

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 362**

51 Int. Cl.:

A61K 33/18 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 06731419 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1872788**

54 Título: **Agente externo para tratar heridas**

30 Prioridad:

08.04.2005 JP 2005112174

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

25.07.2013

73 Titular/es:

MIE UNIVERSITY (50.0%)
1577 Kurimamachiya-cho
Tsu-shi, Mie 514-0102 , JP y
MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

MIZUTANI, HITOSHI;
MIYAMOTO, YOSHIKI y
NISHIKAWA, ATSUSHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 415 362 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

Agente externo para tratar heridas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un fármaco para uso externo para el tratamiento de enfermedades que vienen acompañadas de lesiones cutáneas, como erosión, úlceras de decúbito, úlceras cutáneas y quemaduras.

Descripción de la técnica anterior

10 Con frecuencia el tejido cutáneo y las mucosas resultan dañados debido a diversas causas. Estas lesiones y úlceras del tejido cutáneo reciben generalmente el nombre de "heridas". Se incluyen, por ejemplo, erosión, cortes, abrasión, quemaduras, úlceras de decúbito y úlceras cutáneas. Estas heridas son dolorosas y puede producir infecciones. Además, se producen lesiones de tipo queloide y cuando se producen problemas en el proceso de curación de las primeras etapas. En particular, es posible que las úlceras de decúbito y las úlceras cutáneas se produzcan no solo en personas de edad avanzada, postradas en cama, sino también en personas con discapacidad, mala nutrición y con escasa capacidad de recuperación. Las úlceras de decúbito y cutáneas han supuesto un problema social porque persisten durante un periodo de tiempo prolongado.

15 La úlcera de decúbito representa una patología en la que la compresión de la piel inhibe el flujo sanguíneo local, lo que da como resultado la lesión del tejido cutáneo debido a un fallo circulatorio. La úlcera de decúbito leve es una llaga que se produce sobre la superficie de la piel, pero en la úlcera de decúbito grave, las úlceras cutáneas se forman en el tejido subcutáneo, el hueso y los ligamentos. La úlcera de decúbito grave es muy intratable y puede producir la muerte por infección bacteriana.

20 El desarrollo de diversos fármacos para el tratamiento de heridas para estimular la curación de las heridas, en particular los de uso externo, ha progresado recientemente. Como ejemplos se incluyen enzimas fibrinolíticas, tales como fibrinolisisina, desoxirribonucleasa, estreptoquinasa y estreptodornasa, agentes tisulares necróticos que contienen cloruro de lisozima, agentes antimicrobianos que contienen sulfato de gentamicina, plata de sulfadiazina, bacitracina y sulfato de fradiomicina, agentes incarnantes que contienen trafermina, bucladesina sódica, tretinoína tocoferilo (tocoretinato), aprostadilo alfadex, solcoserilo (extracto de sangre hemolisada de ganado vacuno joven) y alcloxa, preparaciones de yodo que contienen azúcar blando blanco, povidona yodada y yodo, y preparaciones que contienen bendazac, dimetilisopropilazuleno (guaiazuleno) y epinefrina como principios activos.

30 Especialmente, se sabe que el azúcar blando blanco presenta un efecto de cicatrización de heridas y la povidona yodada tiene actividad bactericida (debido al yodo). Los fármacos para el tratamiento de heridas para uso externo que consisten en una mezcla de azúcar blando blanco y povidona yodada se han usado para el tratamiento de heridas, como las úlceras de decúbito y cutáneas, como preparaciones que presentan efectos de curación de heridas y bactericidas. En la actualidad, en el mercado se dispone de fármacos combinados de azúcar blando blanco/povidona yodada con estabilidad farmacéutica y homogeneidad mejoradas y se usan ampliamente para el tratamiento de heridas, incluida la úlcera de decúbito, en la práctica clínica.

