pústulas, abscesos y cicatrices debido a la obstrucción de folículos pilosos (comedones) puede ser alguna de las características del acné. La forma más habitual de acné que aparece normalmente durante la pubertad y puede durar hasta los 30 años es el *acne vulgaris*. Esta forma de acné se caracteriza por la oclusión de los folículos y la posterior formación de comedones debidos a una hiperplasia de las glándulas sebáceas y una hiperqueratosis folicular en las partes de la piel ricas en glándulas sebáceas, tales como la cara, el cuello, el pecho y la espalda. Las lesiones cutáneas son otro síntoma típico del *acne vulgaris*. La interacción de predisposiciones genéticas, seborrea, ciertas bacterias, tales como *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granuloso* y *Propionibacterium avidum*, influencias hormonales y reacciones inmunológicas debidas a estímulos inflamatorios a menudo son condiciones para la aparición del *acne vulgaris*.

El *acne vulgaris* puede aparecer en formas de diferente gravedad, tales como *acne comedonica*, *acne papulopustulosa* y *acne conglobata*. Mientras que la aparición de comedones abiertos y cerrados es típica de *acne comedonica*, el *acne papulopustulosa* se caracteriza por la transición a pápulas y pústulas inflamatorias. El *acne conglobata*, que es la forma más grave del *acne vulgaris*, se caracteriza por grandes nódulos inflamatorios, abscesos, fístulas, cicatrices profundas y queloides en las partes de la piel mencionadas anteriormente, pero también en las extremidades y en la parte dorsal.

Existen otras formas de acné conocidos además del *acne vulgaris*. El *acne venenata* (también denominado acné de contacto) está provocado por hidrcarburos halogenados, aceites lubricantes, alquitrán y brea, pero también puede aparecer como un efecto secundario debido a la ingestión de productos farmacéuticos, tales como corticosteroides, andrógenos, tiamina y cobalamina. Otro tipo de acné de contacto es el *acne cosmetica*, que aparece principalmente en mujeres después de la aplicación prolongada de cosméticos con exceso de grasas. Otras formas de acné comprenden *acne aestivalis*, *acne excoriée des jeunes filles*, *acne fulminans* y *acne tetradé*.

Independientemente de la forma concreta del acné, para las personas afectadas estas enfermedades cutáneas resultan extremadamente desagradables y alarmantes. En particular, los adolescentes sufren una pérdida grave de autoestima y de la percepción que tienen los demás de ellos, debido a las inflamaciones cutáneas en la cara. Principalmente debido a este sufrimiento intenso de los adolescentes y también de los pacientes que están afectados por otras formas de acné diferentes al *acne vulgaris* pubertal, son muy necesarias preparaciones farmacéuticas que permitan un tratamiento eficaz de las formas suaves y graves del *acne vulgaris*, así como de otras formas de acné. Estas preparaciones deben conseguir, en concreto, la curación sin cicatrices de los comedones, las pústulas, los abscesos y los granos llenos de pus.

En la técnica anterior se conoce una multitud de preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de las diferentes formas de acné. En estas, se emplean principalmente compuestos queratolíticos, antimicrobianos y antiseborreicos para el tratamiento terapéutico.

Los antibióticos se emplean principalmente como compuestos antimicrobianos, puesto que deberían evitar la colonización bacteriana de los comedones que habitualmente se desarrolla tras una seborrea que, a menudo, ya existía. La destrucción de las bacterias es particularmente importante, puesto que generalmente inician las inflamaciones cutáneas debido a su producción de ácidos grasos libres y enzimas que dañan los tejidos. En el pasado, los antibióticos se han seleccionado principalmente debido a su capacidad para destruir organismos gram-negativos, tales como *Corynebacterium acnes*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granuloso* y *Propionibacterium avidum*, así como *Staphylococcus epidermis* y *Pityrosporon* (Millikan *et al.*, 1976, Cutaneous medicina for the Practitioner, 17, 394-398). Un inconveniente general del uso de antibióticos es que las bacterias infecciosas pueden mostrar resistencias primarias frente a estos compuestos, o pueden desarrollar resistencias secundarias tras el contacto.

Además, los antibióticos a menudo conducen a una sensibilización del paciente. Por tanto, se han aplicado antibióticos y compuestos, tales como eritromicina, clindamicina y ácido azelaico, principalmente por vía tópica durante el tratamiento del acné. La aplicación tópica de preparaciones que comprenden antibióticos para el tratamiento del acné puede inducir una reducción en las infecciones de la superficie de la piel por *Staphylococcus*; sin embargo, no permite la eliminación eficaz de bacterias, tales como *Corynebacterium acnes* o *Pityrosporon*, que ocupan la parte anaerobia de los folículos. Las preparaciones farmacéuticas de la técnica anterior para el tratamiento del acné que comprenden antibióticos como compuestos fundamentales y que se aplican por vía tópica tienen el inconveniente de que las formas graves del acné no pueden curarse, de modo más probable porque los compuestos no penetran lo suficiente hacia el interior de los folículos pilosos.

La aplicación sistémica de antibióticos para el tratamiento del acné debe evitarse *per se*, debido al peligro mencionado anteriormente de desarrollar resistencias. Además, debido a la aparición local del acné y del estrés fisiológico relacionado normalmente con la ingesta de antibióticos, la aplicación sistémica en general no parece apropiada. Por tanto, la aplicación sistémica de antibióticos, tales como tetraciclina, para el tratamiento del acné está indicada sólo en casos graves.

Puesto que las infecciones bacterianas de los folículos pilosos son sólo una de las causas inductoras de la inflamación del acné, además de la hiperqueratosis, las preparaciones farmacéuticas de la técnica anterior que comprenden antibióticos para el tratamiento tópico del acné a menudo se han combinado con otros compuestos queratolíticos, tales como peróxido de benzoílo o isotretinoína. Al igual que con los antibióticos de aplicación tópica, estos compuestos queratolíticos tienen el inconveniente general de que, debido a su poca penetración en el folículo piloso, sólo pueden utilizarse para el tratamiento de las formas suaves del *acne vulgaris*, tales como *acne comedonica*, pero no para el tratamiento de formas graves, tales como *acne papulopustulosa* o *acne conglobata*.

Otros compuestos que son conocidos en la técnica y que pueden utilizarse para el tratamiento de las formas suaves del acné son el ácido azelaico o hexaclorofeno. Estos compuestos muestran una fuerte eficacia antimicrobiana; sin embargo, provocan graves efectos secundarios, tales como irritaciones en la piel. Por tanto, el hexaclorofeno ya no se utiliza para el tratamiento del acné.

Para el tratamiento de otras causas del acné, concretamente la hiperseborrea, se administran compuestos antiseborreicos, tales como antiandrógenos (por ejemplo, acetato de ciproterona) o estrógenos (por ejemplo, mestranol). Es obvio que la aplicación sistémica de estos compuestos para el tratamiento del acné viene acompañada de graves efectos secundarios para el paciente, debido a su influencia sobre el metabolismo de las hormonas. En consecuencia, el uso de estos compuestos sólo está indicado para el tratamiento de formas muy graves de acné.

Otro compuesto que se utilizó para el tratamiento del acné en el pasado es el PVP-yodo. El uso de antisépticos y, en particular, de antisépticos que liberan halógenos, tales como povidona-yodo, también conocida como polividona-yodo o PVP-yodo, por ejemplo, complejo de poli(1-vinilpirrolidin-2-ona)-yodo, tiene la ventaja general de que se evita el desarrollo de resistencias mientras que, al mismo tiempo, se mantiene una alta eficacia antimicrobiana. Además, estos compuestos antisépticos raramente despliegan propiedades alergénicas comparados con los antibióticos.

El documento US 5753270 describe una preparación que es compatible con la piel para el tratamiento del acné. Esta preparación comprende una mezcla de un compuesto antiséptico y/o un compuesto anestésico que es un terpeno, un compuesto fenólico, o un alcohol, un compuesto antiséptico de amonio cuaternario y compuestos que contienen yodo, y sus complejos, disueltos en un disolvente que comprende acetona.

En la técnica anterior, el PVP-yodo se ha utilizado para el tratamiento del acné siempre en forma de una disolución jabonosa, que está disponible en el mercado con la denominación Betadine (en EEUU) o Betaisadona (en Europa). Los estudios sobre la eficacia de esta disolución jabonosa que contiene complejos de PVP-yodo han demostrado, de manera coherente, que el PVP-yodo en forma de una disolución jabonosa pueden utilizarse para el tratamiento tópico de las formas suaves del *acne vulgaris* (Brown *et al.*, 1977, Brit. J. Clin. Practice, 31, 218-219; Khan *et al.*, 1979, Brit. J. Clin. Practice, 33, 289-290; Millikan *et al.*, 1976, *vide supra*).

A partir de estos estudios se pone de manifiesto, sin ambigüedad, que las disoluciones jabonosas de PVP-yodo utilizadas no proporcionan una alta eficacia para el tratamiento del acné, puesto que en casi todos los casos, los pacientes también fueron tratados con antibióticos. Incluso en estos casos, hasta 15% de los pacientes no mostraron mejoría tras la aplicación tópica simultánea de disoluciones jabonosas de PVP-yodo y antibióticos (Brown *et al.*, 1977, *vide supra*). Esto demuestra que una porción significativa de pacientes no se benefician de la aplicación de disoluciones jabonosas de PVP-yodo, incluso si se están tratando formas suaves del acné y si el tratamiento se ve apoyado por una terapia con antibióticos y hormonas.

En los casos en los que los pacientes no reciben un tratamiento de apoyo sistémico o tópico con antibióticos, sulfonamidas o compuestos queratolíticos, tales como peróxido de benzoílo, la proporción de pacientes en los que la aplicación tópica de la disolución jabonosa de PVP-yodo no permite un tratamiento eficaz de las formas suaves de *acne vulgaris* aumenta incluso hasta 33% (Khan *et al.*, 1979, *vide supra*). En el caso de pacientes con formas más graves de acné que se trataron con la disolución jabonosa de PVP-yodo y una terapia de apoyo sistémica con tetraciclinas, resulta evidente que a pesar de la aplicación sistémica de tetraciclinas y la aplicación tópica simultánea de la disolución jabonosa de PVP-yodo, no se produce una mejoría en el acné (Millikan, *et al.*, 1976, *vide supra*).

Las disoluciones jabonosas mencionadas anteriormente, que normalmente tienen un color marrón, tienen el inconveniente adicional de que la piel tratada puede mostrar parches coloreados. Aunque el color puede eliminarse tras un lavado a fondo, esto no resulta aceptable cuando se van a tratar áreas de la piel sensibles y ya dañadas.

Esto demuestra que los compuestos mencionados anteriormente permiten una ligera mejoría en las formas suaves de *acne vulgaris* tras su aplicación tópica, en el mejor de los casos. Incluso en estos casos, el uso de compuestos queratolíticos, tales como peróxido de benzoílo, tretinoína o ácido salicílico, puede conducir a los típicos efectos secundarios irritantes, en particular tras el tratamiento de una piel sensible y la administración frecuente (Haut, nº 5,

septiembre de 2000). Si se van a tratar formas más graves de acné, los compuestos mencionados anteriormente deben aplicarse de modo sistémico (con la excepción de PVP-yodo). Incluso en este caso, no se garantiza una mejora de las formas graves de acné (véase, por ejemplo, para la aplicación sistémica de tetraciclina), y los efectos secundarios (por ejemplo, debido al tratamiento con hormonas) son significativos en los pacientes, de modo que la aplicación sistémica de los compuestos mencionados anteriormente en general no parece apropiada.

El hecho de que con la aplicación tópica de las preparaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente sólo pueden tratarse las formas suaves de acné, y de que incluso entonces sólo de manera insuficiente, ha conducido a la suposición de que los respectivos compuestos no penetran lo suficiente hacia el interior de los folículos pilosos. Por consiguiente, se han sugerido cambios en la formulación de las preparaciones farmacéuticas para tratar el acné que puedan permitir una penetración profunda de los compuestos hacia el interior del tejido cutáneo y del folículo piloso.