35 Para la práctica médica se suministran diversos fármacos para el tratamiento de heridas para uso externo, incluidos los fármacos combinados de azúcar blando blanco/povidona yodada y diversos materiales protectores de heridas, y los medios para el tratamiento de heridas están progresando. No obstante, la úlcera de decúbito y cutánea siguen siendo enfermedades intratables y la estimulación de la curación de la úlcera de decúbito se convertirá en un problema importante a medida que la sociedad envejece.

40 Los fármacos para uso externo dirigidos a la estimulación de la cicatrización de heridas generalmente contienen azúcar blando blanco a una concentración elevada para aumentar el efecto (documento de patente 1). No obstante, estos fármacos para uso externo no estimulan la cicatrización de heridas. Además, estos fármacos para uso externo inducen una reacción negativa como la cicatrización. Muchos de estos fármacos previos contienen bases solubles en agua, que priorizan la desecación y la limpieza de la superficie de la herida, pero no se considera la protección de la superficie de la herida. Además, las preparaciones de yodo descritas anteriormente se acumulan sobre la superficie de la herida y la piel circundante. El yodo residual es un riesgo de acontecimientos adversos, como tinción de la piel (denominadas quemaduras por yodo) e irritación por la propia preparación de yodo. Estos fármacos tienen otros muchos problemas, tales como contraindicaciones para pacientes con enfermedades específicas.

50 El documento EP-A-1 449 521 divulga el uso de liposomas con PVP-yodo para el tratamiento de la dermatitis atópica,

El documento JP 11 049 672 A se refiere a un apósito para el tratamiento de heridas que incluye, como principio activo, un alcohol glucídico.

55 El documento EP-A-0 185 490 se refiere a una crema antibacteriana, tópica que contiene un agente bacteriano y una base, teniendo la base un contenido del 20 al 50 % (p/p) de componentes hidratantes de hidrocarburos y

polioles.

El documento JP 10 001 443 A divulga una preparación para uso externo que se obtiene mezclando un 0,001-50 % en peso de desinfectante esterilizante para la exodermis, tal como yodo, una tintura de todo, yodoforma, ácido bórico, fenol, una solución de cresol saponificado, cloruro de benzalconio o mercurocromo con un 0,2-80 % en peso de vitamina E y/o un 0,5-80 % en peso de escualeno y, además, uno o más absorbefacientes percutáneos tales como N-acilsarconsina (Sal), un éster de ácido graso superior que es un producto de reacción de un ácido graso superior de 10-18 C con un alcohol de 1-20 C, un ácido dicarboxílico de 2-10 C (sal), un éster de ácido hidrocarboxílico que es un producto de reacción de ácido hidrocarboxílico de 3-6 C con el alcohol de 1-20 C y una monoetanolamida de ácido graso.

Por consiguiente, es muy necesario el desarrollo de un nuevo fármaco de baja toxicidad para uso externo que previene la cicatrización y reduce la acumulación de yodo sobre la superficie de la herida con una cicatrización suficientemente estimulante para el tratamiento de enfermedades intratables, como las úlceras de decúbito y cutáneas.

Documento de patente 1

Publicación de solicitud de patente N° 2000-38342

Divulgación de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo fármaco de baja toxicidad para uso externo para enfermedades intratables, tales como las úlceras de decúbito y cutáneas, que previene la cicatrización y reduce la acumulación de yodo sobre la superficie de la herida con una cicatrización suficientemente estimulante, en vista de los problemas anteriores.

Medios para resolver los problemas

La invención se describe en las reivindicaciones.

Efecto de la invención

Un fármaco para tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención previene la infección a través de la superficie de la herida por la acción bactericida y mantiene una humedad adecuada en la superficie de la herida evitando una desecación excesiva de la superficie de la herida. Posteriormente, el fármaco de la presente invención potencia el efecto de tratamiento de la herida, previene la cicatrización y reduce la acumulación de yodo sobre la superficie de la herida.

Descripción de las realizaciones preferidas

Como resultado de un estudio intenso, los autores de la invención encontraron que un fármaco para el tratamiento de heridas para uso externo compuesto de una combinación de yodo con efecto bactericida y bases oleosas con un efecto hidratante que no contiene sustancialmente azúcar blanco, que tiene un efecto de cicatrización de heridas, es útil para el tratamiento de enfermedades intratables tales como úlcera de decúbito y cutánea, y llevaron a cabo la presente invención.

Un fármaco para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención previene la infección a través de las superficies de las heridas mediante la acción bactericida suficiente del yodo y, al mismo tiempo, un efecto hidratante de bases oleosas permite el mantenimiento de una humedad adecuada de la superficie de la herida, que tiene como resultado la estimulación de la cicatrización, la prevención de la cicatrización y la reducción del yodo residual de la superficie de la herida. Asimismo, los autores de la invención descubrieron que la ausencia de azúcar blanco, que está contenido a una concentración elevada en la técnica actual para estimular la cicatrización de heridas, previene la excesiva desecación de las superficies de las heridas. Asimismo, descubrieron que el fármaco estimula la curación sin inducir la cicatrización. Por tanto, la ausencia sustancial de azúcar blanco es una característica del fármaco para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención. Esta característica evita los efectos negativos, tales como la reducción del efecto de curación debido a una desecación excesiva de las superficies de las heridas y la inducción de la cicatrización. El punto específico de la presente invención es que las preparaciones contienen bases oleosas, tales como vaselina e hidrocarburo gelatinizado, lo que permite mantener una humedad adecuada de las superficies de las heridas. Esto tiene como resultado la estimulación de la curación, la prevención de la cicatrización y la reducción del yodo residual sobre la superficie de la herida.

Durante un tiempo prolongado se ha usado yodo y sus preparaciones como desinfectantes y las bases oleosas, tales como la vaselina y el hidrocarburo gelatinizado, se usan ampliamente como agentes protectores de la piel y bases de diversas preparaciones y su seguridad se ha confirmado. No obstante, la combinación anterior no se ha aplicado como principio activo de los fármacos terapéuticos para enfermedades que vienen acompañadas de

lesiones cutáneas, tales como erosión, úlceras por decúbito, úlceras cutáneas y quemaduras. A continuación se describen con detalle realizaciones para llevar a cabo la presente invención para ejercer estos efectos.

Para la presente invención se puede usar cualquier base oleosa de uso habitual para pomadas, pero preferentemente se usa vaselina e hidrocarburo gelatinizado. También se pueden usar bases oleosas mezcladas con vaselina e hidrocarburo gelatinizado.

La "vaselina" usada para la presente invención puede ser vaselina blanca, amarilla e hidrófila. Preferentemente se usan "vaselina blanca" y "vaselina hidrófila". La "vaselina blanca" se prepara mediante decoloración y purificación de una mezcla de hidrocarburos petrolícos. Y los productos enumerados en la Farmacopea Japonesa se pueden usar como vaselina blanca. La "vaselina blanca", que generalmente está disponible, incluye "base de pomada de vaselina blanca de la farmacopea japonesa 500 g" de Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd. La "vaselina hidrófila" es una mezcla de vaselina blanca, cera de abeja blanca, alcohol estearílico y colesterol. Y los productos enumerados en la Farmacopea Japonesa se pueden usar como vaselina hidrófila. La "vaselina hidrófila", que generalmente está disponible, incluye "base de pomada de vaselina hidrófila de la farmacopea japonesa 500 g" de Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.

El "hidrocarburo gelatinizado" usado para la presente invención incluye una mezcla de parafina líquida y resina de polietileno. El "hidrocarburo gelatinizado", que generalmente está disponible, incluye 'Plastibase' (marca registrada) de Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

El contenido de las bases oleosas, tales como vaselina e hidrocarburo gelatinizado, en un fármaco para tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención tiene un 50-99 % en peso, preferentemente un 70-97 % en peso y, más preferentemente un 85-95 % en peso. El efecto hidratante no se ejerce suficientemente cuando el contenido es inferior al 50 % en peso y la preparación es difícil cuando el contenido es superior al 99 % en peso. Por tanto, estos contenidos son inadecuados.