El uso de liposomas para producir preparaciones farmacéuticas que permitan el tratamiento del acné es conocido en la técnica. Se han sugerido compuestos, como el ácido láctico, peróxido de benzoílo, ácido azelaico y retinoides, tales como tretinoína, isotretinoína, adapaleno y tazaroteno, que pueden asociarse con liposomas (Rippke, 2000, Haut, nº 5; Patel *et al.*, 2001, Drug Dev. Ind. Pharm., 27, 863-869; Gollnick *et al.*, 1998, Dermatology, 196, 119-125; Patel *et al.*, 2000, Pharm. Dev. Technol., 5, 455-464). Un inconveniente de estas preparaciones liposómicas es que, debido a la mejor penetración de la preparación hacia el interior de la piel, se produce una mayor absorción de los compuestos que conduce a reacciones adversas en los pacientes (Gollnick *et al.*, 1998, *vide supra*). Además, estas preparaciones liposómicas sólo son adecuadas para el tratamiento de formas suaves de *acne vulgaris* pero no para el tratamiento de las formas más graves, que se caracterizan por una significativa formación de cicatrices en el tejido.

En ninguno de los documentos de la técnica anterior mencionados anteriormente se encuentran insinuaciones hacia la producción de liposomas que contengan PVP-yodo para el tratamiento del acné.

El uso de antisépticos y/o agentes que estimulan la curación de heridas para la aplicación externa a seres humanos y animales se describe en el documento EP 0 639 373. De modo específico, se demuestra que las preparaciones de liposomas de PVP-yodo que aparecen en este documento pueden aplicarse por vía tópica a las partes externas del ojo principalmente con el objetivo de una desinfección completa. Estas preparaciones en general toman la forma de una crema, un ungüento, una loción, un gel o una formulación en gotas.

Los liposomas son vehículos de fármacos o de compuestos muy conocidos y, en consecuencia, la aplicación de medicamentos en forma liposómica ha sido sujeto de investigación durante algún tiempo. Un análisis global acerca de la administración de compuestos en formas liposómicas a la piel se proporciona en el artículo "Targeted delivery to the pilosebaceous unit via liposomes" (Lauer, A.C. *et al.*, 1996, Advanced Drug Delivery Reviews, 18, 311-324). La caracterización fisicoquímica de las preparaciones liposómicas y su aplicación terapéutica para el tratamiento de la unidad pilosebácea se describe en este artículo. Los compuestos que se han investigado para el transporte mediante liposomas incluyen, por ejemplo, agentes anticáncer, péptidos, enzimas, compuestos antiasmáticos y antialérgicos y, tal como se mencionó anteriormente, también antibióticos.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica bien tolerada y fácilmente aplicable para el tratamiento tópico del acné, que permite un tratamiento duradero, eficaz y sin formación de cicatrices también de las formas graves del acné. También es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir una preparación farmacéutica para la aplicación de al menos un compuesto antiséptico para el tratamiento de todas las formas del acné, en el que la preparación comprende al menos un compuesto antiséptico combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable concreto. Estos y otros objetivos de la presente invención, que serán obvios a partir de la descripción, serán resueltos por los objetos de la presente invención independientes. Las realizaciones preferidas son definidas por las reivindicaciones dependientes.

De forma sorprendente, se ha descubierto que las preparaciones farmacéuticas según la invención que comprenden un compuesto antiséptico tal como, por ejemplo, PVP-yodo, en una cantidad farmacéuticamente eficaz, combinado con partículas tales como, por ejemplo, liposomas, pueden utilizarse de modo ideal para tratar de forma eficaz las diferentes formas de *acne vulgaris* y otras formas de acné mediante la aplicación tópica. El nuevo uso según la invención de las preparaciones que contienen partículas que comprenden compuestos antisépticos tales como, por ejemplo, PVP-yodo, para el tratamiento del acné también muestran la sorprendente ventaja de que es posible lograr una curación sin cicatrices de los daños cutáneos provocados por el acné.

Por tanto, la invención se basa en el hecho sorprendente de que los vehículos en partículas, en especial los liposomas, son excepcionalmente adecuados como vehículos para agentes antisépticos, en especial para PVP-yodo, para la aplicación y el tratamiento de formas suaves y graves de *acne vulgaris* y otras formas de acné mencionadas anteriormente. Las preparaciones según la invención permiten la liberación prolongada del compuesto o compuestos, y proporcionan una actividad extendida y tópica en el locus deseado de acción o interacción con las respectivas superficies de las células de la piel. Aunque no se pretende limitación alguna por la teoría, se supone que el efecto destacado de los liposomas de PVP-yodo según la invención es debido a la penetración más profunda de los liposomas hacia las áreas de piel dañadas, comparado con las preparaciones convencionales. De esta forma,

el compuesto o compuestos son transportados de una modo más eficaz a las partes dañadas de la piel. Sin embargo, también es sorprendente que una clase de sustancias tan eficaces como los antisépticos no afecten al proceso de curación del tejido dañado y especialmente sensible, y que incluso se suprima la formación de tejido cicatricial, neoplasmas, recrecimiento, etc. Esto puede ser debido al efecto formador de epitelio y de granulación de las preparaciones liposómicas.

En el contexto de la presente invención, el término “acné” comprende daños inflamatorios de la piel que son provocados por una combinación de infección bacteriana, hiperqueratosis del folículo piloso y una hiperseborrea. El término “acné” comprende concretamente las diferentes formas de *acne vulgaris*, tales como *acne comedonica*, pero también las formas más graves, tales como *acne papulopustulosa* o *acne conglobata*. En el contexto de la presente invención, otras formas de acné comprenden las mencionadas anteriormente *acne aestivales*, *cosmetica*, *excoriée des jeunes filles*, *fulminan*, *neonatorum*, *venenata* y *tetrade*.

En el contexto de la presente invención, los compuestos antisépticos comprenden, en primer y destacado lugar, los compuestos denominados antisépticos y utilizados como tales en la técnica anterior. Según la invención, estos compuestos comprenden en especial los compuestos desinfectantes que son farmacéuticamente aceptables y que pueden utilizarse para el tratamiento de las diversas formas de dermatitis atópica mencionadas anteriormente mediante la aplicación tópica, con la condición de que tengan una formulación según la invención. Los compuestos antisépticos preferiblemente comprenden, entre otros, compuesto que liberan oxígeno o que liberan halógenos elementales, así como compuestos metálicos, tales como compuestos de plata y mercurio. Más preferiblemente, los compuestos antisépticos según la invención comprenden compuestos que liberan halógenos, tales como yodo, complejos de yodo y PVP-yodo, que contienen yodo en forma elemental.

En el contexto de la presente invención, la expresión “cantidad farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del antiséptico o antisépticos en las preparaciones que es suficiente para tratar las diversas formas de acné mencionadas anteriormente de modo eficaz.

Según la invención, las preparaciones de la invención pueden utilizarse para tratar las diferentes formas de acné tras su aplicación tópica, de modo que los folículos pilosos inflamados, comedones, pústulas, pápulas, nódulos inflamatorios, abscesos, fístulas y queloides que se han desarrollado como consecuencia del acné retrocedan y se curen en efecto completamente, es decir, sin cicatrices.

Este efecto es debido al hecho sorprendente e inesperado de que la hiperqueratosis y la proliferación incontrolada de tejido puede evitarse mediante el uso de las preparaciones de la invención, tales como liposomas que contienen PVP-yodo. Con ello, los graves daños cutáneos importantes desde el punto de vista funcional y cosmético, que son una amenazadora consecuencia de la proliferación incontrolada durante la formación de nuevo tejido cutáneo, pueden evitarse. Desde el punto de vista cosmético, la curación sin cicatrices del acné es particularmente importante, puesto que el típico acné que ataca a la cara se percibe como extremadamente desagradable por las personas afectadas. El hecho de que el uso, por ejemplo, de liposomas que contienen PVP-yodo permite dicho tratamiento eficaz de las diversas formas de acné fue especialmente sorprendente, porque no se esperaba que mediante el uso de preparaciones que comprenden sólo un compuesto activo, se tratasen de forma simultánea y eficaz las diversas razones subyacentes del acné (tales como hiperseborrea, hiperqueratosis, así como inflamaciones e infecciones bacterianas y víricas) mediante la aplicación tópica sin la aparición o permanencia de tejido cicatricial. La aplicación de liposomas de PVP-yodo según la invención además asegura que las partes dañadas de la piel no tengan cicatrices. Además, los liposomas de PVP-yodo proporcionan suficiente humedad para asegurar un proceso de curación eficaz.

Por tanto, los liposomas de PVP-yodo según la presente invención también pueden utilizarse con fines cosméticos.

La formación de tejido cicatricial en la piel puede reducirse y la hiperqueratosis puede suprimirse completamente mediante el uso de preparaciones según la invención. El recrecimiento o la formación de neoplasmas que puede conducir a cicatrices se reduce significativamente tras el uso, por ejemplo, de liposomas que contienen PVP-yodo para el tratamiento de diferentes formas de acné. Además, en el desarrollo del tratamiento del acné, el uso de las preparaciones mencionadas anteriormente también produce una destrucción eficaz de las infecciones bacterianas que con frecuencia constituyen un componente principal del acné. Así, no es necesario administrar antibióticos como terapia suplementaria, y por consiguiente, tampoco existe el peligro de desarrollo de resistencia.

La composición de los liposomas, la concentración del compuesto o compuestos activos, y los métodos para producir los liposomas de PVP-yodo o preparaciones que comprende un compuesto antiséptico en una cantidad farmacéuticamente eficaz, combinado con los vehículos en partículas, se presenta a continuación. Aunque para un propósito demostrativo se mencionan los liposomas y el PVP-yodo, los expertos en la técnica serán conscientes de que otros vehículos y otros antisépticos pueden formularse de manera análoga y así también pueden utilizarse para los mismos propósitos.

Las preparaciones según la invención también pueden utilizarse para tratar los síntomas de las diversas formas de acné, de forma que se logra un resultado cosméticamente aceptable y satisfactorio para las personas afectadas. Este aspecto de la invención también se puede denominar remodelación cosmética.

Las preparaciones según la invención cuyo uso permite el tratamiento eficaz de las diversas formas de acné pueden producirse cargando liposomas con PVP-yodo según los métodos conocidos en la técnica. La naturaleza o la composición de los liposomas en general no resultan decisivas para el éxito del tratamiento y pueden variar. La preparación de liposomas, como por ejemplo la descrita en el documento EP 0 639 373, puede administrarse en diferentes formas que incluyen, por ejemplo, un ungüento, una crema, un pulverizado, una loción, una disolución, una suspensión, una dispersión o un gel.

Preferiblemente, el material formador de liposomas se selecciona de modo que no reaccione sustancialmente o apenas reaccione con los compuestos antisépticos. Por tanto, se intentará mantener el contenido en sustancias químicamente reactivas lo más bajo posible, si el antiséptico pudiera ser un compañero de reacción. Si el antiséptico puede liberar oxígeno o átomos de halógeno, como en el caso del PVP-yodo, se utilizará, por ejemplo, colesterol, que sólo tiene pequeñas cantidades de dobles enlaces reactivos, o no los tiene. En cualquier caso, se elegirá la cantidad de estas sustancias formadoras de liposomas potencialmente reactivas de modo que las preparaciones farmacéuticas tengan una suficiente estabilidad durante la conservación de al menos uno, o incluso al menos dos años (de acuerdo con las normas legales). Las condiciones de conservación pueden comprender un intervalo de temperaturas de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 60 °C.

Las preparaciones según esta invención a menudo contienen el compuesto o compuestos activos, tales como PVP-yodo, encapsulados en los liposomas. Sin embargo, también puede ocurrir que exista una cantidad del compuesto no contenida dentro del vehículo. El compuesto o compuestos también pueden estar asociados con la superficie de los liposomas.

En una realización de la invención, la mayor parte e incluso la cantidad total del compuesto o compuestos activos puede estar localizada fuera de los liposomas.

Las preparaciones según la invención entonces pueden mostrar un marcado efecto inicial, que se observa además de la liberación más lenta y prolongada del agente activo desde el vehículo. Este efecto se observa en especial cuando el vehículo comprende liposomas. Aunque no se pretende limitación alguna por la teoría, en la presente se supone que, además del agente activo encapsulado dentro del liposoma, una parte del agente activo estará presente fuera del liposoma, y probablemente esté unido débilmente a las superficies externas de los liposomas. Esto puede ser debido a la asociación complejante de moléculas del compuesto activo con la membrana liposómica, o puede ser debido a que las moléculas del compuesto activo forman una capa sobre la superficie del liposoma, revistiendo dicha capa parcial o incluso totalmente al liposoma en su parte externa. El tipo y la cantidad de este efecto inicial del compuesto puede verse influido, por ejemplo, por la elección de los parámetros de concentración.

En el contexto de la presente invención, una liberación prolongada significa que el compuesto o compuestos activos se liberan de la preparación farmacéutica a lo largo de un periodo de tiempo de entre 1 a 24 horas.

La asociación de los compuestos antisépticos con los liposomas, es decir, que los compuestos activos puedan incluirse en el interior de los liposomas o, dependiendo de las circunstancias, también puedan asociarse con las superficies, depende, entre otras cosas, de los componentes utilizados para la formación de los liposomas.

En una realización preferida, las preparaciones según la invención utilizadas para el tratamiento de las diversas formas de acné pueden comprender, además del compuesto antiséptico, otros agentes antiinflamatorios y agentes que estimulan la curación de heridas.

Estos otros agentes antiinflamatorios comprenden, por ejemplo, compuestos fenólicos, detergentes, alcoholes, desinfectantes orgánicos que incluyen, entre otros, compuestos liberadores de formaldehído, compuestos fenólicos que incluyen compuestos alquil- y arilfenólicos, así como compuestos fenólicos halogenados, quinolinas, acridinas, hexahidropirimidinas, compuestos de amonio cuaternario, sales de iminio y guadininas. Los agentes que estimulan la curación de heridas comprenden las sustancias que se han descrito en la bibliografía para dichas aplicaciones. Estos compuestos comprenden sustancias que son conocidas por estimular la formación de tejido epitelial. Estas incluyen vitaminas, en particular vitaminas del grupo B, alantoína, algunos azulenos, etc.

En algunas realizaciones de la presente invención, las preparaciones según la presente invención comprenden compuestos antisépticos, preferiblemente PVP-yodo, y también pueden comprender compuestos, tales como agentes estimuladores de la curación de heridas o compuestos antiinflamatorios.

Las preparaciones de la invención también pueden contener otros agentes habituales, que incluyen adyuvantes y aditivos, antioxidantes, agentes conservantes o agentes formadores de consistencia, tales como aditivos para ajustar la viscosidad, emulgentes, etc. Los expertos en la técnica seleccionarán aquellos adyuvantes y aditivos que no perjudiquen la capacidad de las preparaciones, que sustancialmente consisten en vehículos en partículas, tales como liposomas, y compuestos antisépticos, tales como PVP-yodo, para tratar de forma eficaz las diversas formas de acné. Los aditivos también pueden comprender sales que permiten la regeneración del compuesto activo, tales como el átomo de halógeno liberado en el caso de compuestos liberadores de halógenos. En el caso del PVP-yodo, uno de estos aditivos puede ser  $KIO_3$ . Otros aditivos que median o potencian la penetración de los liposomas hacia el interior de la piel también pueden ser parte de las preparaciones de la invención. Estos aditivos comprenden, por ejemplo, DMSO.

Las sustancias anfífilas que son conocidas en la técnica anterior por formar membranas liposómicas pueden emplearse en el contexto de la invención, con la condición de que sean farmacéuticamente aceptables para la aplicación prevista. En la presente, se prefieren los sistemas formadores de liposomas que comprenden lecitina. Estos sistemas pueden comprender lecitina de soja hidrogenada además de colesterol (si resulta adecuado, a pesar de su reactividad) y succinato de disodio hexahidrato. Preferiblemente, hay que asegurarse de que los materiales formadores de liposomas no muestren reactividad con los antisépticos para asegurar la estabilidad durante la conservación requerida de los productos comerciales. Debido a la reactividad de su doble enlace, debe evitarse un contenido alto en colesterol cuando se formule con relación a antiséptico que liberan oxígeno o que liberan halógenos (tales como PVP-yodo). En la presente, se prefiere específicamente utilizar lecitina de soja hidrogenada como único agente formador de membranas. Los productos disponibles en el mercado tales como Phospholipon® 90 H (Aventis, Alemania) o Lipoid S100-3 (Lipoid GmbH, Alemania) también se prefieren.

Tal como puede extraerse del artículo de Lauer A.C. *et al.*, 1995 (*vide supra*), también pueden utilizarse en general liposomas basados en fosfolípidos para la producción de liposomas que liberen su carga dentro de la piel. Según este artículo, el uso de liposomas no iónicos, que pueden formarse con fosfatidilcolina, también es una opción. La presencia de sebo en el folículo piloso puede ser importante para la elección de los componentes que forman el liposoma. Otros componentes que pueden utilizarse para la formación de micelas también son conocidos por los expertos en la técnica, y pueden utilizarse para la producción de preparaciones según la invención.

Los métodos conocidos de la técnica anterior para formar estructuras liposómicas en general pueden utilizarse en el contexto de la invención. En sentido amplio, estos métodos comprenden la agitación mecánica de una mezcla adecuada que contiene la sustancia formadora de membranas y agua o una disolución acuosa. Se prefiere una filtración a través de membranas adecuadas para obtener un tamaño de los liposomas sustancialmente uniforme.

El tamaño medio de los liposomas según esta invención puede variar a lo largo de un intervalo amplio, en general de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . Se prefieren los liposomas o vehículos en partículas que tengan un diámetro en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a 70  $\mu\text{m}$ . Los expertos en la técnica saben que la eficacia de la penetración liposómica hacia el interior de la piel aumenta según disminuye el diámetro y, por tanto, pueden utilizarse liposomas que tengan un diámetro de aproximadamente 0,01  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,01  $\mu\text{m}$  a 1  $\mu\text{m}$ , pero también de aproximadamente 5 a 7  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . En general, el tamaño de los liposomas debe seleccionarse de modo que se garantice una buena penetración en la piel. Las realizaciones particularmente preferidas de la invención, por tanto, comprenden liposomas que tienen un diámetro de entre aproximadamente 0,01  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$ , y preferiblemente de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ .

Los liposomas en preparaciones más fluidas en general pueden ser más adecuados para el tratamiento de infecciones bacterianas, mientras que los liposomas en formulaciones más de tipo gel en general son más adecuados para el tratamiento de infecciones víricas. Parece que los síntomas que son debidos a las infecciones víricas preferiblemente se tratan con preparaciones según la invención que permitan un tiempo de contacto mayor con las áreas del cuerpo afectadas. Los síntomas debidos a infecciones bacterianas pueden tratarse preferiblemente con preparaciones que tienen unos tiempos de contacto más bien cortos con las áreas del cuerpo afectadas.

Así, se prefiere que las preparaciones de la invención para el tratamiento de las diversas formas de acné comprendan liposomas en una preparación más fluida, tal como una disolución, una dispersión, una suspensión, una loción o un gel de viscosidad más bien baja. Además, estas preparaciones comprenden preferiblemente liposomas con un tamaño más bien pequeño, tales como liposomas que tengan un diámetro entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y 30  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 1  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ .

En general, los liposomas que tienen un diámetro medio más bien pequeño son más adecuados para la producción de disoluciones, dispersiones, y suspensiones. Estos diámetros más bien pequeños generalmente comprenden unos diámetros de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a 10  $\mu\text{m}$ , o incluso más pequeñas en el caso de las disoluciones. Por contraste, las formulaciones en gel o ungüento pueden comprender liposomas con un tamaño de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ .

Según la invención, el uso de las preparaciones de liposomas de la invención se realiza para el tratamiento de las diversas formas y grados de gravedad del acné, en particular si las preparaciones de la invención comprenden PVP-yodo y liposomas. El uso de las preparaciones liposómicas de la invención para el tratamiento de diversas formas de acné, independientemente del grado de gravedad, tiene la ventaja de que, puesto que no se utilizan antibióticos, no se desarrollan resistencias, con lo que se reducen las reacciones alérgicas.

Además, puesto que no se utilizan compuestos queratolíticos, tales como peróxido de benzoílo u hormonas, no se producen las típicas irritaciones de contacto y en la piel. En general, el uso de las preparaciones de la invención para el tratamiento tópico de diversas formas de acné permite un tratamiento eficaz de las diversas formas de acné con unos efectos secundarios significativamente reducidos y sin formación de tejido cicatricial. No es necesaria una aplicación sistémica de los compuestos con antibióticos u hormonas, tal como está indicado para el tratamiento de las formas graves del acné. Por tanto, en general se evitan los efectos secundarios indeseables.

- Otra ventaja de las preparaciones antisépticas liposómicas de la invención es que también son activas contra virus, a diferencia de los antibióticos. Así, las reacciones inflamatorias que también pueden contribuir al fenotipo del acné, pero que no están provocadas por infecciones bacterianas, también pueden tratarse de modo eficaz en el desarrollo del tratamiento del acné con las preparaciones liposómicas de la invención. Además, las preparaciones liposómicas con un compuesto antiséptico, tal como PVP-yodo, permite la liberación prolongada del compuesto desde los liposomas. Esto conduce a una eficacia prolongada de la sustancia antimicrobiana y, así, permite una aplicación menos frecuente de la preparación, comparado con disoluciones antisépticas conocidas.
- Las preparaciones según esta invención pueden tomar una diversidad de formas, que incluyen formulaciones sólidas o líquidas farmacéuticamente aceptables, tales como emulsiones, dispersiones, suspensiones, disoluciones, geles, ungüentos, ceras, pulverizados, lociones, etc. Se prefiere la formulación como un hidrogel. Si en el contexto se utiliza el término "gel", este siempre incluye la realización preferida de un hidrogel.
- En general, la cantidad de agentes activos en una preparación de la invención vendrá determinada por el efecto deseado, por una parte, y la capacidad portadora de la preparación de vehículo para el agente, por otra. En sentido amplio, la cantidad de agente activo en una preparación de vehículo de la invención puede variar de concentraciones entre el límite inferior de eficacia del agente y la carga máxima del agente en la respectiva preparación de 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 del acné.
- De modo más específico, para un agente antiséptico, tal como povidona yodo, una disolución, una dispersión, un aceite, un ungüento o un gel en una preparación de vehículo de la invención, en especial cuando el vehículo es una preparación de liposomas, puede contener entre 0,1 y 10 g de agente en 100 g de preparación. Entonces, esta preparación generalmente contendrá entre 1 y 5 g de sustancia formadora de membranas de liposomas, en especial lecitina, por 100 g de preparación.
- Las concentraciones de compuesto activo habitualmente preferidas tales como, por ejemplo, la concentración de PVP-yodo, normalmente están entre 1% al 10%, y preferiblemente del 1% al 5% en peso.
- En una loción, que puede ser una loción hidrófila o lipófila, un intervalo típico de compuesto activo, tal como PVP-yodo, estará entre 0,5 y 10 g de compuesto, y entre 1 y 5 g, preferiblemente de aproximadamente 4 g de agente formador de membranas de liposomas, tal como lecitina de soja hidrogenada por 100 g de loción. En el caso de una loción hidrófila, a menudo se emplea una disolución de electrolitos para preparar la loción que contiene liposomas.
- Una loción lipófila a menudo puede prepararse a partir de un compuesto, una sustancia formadora de membranas y agentes de formación lipófilos, tales como triglicéridos de longitud de cadena media, etc.
- Una crema hidrófila que comprende una preparación de liposomas de la invención en general comprenderá entre 0,1 y 10 g de agente, tal como PVP-yodo, junto con entre aproximadamente 1 y 10 g de sustancia formadora de membranas y otros aditivos formadores de crema de aceite/agua típicos por 100 g de crema.
- Una crema anfifílica comparable según la invención tendrá unos contenidos similares de agente y sustancia formadora de membranas, tal como lecitina, y tendrá los otros aditivos típicos de una crema anfifílica.
- Un ungüento hidrófilo según la invención puede comprender, en general, entre 0,1 y 10 g de compuesto, y entre 1 y 10 g de sustancia formadora de membranas de liposomas, tales como lecitina, junto con sustancias de base de ungüentos típicas de la técnica anterior, tales como Macrogol (TM) y agua en 100 g de ungüento.
- Un hidrogel no alcohólico según la invención puede comprender, en general, entre 1 y 5 g de compuesto, tal como PVP-yodo, aproximadamente 2-4 g de lecitina y sustancias formadoras de gel, tales como Carbopol (TM), con un agente para ajustar el pH y agua para formar 100 g de hidrogel.
- Una preparación en aerosol o pulverizado de la invención a menudo comprenderá hasta 50 mg, pero puede comprender hasta 100 mg o más de formulación de compuesto activo liposómico por unidad de dosis de pulverizado. La preparación en pulverizado comprenderá generalmente al menos 10% en peso de un agente de compuesto, tal como PVP-yodo, en los liposomas cargados (u otras partículas portadoras), pero puede comprender hasta 50% en peso o más de agente activo. Cuando el agente activo es PVP-yodo, la cantidad de yodo disponible en general será de aproximadamente 10% en peso (basado en PVP-yodo).
- Los ejemplos de realizaciones ofrecen formulaciones más específicas.
- Las características y las ventajas de esta invención serán evidentes con más detalle a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas. En estas realizaciones, que incluyen un modo mejor, la povidona yodo es el ejemplo de un agente antiséptico, y se elige como vehículo a los liposomas. Sin embargo, no deben considerarse como limitación de la invención que sólo haya agentes antisépticos, o que entre los agentes antisépticos, sólo se utilice la povidona yodo y/o que sólo sean liposomas los vehículos, aunque dichas preparaciones son específicamente preferidas. Según la invención, pueden formularse otros vehículos en partículas,

tales como "partículas porosas grandes" u otras micelas, nanopartículas, etc., con PVP-yodo para producir preparaciones que permitan un tratamiento eficaz de las diversas formas de acné. En consecuencia, pueden formularse otros antisépticos liberadores de halógenos con los liposomas para producir una preparación que también permita el tratamiento tópico eficaz del acné. Un método preferido para producir los liposomas de la invención puede describirse en general como sigue:

Se disuelven los componentes formadores de membranas lipídicas, por ejemplo, lecitina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, o una mezcla 2:1 de metanol y cloroformo, y se filtran bajo condiciones estériles. Entonces se produce una película lipídica sobre un sustrato estéril de alta superficie específica, tal como esferas de vidrio, mediante la evaporación controlada del disolvente. En algunos casos, puede ser suficiente formar la película sobre la superficie interna del recipiente utilizado para evaporar el disolvente sin emplear un sustrato específico para aumentar la superficie.

Se prepara un sistema acuosa a partir de los componentes de electrolitos y el agente o agentes activos que se van a incorporar en la preparación de liposomas. Este sistema acuoso puede comprender, por ejemplo, bifosfato de sodio 10 mmol/l y cloruro de sodio al 0,9%, a pH 7,4; el sistema acuoso comprenderá también al menos la cantidad deseada del agente activo, que en los ejemplos de realización es povidona yodo. A menudo, el sistema acuoso comprenderá una cantidad en exceso de agente o agentes. El pH de las disoluciones tampón puede variar.

La siguiente tabla describe disoluciones tampón que pueden utilizarse para la preparación de dispersiones de liposomas.

	pH 5	pH 5	pH 5	pH 6	pH 7,4	pH 7,4
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,0114 g		0,1436 g			
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> x 2H <sub>2</sub> O		1,8334 g		2,2464 g	0,445 g	0,89 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,8970 g		0,7973 g			
Ácido cítrico		0,9312 g		0,7085 g		
HCl 1 M					ajuste del pH	ajuste del pH
agua, purificada	hasta 100 ml	hasta 100 ml				

Las preparaciones, por último, pueden ajustarse con NaCl o glicerol a un intervalo isotónico (250-350 mOsmol/kg). Dependiendo de la concentración de PVP-yodo, la fuerza salina también puede variar (por ejemplo, como se muestra para las disoluciones tampón con pH 7,4 en la anterior tabla).

Los liposomas en general se forman agitando dicho sistema acuoso en presencia de dicha película formada por los componentes lipídicos. En esta etapa pueden añadirse más aditivos para mejorar la formación de los liposomas, por ejemplo, colato de sodio. La formación de los liposomas también puede verse influida por la acción mecánica, tal como una filtración a presión a través, por ejemplo, de membranas de policarbonato, o centrifugando. En general, la dispersión bruta de liposomas se lavará, por ejemplo, con una disolución de electrolitos, tal como se utilizó en la preparación de la disolución anteriormente descrita del agente activo.

Cuando se han obtenido y lavado los liposomas con la distribución de tamaño requerida, pueden redispersarse en una disolución de electrolitos, tal como se ha descrito, que a menudo también comprende azúcares, tales como sacarosa o un sustituto de azúcar adecuado. La dispersión puede liofilizarse. Antes del uso, puede reconstituirse mediante la adición de agua y una agitación mecánica adecuada a la temperatura de transición del componente lipídico, que para la lecitina de soja hidrogenada es, por ejemplo, de 55 °C.

En los siguientes ejemplos se empleó la lecitina de soja hidrogenada (EPIKURON (TM) 200 SH, que puede obtenerse en Lukas Meyer, Alemania, o PHOSPOLIPON (TM) 90 H, que puede obtenerse en Nattermann Phospholipid GmbH, Alemania). Sin embargo, también pueden utilizarse otras sustancias formadoras de membranas de liposomas farmacéuticamente aceptables, y a los expertos en la técnica les resultará fácil seleccionar otros sistemas formadores de liposomas adecuados a partir de lo descrito en la técnica anterior.

Los expertos en la técnica saben que la dispersión que contiene liposomas puede comprender otros aditivos y adyuvantes que pueden influir en el aspecto de las preparaciones liposómicas. La dispersión liposómica de la invención puede contener, por ejemplo, pigmentos coloreados que permitan que los colores ligeramente amarillos o marrones debidos al PVP-yodo o al yodo liberado no sean 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 técnica saben que la elección de estos aditivos y adyuvantes depende de la forma de aplicación prevista de la preparación (por ejemplo, como un ungüento, un gel o una disolución) y puede verse influida por consideraciones estéticas (tales como el color y el olor).

- 5 Tal como se mencionó anteriormente, una realización particularmente preferida de la invención es una formulación en hidrogel que comprende liposomas y PVP-yodo. Estas formulaciones en hidrogel habitualmente comprenden Phospholipon® 90 H (Aventis, Alemania) como material formador de liposomas, y Carbopol® 980 NF (Noveon Inc., EEUU) como sustancia formadora de gel. Phospholipon® 90 H es una preparación de fosfatidilcolina hidrogenada al 90% que tiene más estabilidad durante la conservación que las preparaciones de fosfatidilcolina no hidrogenada.
- 10 Carbopol® es el nombre comercial de polímeros del ácido acrílico que se emplean habitualmente para la formación de geles farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones de hidrogel preferidas también pueden comprender  $KIO_3$ , que actúa para incorporar más yodo en la preparación. El ácido cítrico y  $Na_2PO_4$ , que se emplean como agentes tamponantes, influyen de modo ventajoso 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 preferido en la presente. En el ejemplo 6 se ofrece un análisis detallado de este proceso.
- 15 Los siguientes ejemplos ilustran de modo específico la producción de las realizaciones preferidas de la invención. Pretenden ilustrar cómo pueden producirse preparaciones según la invención.

#### **Ejemplo de realización I: Preparación para los ensayos *in vitro***

- 20 En un matraz de vidrio de 1000 ml, con esferas de vidrio en su interior para aumentar la superficie, se disolvieron 51,9 mg de colesterol y 213 mg de lecitina de soja hidrogenada en una cantidad suficiente de una mezcla de metanol y cloroformo a una proporción de 2:1. Entonces se evaporó el disolvente al vacío hasta que se formó una película sobre la superficie interna del matraz y sobre las esferas de vidrio.

Se disolvieron por separado 2,4 g de PVP-yodo (que contiene aproximadamente 10% de yodo disponible) en 12 ml de agua.

- 25 También en otro recipiente, se disolvieron 8,77 g de cloruro de sodio y 1,78 gr  $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$  en 400 ml de agua. Se añadió más agua hasta un volumen total de 980 ml, y después se añadieron aproximadamente 12 ml de ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 7,4. Esta disolución entonces se rellenó con agua hasta exactamente 1000 ml.

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

- 30 Entonces se añadió la disolución de PVP-yodo a la película lipídica en el matraz y se agitó la mezcla hasta que se disolvió la película. La formulación de liposomas resultante se separó de los lípidos hidratados en el matraz. El producto se centrifugó y se desechó el sobrenadante líquido. Se añadió la disolución de sacarosa hasta 12 ml y de nuevo se centrifugó el producto. Después el sobrenadante líquido de nuevo se desechó. En esta etapa puede realizarse otra etapa de lavado utilizando la disolución de sacarosa o la disolución tampón de cloruro de sodio.

- 35 Después de la última etapa de centrifugación y desecho del sobrenadante, se añadieron 12 ml de una disolución tampón de cloruro de sodio, y los liposomas se distribuyeron en su interior de modo homogéneo. El producto entonces se distribuyó en viales que contenían cada uno 2 ml de dispersión de liposomas, y los viales entonces se sometieron a una etapa de liofilización.

Después de la liofilización, cada vial comprende aproximadamente 40 mg de sólidos.

El método del ejemplo de realización I tiene una pequeña desventaja, que la disolución de PVP-yodo utilizada, debido al alto porcentaje de sólidos, es bastante viscosa y, así, es más difícil de manipular.

#### **40 Ejemplo de realización II**

En un matraz de 2000 ml, con esferas de vidrio en su interior para aumentar la superficie, se disolvieron 173 mg de lecitina de soja hidrogenada y 90 mg de succinato de disodio en aproximadamente 60 ml de una mezcla de metanol/cloroformo a una proporción de 2:1. El disolvente se retiró al vacío hasta que se formó una película.

- 45 Se disolvieron 4 g de PVP-yodo (10% de yodo disponible) en 40 ml de la disolución tampón de cloruro de sodio descrita en el ejemplo de realización I, y se añadieron a la película lipídica en el matraz. El matraz entonces se agitó hasta que la película se disolvió y se formaron los liposomas.

El producto se centrifugó y el líquido sobrenadante se desechó.

- 50 Al sedimento de liposomas producido de esta manera se le añadieron 40 ml más de la disolución tampón de cloruro de sodio, y se repitió la etapa de centrifugación. De nuevo se desechó el sobrenadante. En esta etapa, la etapa de lavado puede repetirse si es necesario.

Después de la etapa de centrifugación y decantación final, de nuevo se añadieron 40 ml de la disolución tampón de cloruro de sodio a los liposomas precipitados. La dispersión homogénea entonces se distribuyó en viales,

conteniendo cada vial aproximadamente 2 ml de dispersión de liposomas, y los viales entonces se sometieron a una etapa de liofilización. Esto produjo aproximadamente 200 mg de sólidos liofilizados por vial.

A partir de los sólidos liofilizados de los ejemplo I y II se prepararon otras preparaciones según se describe en los siguientes ejemplos de realizaciones e informes de ensayo.

5 Al igual que en el ejemplo de realización I, el método descrito anteriormente emplea una etapa de hidratación después de la formación de la película en presencia de disolventes orgánicos y tiene como objetivo una tasa de inclusión del 5% al 15%. Estos métodos en general producen liposomas bastante grandes y a menudo multilaminares.

10 Los métodos descritos anteriormente pueden modificarse mediante una etapa de filtración a alta presión a través de una membrana adecuada, tal como una membrana de policarbonato, después de que se hayan formado los liposomas brutos o después de cualquiera de las posteriores etapas de lavado o directamente utilizando una homogeneización de alta presión. Esto produce liposomas mucho más pequeños, unilaminares, con cantidades mayores de agente encapsulado.

15 En lugar de una homogeneización de alta presión, pueden emplearse otros métodos de la técnica anterior que se sabe que proporcionan liposomas pequeños de tamaño uniforme.

### **Ejemplo de realización III**

Se preparó una crema hidrófila (de aceite/agua) a partir de 10 g de liposomas de lecitina de soja hidrogenada/PVP-yodo según se describe en el ejemplo de realización II; estos se mezclaron con 4 g de Polysorbate 40 (TM), 8 g de alcohol cetilestearílico, 8 g de glicerol, 24 g de vaselina blanca, y agua hasta 100 g.

### **Ejemplo de realización IV**

Se preparó una crema anfifílica a partir de 10 g de liposomas de lecitina de soja hidrogenada/povidona yodo según se describe en el ejemplo de realización II, 7,5 g de triglicéridos de longitud de cadena media, 7 g de monoestearato de polioacneetilenglicol, 6 g de alcohol cetilestearílico, 8 g de propilenglicol, 24 g de vaselina blanca, y agua hasta 100 g.