El "yodo" usado en la presente invención se usa como complejos con polímero de 1-vinil-2-pirrolidona (povidona yodada) y tensioactivo. El contenido de "yodo" en un fármaco para tratamiento de heridas para uso externo es del 0,01-5 % en peso, preferentemente del 0,05-2 % en peso y, más preferentemente del 0,1-0,9 % en peso. El efecto bactericida no se ejerce suficientemente cuando el contenido es inferior al 0,01 % en peso. Las preparaciones de yodo se acumulan sobre la superficie de la herida y la piel circundante cuando el contenido es superior al 5 % en peso. Y el yodo residual puede exhibir efectos adversos, tales como pigmentación de la piel (las denominadas quemaduras por yodo) e irritación por las propias preparaciones de yodo. Por tanto, estos contenidos son inadecuados.

Como una característica de un fármaco para tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención, el fármaco no contiene sustancialmente azúcar blanco, que se considera que tiene acción de curación de heridas. Dichas composiciones evitan los efectos negativos: reducción del efecto de curación debido a una desecación excesiva de las superficies de las heridas y la inducción de la cicatrización. El azúcar blanco descrito en el presente documento incluye grupos glucídicos higroscópicos, tal como azúcar purificado, por ejemplo, el azúcar blanco y la sacarosa indicadas en la Farmacopea Japonesa. El grupo glucídico induce la cicatrización de la superficie de las heridas.

Los fármacos actuales para el tratamiento de heridas para uso externo contienen azúcar blanco a una concentración elevada (50 - 90 % en peso) y se ha considerado que el efecto de curación de heridas del azúcar blanco estimula la curación de las heridas. No obstante, estos fármacos no han exhibido suficientemente el efecto esperado pero sí induce cicatrización. Los autores de la invención han descubierto que los efectos negativos anteriores debido a la desecación excesiva de las superficies de las heridas pueden prevenirse no conteniendo sustancialmente sacarosa a una concentración elevada y, después, desarrollaron un fármaco para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención caracterizado porque no contiene sustancialmente azúcar blanco. La expresión "que no contiene sustancialmente azúcar blanco" significa que no contiene azúcar blanco o que contiene azúcar blanco a un nivel que no ejerce actividades farmacológicas, tales como la curación de heridas. El nivel que no ejerce actividades farmacológicas puede ser cualquier contenido inferior a la cantidad mínima combinada necesaria para ejercer las actividades farmacológicas del azúcar blanco, pero se prefiere que sea inferior al 20 % en peso.

Como principios esenciales, un fármaco para tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención contiene una preparación de base oleosa y de yodo descrita anteriormente y sustancialmente nada de azúcar blanco. El fármaco previene la infección a través de las superficies de las heridas debido a un efecto bactericida suficiente del yodo en su interior y permite mantener una humedad adecuada de las superficies de las heridas debido a los efectos hidratantes de las bases oleosas en su interior. Como resultado, se puede potenciar el efecto del tratamiento de heridas. Además, el fármaco potencia la curación de heridas, previene la cicatrización y reduce la acumulación de yodo sobre las superficies de las heridas manteniendo la humedad de las superficies de las heridas. Al mismo tiempo, el fármaco no presenta efectos negativos, tales como retraso en la curación e inducción de la cicatrización, dado que no contiene sustancialmente azúcar blanco que pueda producir una desecación excesiva de las superficies de las heridas.