### **Ejemplo de realización V**

Se preparó un ungüento hidrófilo que puede enjuagarse con agua utilizando 10 g de PVP-yodo liposómico según se describe en el ejemplo de realización II, 55 g de Macrogol 400 (TM), 25 g de Macrogol 4000 (TM), y agua hasta 100 g.

### **Ejemplo de realización VI**

30 Se preparó un hidrogel a partir de 4 g de PVP-yodo liposómico según se describe en el ejemplo de realización II, 0,5 g de Carbopol® 980 NF (TM), hidróxido de sodio hasta pH 7,0, y agua hasta 100 g. Se contemplan posteriores modificaciones de las realizaciones descritas anteriormente.

Así, las cremas de los ejemplos de realización IV y V pueden tener un contenido adicional de un agente conocido por estimular la curación de heridas, tal como alantoína.

35 Este agente se añadirá en una concentración farmacéuticamente útil, en el caso de la alantoína en el intervalo de 0,1 a 0,5 g por 100 g de crema. El agente de curación de heridas puede incorporarse en la base de crema, en cuyo caso se encontrará en gran medida en el exterior de los liposomas. Sin embargo, puede incorporarse en parte o en su mayoría en los liposomas, en cuyo caso se añadirá en la correspondiente etapa adecuada del método de preparación de liposomas.

40 Pueden contemplarse con facilidad alternativas similares basándose en los otros ejemplos de realizaciones.

También es posible preparar realizaciones similares a las descritas anteriormente, que comprenden un agente capaz de estimular la curación de heridas, en lugar (y no además) del agente antiséptico, por ejemplo, povidona yodo descrita en los anteriores ejemplos de realizaciones. Sin embargo, en la presente se prefiere utilizar un agente estimulador de la curación de heridas (si se utiliza) además de un agente antiséptico.

45 Para la aplicación de las preparaciones de la invención a un paciente pueden utilizarse sistemas conocidos, tales como aplicadores de bomba neumática, envases a presión de gas de dos cámaras, dispensadores de pulverizado en aerosol, etc.

50 En un aplicador de bomba neumática, se proporciona un dispositivo de fuelle entre una válvula corriente arriba y una válvula corriente abajo, funcionando ambas válvulas en una sola dirección. Un suministro de preparación farmacéutica, tal como un ungüento o un gel, está contenido en un depósito corriente arriba del dispositivo de válvulas y fuelle.

5 Cuando se comprime el fuelle, la válvula corriente abajo se abre y permite que una cantidad dosificada de la preparación salga del dispositivo para la aplicación. Cuando el fuelle está extendido, esta válvula se cierra y evita que la preparación vuelva a entrar. Al mismo tiempo, la válvula corriente arriba se abre y permite que la preparación del depósito entre en el fuelle, para su liberación a través de la válvula corriente abajo tras la siguiente etapa de compresión del fuelle.

10 El depósito está cerrado mediante un elemento de cierre que puede moverse a través del depósito tal como un pistón se mueve en un cilindro. Mediante el vaciado discontinuo del depósito, este elemento de cierre es absorbido hacia el interior del depósito, de modo que la cantidad remanente de preparación farmacéutica en el depósito siempre está sellada, mientras que al mismo tiempo, el depósito puede vaciarse. Este dispositivo es útil para preparaciones pastosas, cremas, ungüentos, etc.

En un envase de presión de gas de dos cámaras, la preparación farmacéutica está contenida en una bolsa de material de película de plástico flexible. A menudo es polietileno de alta presión.

La bolsa está contenida dentro de un recipiente a presión hermético a gases que también contiene un suministro de gas presurizado, a menudo un gas inerte comprimido, tal como nitrógeno o aire.

15 La bolsa de película de plástico sólo tiene una salida, que está conectada de forma hermética a gases con la pared interior del recipiente a presión, rodeando su única abertura. El gas presurizado en el recipiente tiende a comprimir la bolsa, extrayendo la preparación farmacéutica desde el interior de la bolsa a través de la abertura de la bolsa, y así a través de la abertura del orificio. La boca del recipiente está provista de una válvula y, en su caso, un dispositivo de cabeza pulverizadora.

20 Al hacer funcionar la válvula se libera una niebla pulverizada, un chorro de líquido o una porción de un sólido fluido, tal como una crema. Utilizando este sistema pueden dosificarse y aplicarse disoluciones, emulsiones, cremas, ungüentos y geles.

**Ejemplo de realización VII**

25 Se formuló un hidrogel según el diagrama de flujo mostrado en la figura 1. Se emplearon las cantidades que aparecen en la tabla 1 para preparaciones analíticas o a mayor escala.

Tabla I

Pos.	Sustancia	Cantidad (g/100 g)	Mayor escala (kg/1500 g)
A	H <sub>2</sub> O	15,0	200,0
A	Phospholipon 90 H	3,0	45,0
B	H <sub>2</sub> O	40,0	600,0
B	Carbopol® 980 NF	1,5	22,5
C	H <sub>2</sub> O	2,0	30,0
C	KIO <sub>3</sub>	0,0708	1,09
D	H <sub>2</sub> O	20,0	300,0
D	PVP-yodo 30/60 Yodo disponible (10%)	3,0	45,0
E	H <sub>2</sub> O	2,5	50,0
F	H <sub>2</sub> O	2,5	50,0
G	H <sub>2</sub> O	4,6	69,0
G	NaOH sólido	0,46	6,9
I	Ácido cítrico, sin H <sub>2</sub> O	0,1065	1,059
I	Na <sub>2</sub> (HPO) <sub>4</sub> , sin H <sub>2</sub> O	0,225	0,37
I	H <sub>2</sub> O	3,0	45,0
H	H <sub>2</sub> O	hasta 100,0	hasta 1500

Pos. significa posición (véase también la siguiente tabla 2). Phospholipon® 90 H se obtuvo en Aventis (Alemania). Carbopol® 980 NF se obtuvo en Noveon, Inc., EEUU, y PVP-yodo 30/60 se obtuvo en BASF (Alemania).

- 5 En la tabla 2, columna 2, se indica el orden exacto de las etapas y los parámetros de cada etapa (véase también la figura 1). La columna 3 indica alternativas no exclusivas. Todas las etapas se realizaron a temperatura ambiente excepto cuando se indica lo contrario. Todas las sustancias tienen un grado de pureza habitual para las preparaciones farmacéuticas, tal como se describe en la Farmacopea Británica.

Tabla II

nº	Ejemplo de realización VII	Alternativas
1	<p>El Carbopol 980 NF se mezcla con H<sub>2</sub>O sin aglomeración (pos. B). Se agita durante 30 min a aproximadamente 30 upm (unidades por minuto) en un agitador convencional. Se realiza un control visual para observar aglomerados de poli(ácido acrílico).</p> <p>Si es necesario, se homogeneiza el gel en un homogeneizador convencional durante 2 min a 3000 upm.</p> <p>Después se agita el gel durante 30 min a 30 upm en un agitador convencional. Si hace falta, se vuelven a controlar los aglomerados de poli(ácido acrílico).</p> <p>Si están presentes se retiran y se vuelve a agitar durante 15 min a 30 upm. Si hace falta se vuelve a homogeneizar.</p> <p>Se deja que el gel se hinche durante al menos 14 h.</p>	<p>Sustancias: pueden utilizarse otras sustancias formadoras de gel.</p> <p>El tiempo de homogeneización puede variar: acortarse hasta 1 min, o prolongarse hasta 10 min (con precaución, la estructura del gel puede destruirse).</p> <p>El tiempo de agitación puede alterarse según se desee. La única condición es que el gel no tenga aglomerados al final.</p> <p>El tiempo de hinchamiento puede alterarse de 15 min a 5 días. Preferiblemente, el gel se ha formado antes de añadir otras sustancias.</p> <p>El ajuste del pH a 2-8 puede realizarse en esta etapa. Se prefiere un ajuste a pH 3-6.</p>
2	<p>Se disuelven H<sub>2</sub>O y KIO<sub>3</sub> completamente en un recipiente adecuado (pos. C). Como alternativa, puede utilizarse una disolución de KIO<sub>3</sub> al 30-40%.</p>	<p>La temperatura del H<sub>2</sub>O puede ajustarse a cualquier punto entre la temperatura ambiente y 100 °C.</p> <p>No es obligatoria la inclusión de KIO<sub>3</sub>.</p>
3	<p>Se disuelve NaOH completamente en H<sub>2</sub>O (pos. D).</p>	<p>El NaOH se emplea a las concentraciones habituales para las preparaciones farmacéuticas.</p> <p>También pueden utilizarse otras bases o sustancias sugeridas por el suministrador de las sustancias formadoras de gel para la formación de la estructura del gel tales como, por ejemplo, KOH, trietanolamina, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris(hidroacnemetil)aminoetano, 2-hidroacnepropiletilendiamina, diisopropanolamina.</p>
4	<p>Se mezcla PVP-yodo con H<sub>2</sub>O mientras se agita a 1000 upm en un agitador convencional (pos. D).</p> <p>Se agita la mezcla durante 60-70 min más a 1000 upm hasta que se disuelve completamente.</p>	<p>El tiempo y la velocidad de agitación pueden alterarse de modo arbitrario.</p> <p>Importante: el PVP-yodo debe disolverse completamente.</p>
5	<p>Se calienta H<sub>2</sub>O hasta 65 °C mientras se agita con 1000 upm en un agitador convencional. Después se añade lentamente Phospholipon® 90 H (pos. A). Debe ponerse cuidado en que no se formen aglomerados.</p> <p>Se agita la dispersión durante 90 min más a 65 °C-70 °C y 1000 upm.</p> <p>Después se enfría la dispersión liposómica hasta ≤ 30 °C mientras se agita a 500 upm.</p>	<p>Posible intervalo de temperatura: 40 °C-120 °C. Se prefiere 50 °C-75 °C por la temperatura de transición de fase.</p> <p>Pueden utilizarse otros materiales formadores de liposomas o sus mezclas.</p> <p>Tiempo y velocidad de agitación: depende del equipo. Debe lograrse una dispersión completa. Para la agitación también puede utilizarse un aparato que emplea el principio de rotor/estator, homogeneizadores de alta presión, y tecnologías de ultrasonidos o extrusión.</p>
6	<p>Mediante la adición de la disolución de NaOH (nº 3), el gel se ajusta a un pH de 3,0 (± 0,2).</p>	<p>Puede realizarse un posterior procesamiento hasta obtener un gel sin un preajuste del pH, y depende de la sustancia formadora de gel.</p>
7	<p>La disolución de KIO<sub>3</sub> (nº 2) se añade a la disolución de PVP-yodo (nº 4) mientras se agita a 1000 upm.</p> <p>Se continúa la agitación durante al menos 60 min.</p>	<p>La reacción entre KIO<sub>3</sub> y PVP-yodo depende del tiempo. Para asegurarse de que se completa la reacción, el tiempo de agitación se adapta en consecuencia. Así, el tiempo de agitación puede ser entre 10 min y 2 h.</p>