- Un fármaco para el tratamiento de heridas de la presente invención se puede formular en formas de dosificación conocidas para uso externo usando los principios activos anteriores y vehículos farmacológicos farmacológicamente aceptables. Las formas de dosificación son, preferentemente, una pasta, una pomada, una crema, un líquido, un gel, un adhesivo, una cataplasma y un parche cutáneo. Un fármaco para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención se puede preparar y fabricar como corresponde a las formas de dosificación anteriores en las que los componentes de yodo anteriores se mezclan y homogeneizan mediante el procedimiento estándar usando técnicas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, el fármaco se prepara añadiendo lentamente varias bases y componentes específicos a la povidona yodada y vaselina blanca, amasándolos y homogeneizándolos.
- Además de los principios activos anteriores, como ejemplos de los componentes base usados en el fármaco de la presente invención se incluyen los siguientes componentes.
- En cuanto a lípidos, se usan, por ejemplo, triglicéridos de cadena media, aceite sintético, tal como grasa endurecida, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, aceite de soja, aceite de colza, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de salvado de arroz, aceite de sésamo, aceite de camelia, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y aceite de coco, aceites animales, tales como manteca y sebo, y aceites solidificados de estos. En cuanto a ceras, se usan, por ejemplo, ceras naturales, tales como lanolina, cera de abeja amarilla, cera de carnauba y esperma de ballena y ceras minerales, tales como cera de lignito, y cera sintética. En cuanto a hidrocarburos, se usan, por ejemplo, parafina, parafina líquida, cera microcristalina, escualeno, polvo de polietileno e hidrocarburo gelatinizado.
- En cuanto al ácido graso superior se usan, por ejemplo, ácido esteárico, ácido behénico, ácido palmítico y ácido oleico. En cuanto al alcohol superior se usan, por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol oleílico y colesterol. Para el alcohol polihídrico se usa, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina y 1,3-butilenglicol.
- En cuanto a macromoléculas sintéticas y naturales se usan, por ejemplo, carragenina, almidón, dextrina, polímero de dextrina (cadexómero), polioxi-etileno, polioxipropilenglicol (poloxámero), tragacanto, goma arábiga, goma algarrobbilla, pectina, gelatina, goma xantana, pululano, alginato, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilato, alcohol polivinílico polivinilpirrolidona y polímero de carboxivinilo.
- En cuanto a tensioactivos se usan, por ejemplo, sulfato de alquilo, polioxietilén alquiléter fosfato, ésteres de glicerina de ácidos grasos, ésteres de poliglicerina de ácidos grasos, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, ésteres de polioxietilén sorbitán de ácidos grasos, aceite de ricino solidificado con polioxietileno, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, polioxietilén polioxipropilenglicol, polioxietilénalquiléter y ésteres de sacarosa de ácidos grasos.
- En cuando a alcoholes inferiores se usan, por ejemplo, etanol y alcohol isopropílico. En cuando a cetonas se usan, por ejemplo, acetona y metiletilcetona. En cuanto a polvos se usan, por ejemplo, caolin, talco, óxido de cinc, óxido de titanio, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro y almidón. En cuanto a derivados de celulosa se usan, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En cuanto a sales inorgánicas se usan, por ejemplo, yoduro potásico, yoduro sódico, sulfato sódico, hidrogeno carbonato sódico, cloruro sódico, nitrato cálcico, nitrato potásico, nitrato sódico, sulfato de aluminio, polifosfato sódico, cloruro amónico, sulfato férrico, fosfato sódico, sulfato de magnesio, tiosulfato sódico, sesquicarbonato sódico, sulfato sódico, bórax, óxido cálcico, carbonato de magnesio y cloruro potásico.
- La relación entre cada forma de dosificación y los aditivos se describe más concretamente a continuación. En cuanto a pastas, el fármaco puede usarse como pasta oleosa. En cuanto a la base de la pasta se usan, por ejemplo, lípidos, ceras e hidrocarburos. En cuanto a pomadas, se usan, como base, por ejemplo, lípidos, alcoholes polihídricos e hidrocarburos. En cuanto a cremas, se usan, como base, por ejemplo, tensioactivos, alcoholes superiores, ácidos grasos superiores, hidrocarburos, alcoholes polihídricos y agua (agua purificada). En cuanto a líquidos y geles, se usan, como base, agua (agua purificada), alcoholes inferiores, cetonas, lípidos, alcoholes polihídricos, tensioactivos, hidrocarburos y macromoléculas sintéticas y naturales.
- Además, como ajustadores del pH se pueden usar hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido sódico, según sea necesario en el fármaco de la presente invención. Los antisépticos/conservantes también se pueden combinar, por ejemplo, benzoatos de metales alcalinos, tales como benzoato sódico, ésteres de p-hidroxibenzoato y ácido sórbico. Además, según sea necesario, se pueden usar antioxidantes, por ejemplo, tocoferol, dibutil hidroxitolueno y butil hidroxianisol.
- El fármaco para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención preparado anteriormente se formula como una emulsión W/O (agua en aceite). El fármaco para aplicación sobre la piel de la presente invención puede aplicarse directamente en las zonas afectadas. Además, en las zonas afectadas pueden aplicarse, por ejemplo, adhesivos, como cataplasmas y apósitos preparados extendiendo el fármaco sobre láminas de plástico, elásticas y no tejidas.
- El fármaco para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención preparado anteriormente es seguro para la piel y su uso es cómodo. Asimismo, el clínicamente superior y extremadamente eficaz en la estimulación de la curación de heridas. Por tanto, el fármaco presenta un efecto suficiente sobre la curación de heridas: erosión, corte, abrasión, quemadura, úlcera de decúbito y úlcera cutánea.