## ES 2 406 455 T3

nº	Ejemplo de realización VII	Alternativas
8	<p>La disolución de PVP-yodo-KIO<sub>3</sub> se bombea hacia la dispersión liposómica (nº 5).</p> <p>Después se agita durante 30 min a 1000 upm.</p>	<p>El tiempo de agitación es variable y depende del tiempo que tarda en formarse una mezcla homogénea.</p>
9	<p>La dispersión de PVP-yodo-KIO<sub>3</sub> se añade al gel (nº 6).</p> <p>Se agita durante 30 min a 30 upm.</p> <p><b>Después, la homogeneización se realiza mediante un bombeo de circulación forzada durante 2 min a 2800 upm.</b></p> <p>Después de comprobar la formación de aglomerados, puede homogeneizarse durante 1-2 min más.</p>	<p>El tiempo de agitación es variable y depende del tiempo que tarda en formarse una mezcla homogénea.</p> <p>El tiempo de agitación debe ser lo más corto posible para que no se altere la estructura del gel.</p>
10	<p>Se retiran los aglomerados si están presentes.</p> <p>Se añaden 50,0 kg de disolución de NaOH (en la escala mayor, punto 3) mientras se agita a 30 upm.</p> <p>Se agita durante 30 min más a 30 upm a <math>\leq 30</math> °C. Se enfría si es necesario.</p> <p>Se determina el pH y se añade más NaOH hasta que se logra un pH de 5,5 (<math>\pm 0,2</math>). Después de cada etapa de adición se agita durante 20 min.</p> <p>Después de cada etapa de adición se homogeneiza mediante bombeo de presión de circulación durante 15 sg a 1000 upm.</p> <p>Después del ajuste del pH se agita durante 15 min más a 30 upm. Se comprueba el pH y se corrige si es necesario.</p> <p>Después de haber ajustado el pH se añade el resto de la cantidad de H<sub>2</sub>O, que depende de la cantidad de NaOH utilizada.</p>	<p>Ajustar el tiempo y la velocidad de agitación a la calidad del gel.</p> <p>Las cantidades de NaOH pueden variar. La base se añade de modo discontinuo para ajustar el pH deseado.</p>
11	<p>Se mezcla la disolución tampón a 30 °C mientras se agita hasta que se disuelve completamente (pos. 1).</p>	<p>La temperatura puede aumentar hasta 40 °C. También pueden utilizarse otros tampones adecuados.</p>
12	<p>Se añade la disolución tampón al producto (nº 10) mientras se agita durante 15 min a 30 upm.</p> <p>Se desgasifica mediante la aplicación de vacío.</p>	<p>Se logra la calidad del producto deseada (estabilidad durante la conservación) mediante la adición del tampón.</p> <p>El tiempo de agitación es variable y depende del tiempo que tarda en formarse una mezcla homogénea.</p> <p>La desgasificación puede lograrse mediante otros medios distintos del vacío.</p>
13	<p>Se añade el resto de la cantidad de H<sub>2</sub>O (pos. H) y se agita durante 30 min a 25 upm.</p> <p>Opcionalmente, la homogeneización puede realizarse mediante bombeo de presión de circulación durante 15 sg a 1000 upm.</p> <p>Se agita durante 30 min más.</p> <p>Se comprueba de modo visual la formación de aglomerados.</p>	<p>El tiempo de agitación es variable y depende del tiempo que tarda en formarse una mezcla homogénea.</p>

Las posiciones E y F de la tabla I se utilizan para el lavado de los recipientes de KIO<sub>3</sub> y de PVP-yodo (puntos 2 y 4 de la tabla II).

5 Tal como se mencionó anteriormente, la formulación de hidrogel se produce según el método indicado en la tabla 2 y la figura 1. Otros métodos alternativos resultan obvios a partir de los diagramas de flujo de las figuras 2 a 8. Las etapas individuales pueden realizarse tal como se indicó anteriormente.

Utilizando las preparaciones de la invención, se realizaron ensayos de eficacia como sigue:

Ensayo I

5 Este es un ensayo *in vitro* del efecto bactericida proporcionado por la preparación de liposomas de povidona yodo de la invención. 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, el agente bactericida se emplea para destruir a *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), un problema importante en la higiene hospitalaria.

Se utilizó la preparación de liposomas del ejemplo de realización I. A diferentes tiempos de contacto de entre 1 y 120 minutos, se determinó la concentración mínima de la preparación en agua que era capaz de destruir a los estafilococos.

Los resultados se muestran en la tabla 3.

10 Tabla III

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

Los resultados demuestran que con un tiempo de contacto corto (entre 1 y 4 minutos), la concentración bactericida es tan baja como 0,06%, y que con un tiempo de contacto largo (120 minutos), la concentración bactericida puede ser tan baja como 0,007%.

15 Ensayo II

La actividad viricida y clamidicida del PVP-yodo liposómico en cultivos celulares ha sido estudiada por Wutzler *et al.*, 9th European Congress for Clinical Microbiology and Infection Diseases, Berlín, marzo de 1999. En cultivos celulares, el PVP-yodo liposómico es muy eficaz frente al virus del herpes simplex de tipo 1 y adenovirus de tipo 8, mientras que los experimentos de citotoxicidad a largo plazo indican que la forma liposómica es mejor tolerada que el PVP-yodo acuoso por la mayoría de las líneas celulares ensayadas. El PVP-yodo en forma liposómica no es genotóxico.

Ensayo III

25 Una preparación liposómica en hidrogel de PVP-yodo al 3% se comparó con un ungüento de PVP-yodo al 3%, en el que el agente activo no estaba en forma liposómica. El agente se aplicó para estandarizar cultivos *in vitro* de explantes peritoneales y de piel de rata, para determinar para la compatibilidad con tejidos de la piel y de heridas de los antiinfecciosos.

La velocidad de crecimiento de los explantes cultivados se estudió después de 30 minutos de exposición e incubación con una sustancia de ensayo.

30 De nuevo, en los resultados se demostró claramente la tolerancia sustancialmente mejor de la preparación liposómica, en términos de velocidad de crecimiento del peritoneo y velocidad de crecimiento de la piel.

Con el ungüento, la velocidad de crecimiento del peritoneo alcanzó 85%, y la velocidad de crecimiento de la piel alcanzó 90%; con la formulación en hidrogel liposómica, la velocidad de crecimiento del peritoneo fue del 96%, y la velocidad de crecimiento de la piel fue del 108%; estos valores se compararán con los valores del 100% de un ensayo control utilizando disolución de Ringer como agente.

35 Ensayo IV

Se estudió la tolerancia de las disoluciones de PVP-yodo liposómicas para aplicaciones nasales investigando la influencia de diferentes sustancias de ensayo sobre las células del epitelio ciliado, las células más sensibles de la membrana mucosa. Pueden determinarse los daños citotóxicos de estas células que provocarían una restricción en la eliminación mucociliar, mediante una disminución detectable de la vibración ciliar.

40 Se analizaron células del epitelio ciliado humano mediante un método *in vitro* que permite la determinación de la actividad ciliar o la vibración ciliar. Las correspondientes células se exponen y se incuban con 100 µl de sustancia de ensayo a una temperatura de 37 °C. Después de un periodo de incubación de 5 minutos se midió la vibración ciliar.

Mediante la utilización de este método *in vitro*, se ensayó una disolución de nutrientes (Dulbecco) como patrón, una disolución de clorhexidina al 0,2% (agente antiséptico típico), disoluciones de polividona yodo convencionales

(Betaisodona) de diferentes concentraciones (PVP-yodo al 5,0%, 2,5% y 1,25%) y una disolución liposómica que contenía 4,5% de PVP-yodo.

5 La tolerancia sustancialmente mejor de la preparación liposómica se demuestra claramente en los resultados: si las células del epitelio ciliar se exponen a disoluciones de Betaisodona que contienen PVP-yodo al 5,0% o 2,5%, no se observa actividad ciliar después del periodo de incubación. El tratamiento de las células con una disolución de clorhexidina conduce a una disminución de la vibración ciliar medida en comparación con el patrón (disolución de nutrientes). La disolución de Betaisodona de concentración baja que contiene PVP-yodo al 1,25% no provoca una  
10 disminución detectable de la actividad ciliar. Con respecto a la vibración ciliar medida, no se pudieron determinar diferencias con el patrón (disolución de nutrientes) mediante la exposición de las células de epitelio ciliado humano a una disolución de PVP-yodo al 4,5% liposómica concentrada.

Estos resultados indican que la formulación liposómica es bien tolerada para la aplicación nasal y resulta ventajosa con respecto, por ejemplo, a la clorhexidina o a disoluciones de Betaisodona convencionales.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- El uso de yodo o al menos un complejo de yodo, que contiene el yodo en forma elemental, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento del acné,
- 5 que se caracteriza porque la preparación comprende dicho yodo o dicho al menos un complejo de yodo en una cantidad farmacéuticamente eficaz, combinada con liposomas farmacéuticamente aceptables.
- 2.- El uso según la reivindicación 1, que se caracteriza porque dicho al menos un complejo de yodo es PVP-yodo.
- 3.- El uso según las reivindicaciones 1 a 2, que se caracteriza porque la preparación comprende otros agentes estimulantes de la curación de heridas, que estimulan la granulación y la formación de epitelio, tales como dexpanthenol, alantoínas, azulenos, taninos, vitaminas, preferiblemente vitamina B, y sus derivados.
- 10 4.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque los liposomas tienen un tamaño en el intervalo entre 1 nm y 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 1  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente entre 1  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$ .
- 5.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque los liposomas liberan el compuesto o compuestos activos a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, preferiblemente a lo largo de un periodo de tiempo de varias horas de duración.
- 15 6.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque los liposomas liberan el compuesto o compuestos activos a la misma velocidad de liberación a lo largo del tiempo que dura la liberación.
- 7.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque la preparación comprende aditivos y adyuvantes, tales como agentes conservantes, antioxidantes y aditivos formadores de consistencia.
- 20 8.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación se proporciona en forma de una disolución, suspensión, dispersión, ungüento, pulverizado, loción, crema, gel o hidrogel que comprende los liposomas cargados con yodo o con el complejo de yodo.
- 9.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación se proporciona en forma de una formulación farmacéutica en disolución, suspensión, dispersión, ungüento, loción, crema, gel o hidrogel que comprende:
- 25 - liposomas que comprenden una sustancia formadora de membranas liposómicas farmacéuticamente aceptable, y  
 - una disolución de PVP-yodo del 0,1% al 5% en peso,
- en el que los liposomas tienen un tamaño con un diámetro entre 0,01  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ , y la formulación opcionalmente comprende además aditivos, adyuvantes y sustancias auxiliares habituales para una formulación farmacéutica en disolución, suspensión, dispersión, ungüento, loción, crema, gel o hidrogel.
- 30 10.- El uso según la reivindicación 9, que se caracteriza porque los liposomas tienen un tamaño con un diámetro entre 1  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$ .
- 11.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación es adecuada para el tratamiento del acné, en particular de *acne vulgaris*, *acne aestivales*, *acne cosmetica*, *acne excoriée des jeunes filles*, *acne fulminans*, *acne neonatorum*, *acne venenata* y *acne tetradé*.
- 35 12.- El uso según la reivindicación 10, en el que la preparación es adecuada para el tratamiento de diversas formas de *acne vulgaris*, tales como *acne comeonica*, *acne papulopustulosa* y *acne conglobata*.
- 13.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación puede utilizarse para el tratamiento tópico de las diversas formas de acné preferiblemente en la cara, el pecho, la espalda y las extremidades.
- 40 14.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación puede utilizarse para el tratamiento tópico de inflamaciones e infecciones bacterianas y víricas, así como la hiperqueratosis y/o la hiperseborrea que aparecen con las diferentes formas de acné.

Flujo del proceso de fabricación

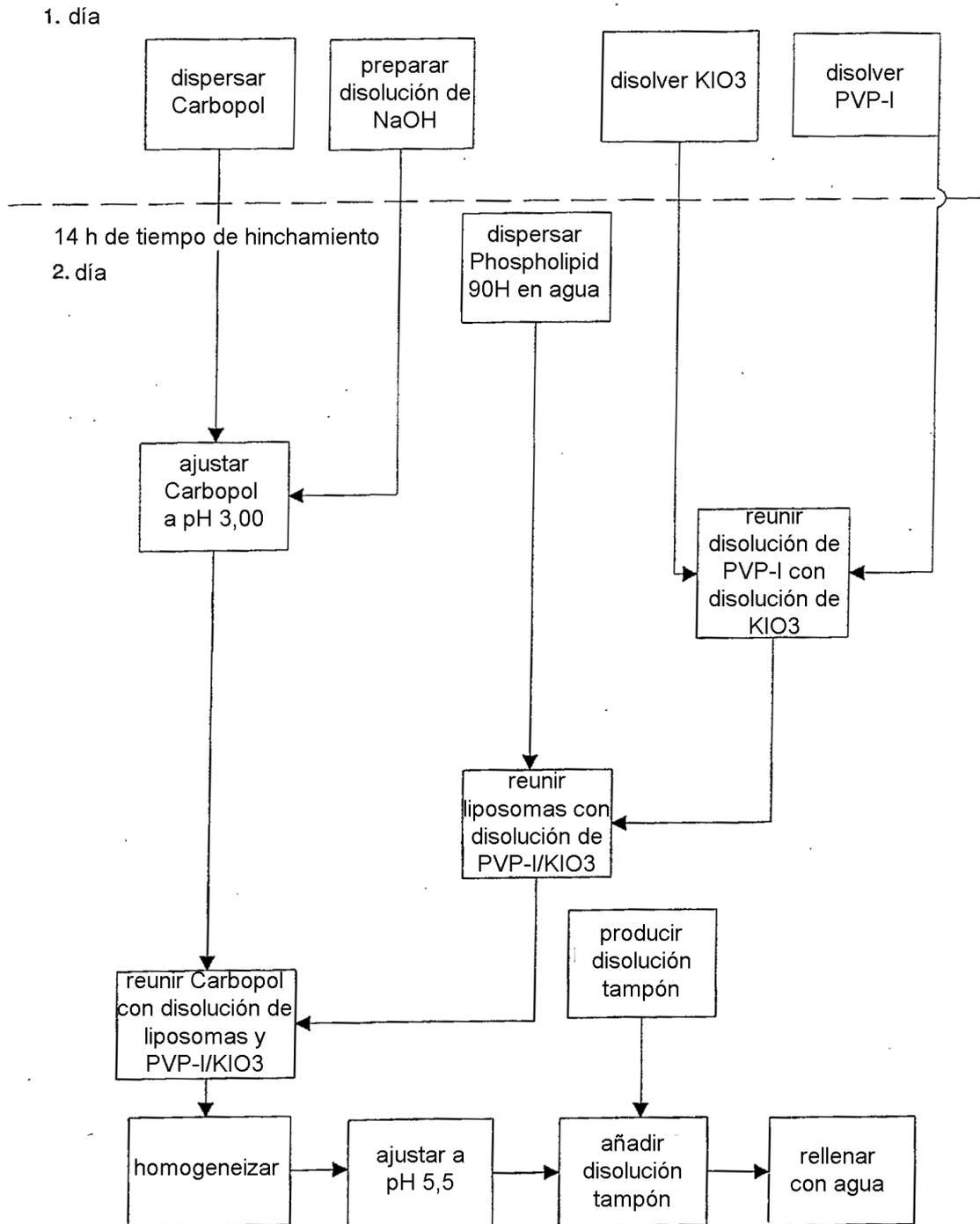


Fig. 1

Flujo del proceso de fabricación

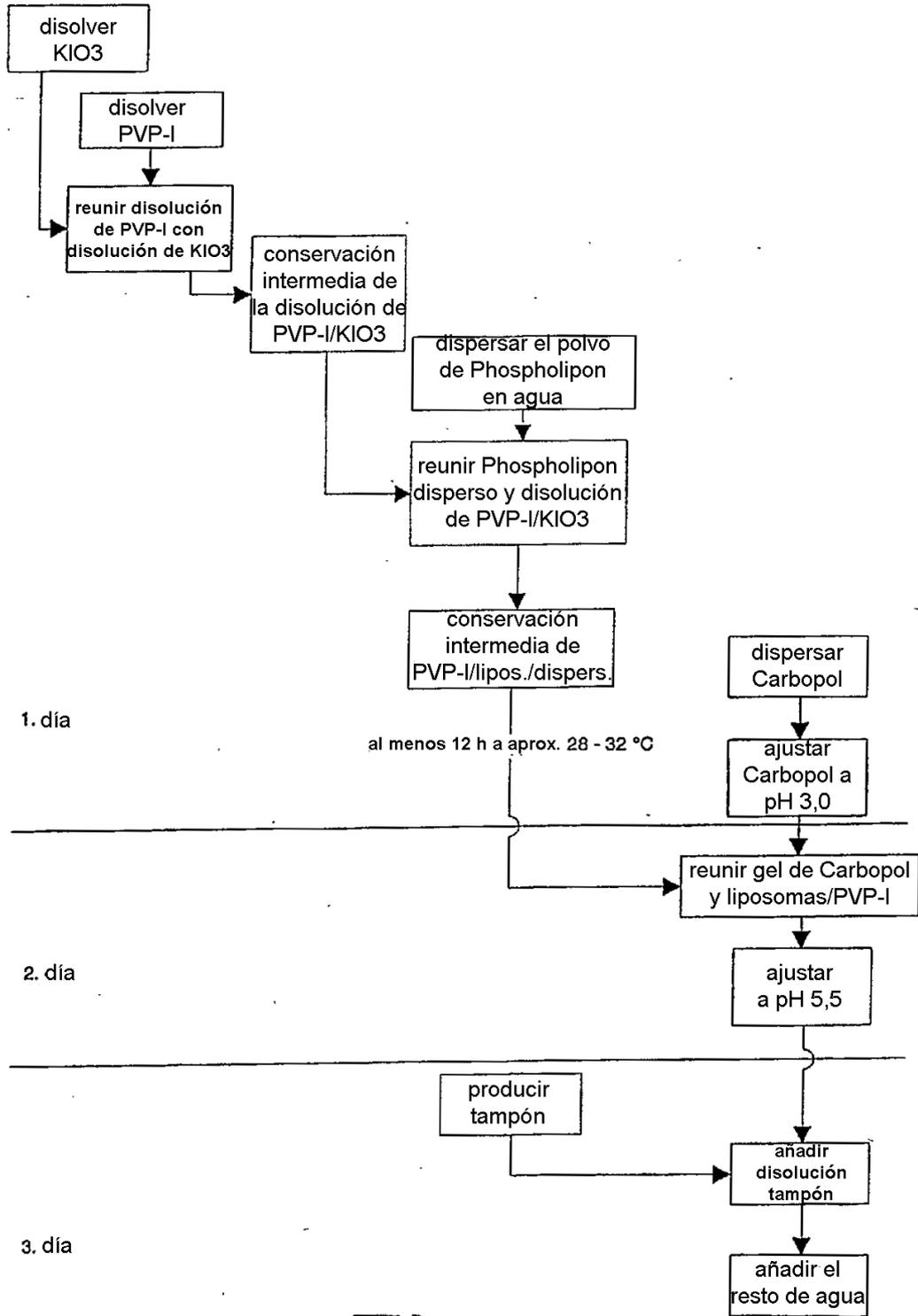
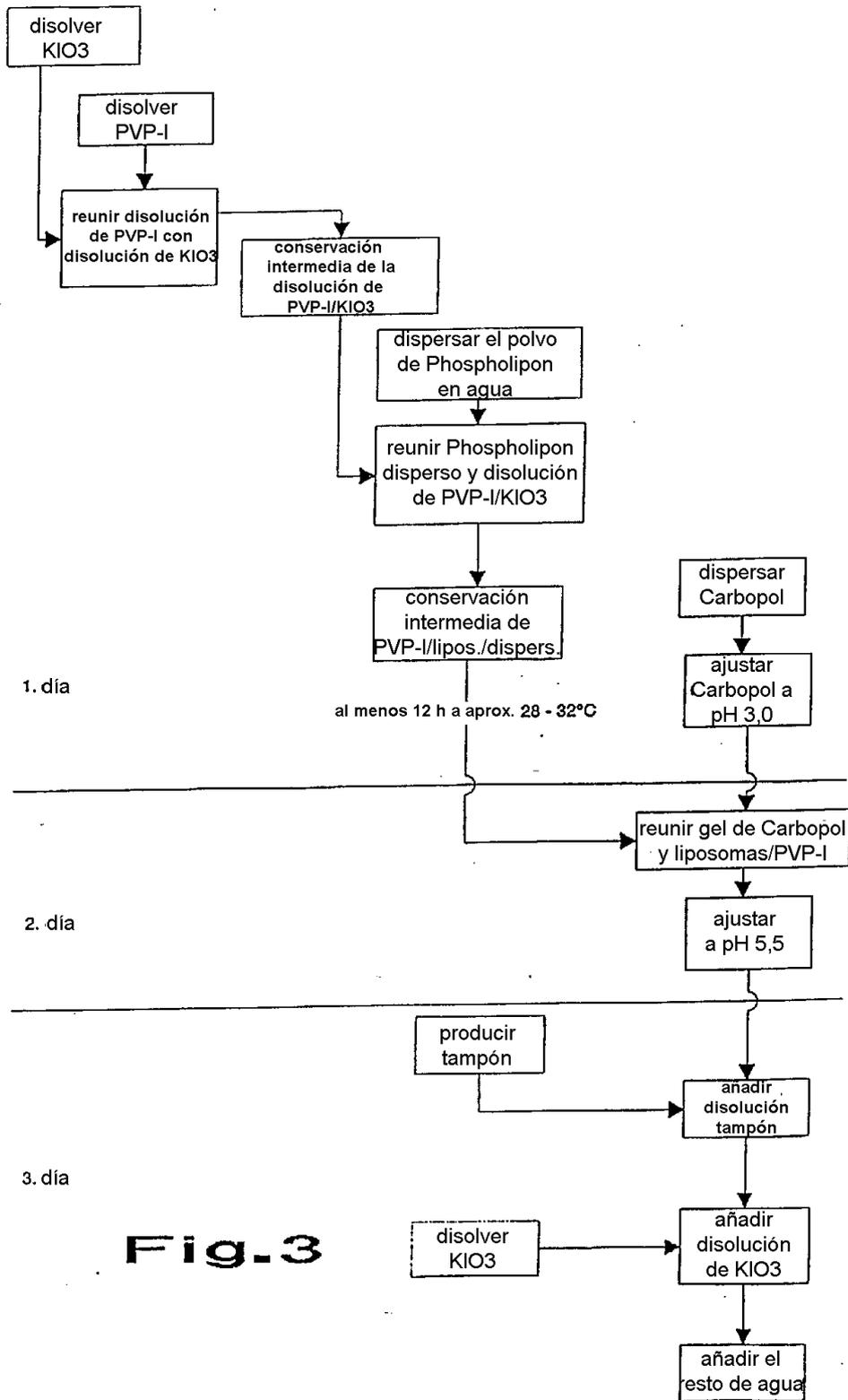


Fig.2

Flujo del proceso de fabricación



Flujo del proceso de fabricación

1. día

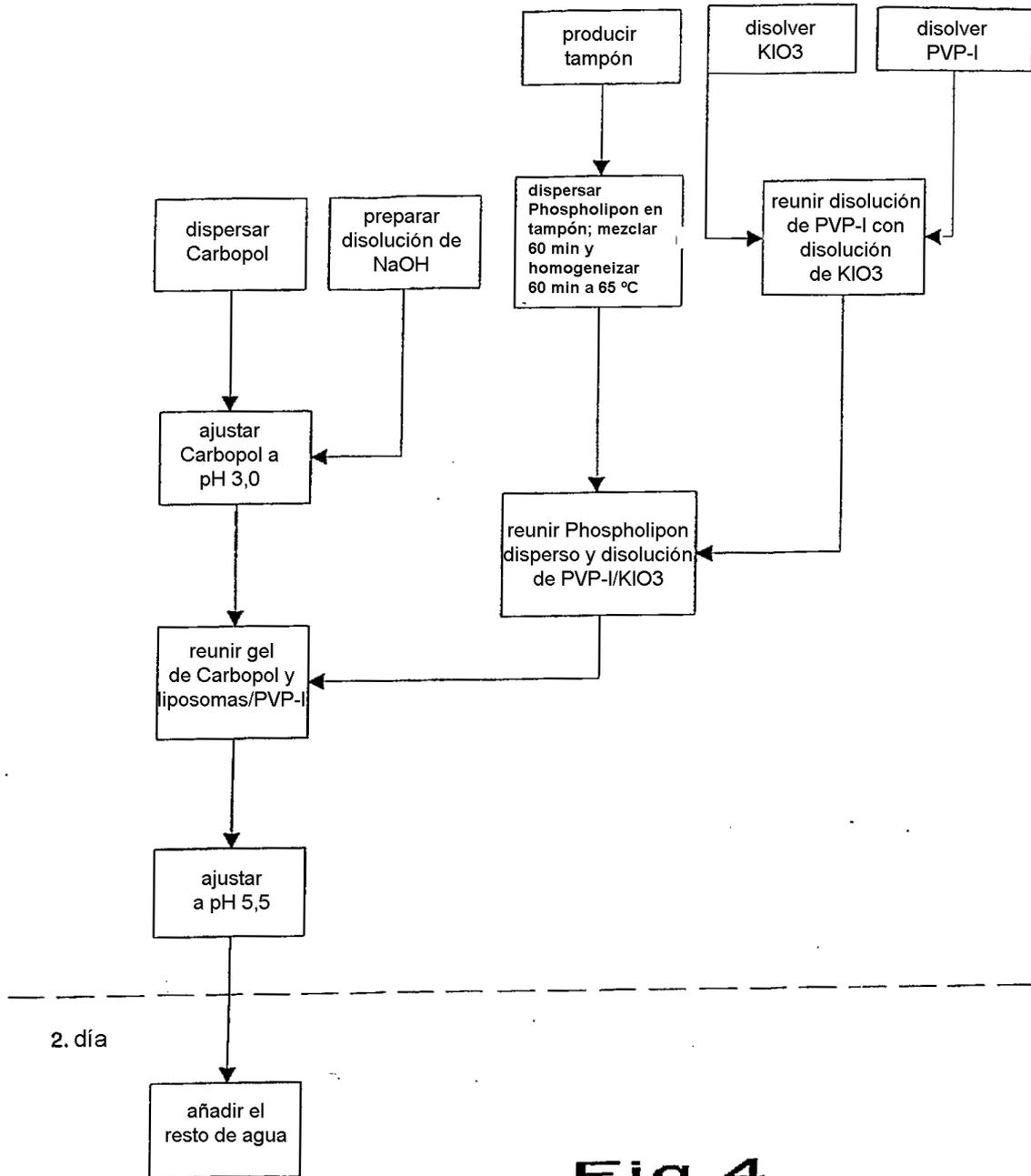


Fig.4

Flujo del proceso de fabricación

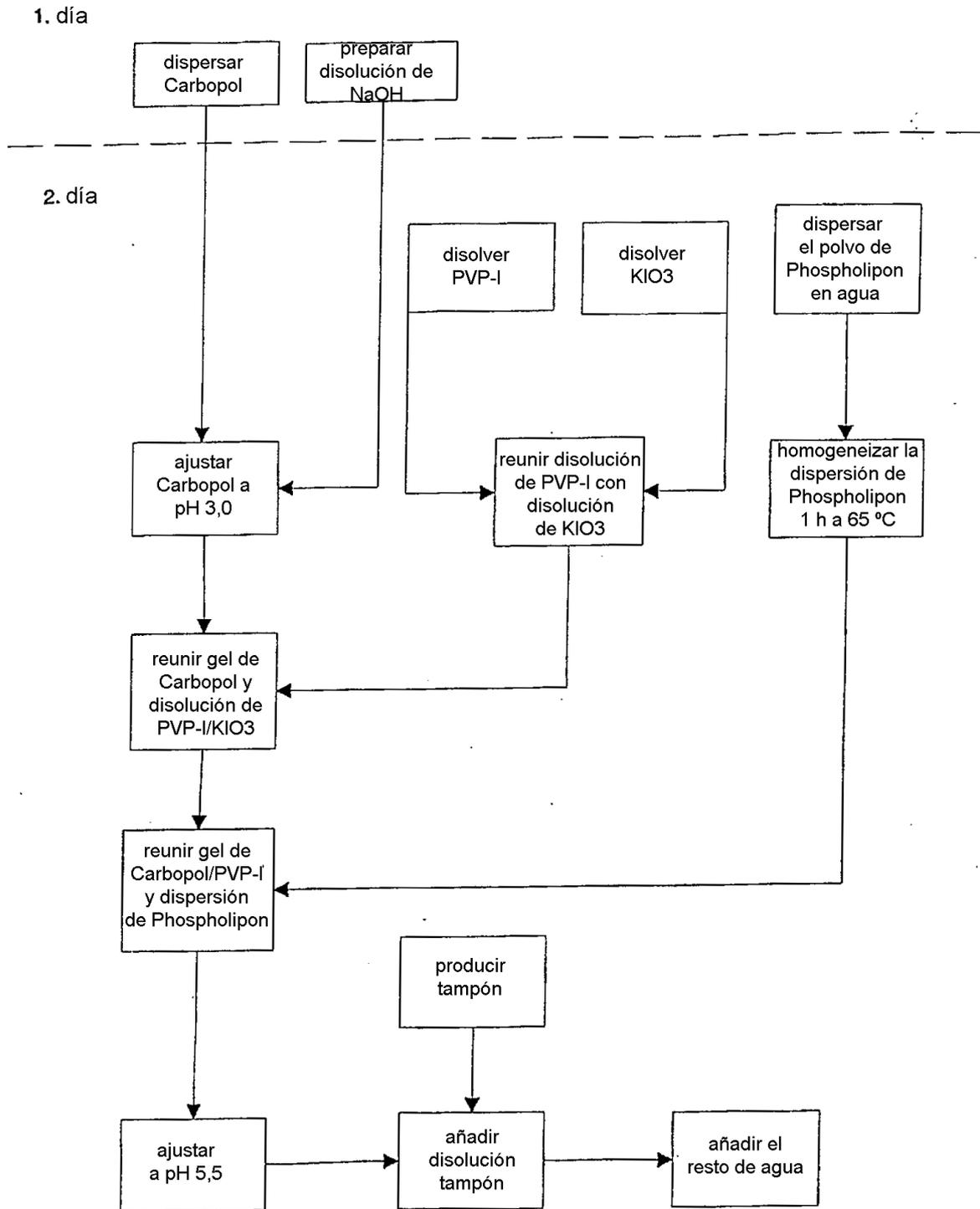
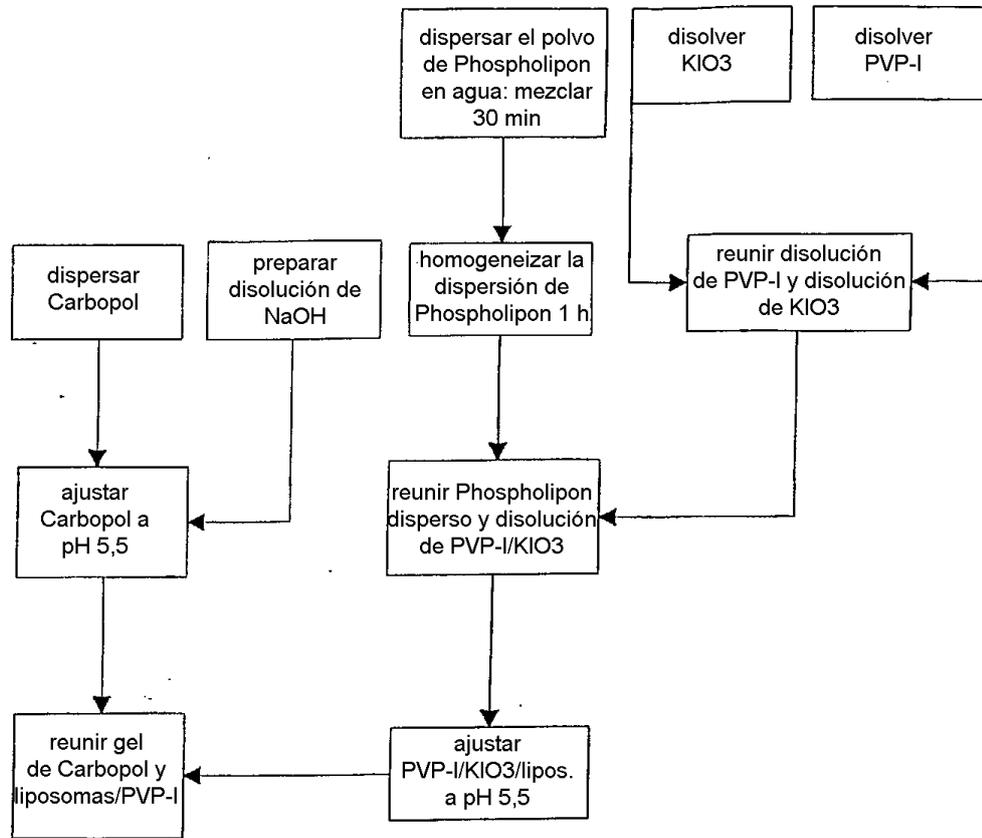


Fig.5

Flujo del proceso de fabricación

1. día



2. día

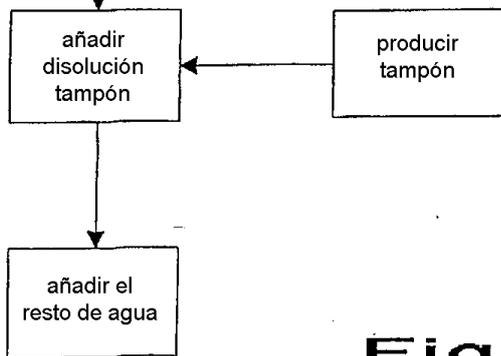
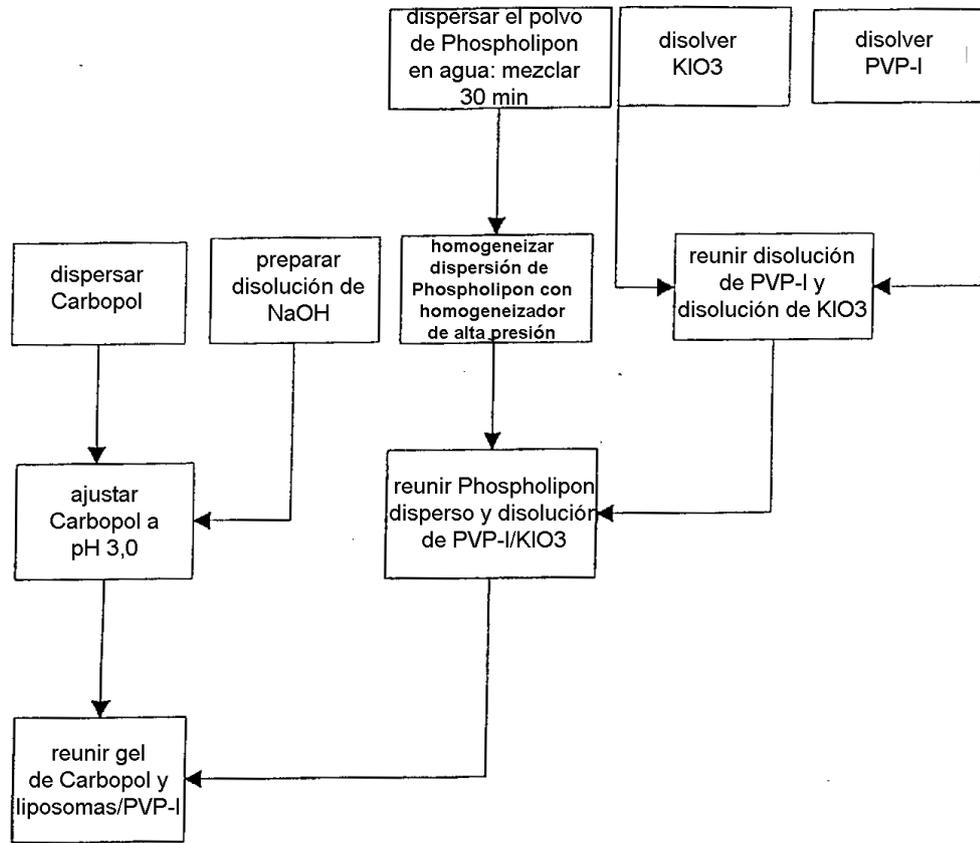


Fig.6

Flujo del proceso de fabricación

1. día



2. día

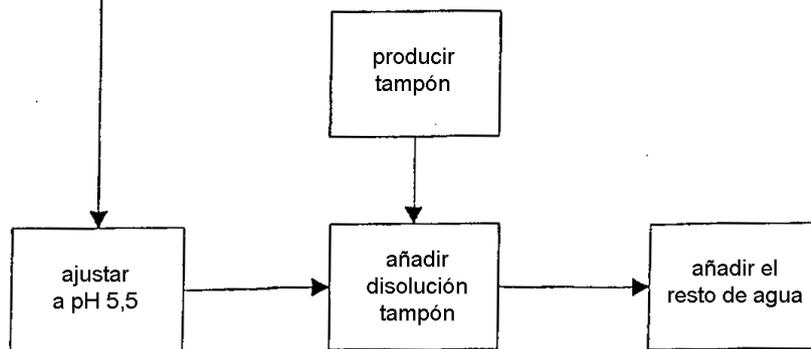


Fig-7

Flujo del proceso de fabricación