Ejemplos

La invención, aunque no se limita a los ejemplos, se explica con los mismos. Si no se especifica lo contrario, las cantidades combinadas se presentan como % en peso.

[Ejemplo 1] Efecto sobre el proceso de curación de heridas en ratas

5 Usando la siguiente fórmula y procedimiento, se preparó un fármaco de aplicación cutánea (pomada) para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención. Los fármacos usados para el ejemplo de fórmula se muestran en 1) y 2).

10 1) Vaselina hidrófila incluida en la Farmacopea Japonesa (Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.) La preparación contenía 8 g de cera de abeja blanca, 3 g de alcohol estearílico, 3 g de colesterol, una cantidad adecuada de vaselina blanca y dibutil hidroxitolueno como aditivo por 100 g de la vaselina hidrófila anterior. Esta preparación se usa como una base de pomada y como protector cutáneo.

2) Povidona yodada (Sigma Co.)

3) Polietilenglicol 400 (Wako Pure Chemical Industries Ltd.)

15 (Fórmula 1 (100 g))
 Vaselina hidrófila: 90,0 g
 Povidona yodada: 3,0 g
 Polietilenglicol 400: 3,5 g
 Agua purificada: 3,5 g

20 (Fármaco control)
 Fórmula de U-PASTA KOWA (100 g)
 Sacarosa: 70,0 g
 Povidona yodada: 3,0 g
 Otros aditivos, tales como macrogol:
 (Procedimiento de producción)

25 Las sustancias se mezclaron a la proporción anterior y se amasaron hasta obtener un estado semisólido.

<Estimulación de la curación de heridas en ratas>

[Procedimientos experimentales]

30 Se usaron ratas S1c:SD (macho, 6 semanas de vida). Con anestesia usando fenobarbital, las ratas se sujetaron en una posición clinostática. La piel dorsal se estiró ligeramente y se puncionó usando un punzón para piel (diámetro: 1,8 cm). Mediante este procedimiento se realizaron heridas imperfectas simétricas de espesor completo. De forma individual se aplicó la fórmula 1 y un fármaco comercial para el tratamiento de las úlceras de decúbito que contenía povidona yodada al 3% y azúcar blando blanco al 70% , U-PASTA KOWA (Kowa Co., Ltd.), una vez al día a 150 mg, en las heridas durante 7 días.

En un grupo control se realizaron heridas y sobre las mismas se aplicó un tratamiento simulado durante 7 días.

35 Tres veces a la semana se tomaron fotografías de la región dorsal con una cámara digital y las áreas de las heridas se midieron usando un programa informático de análisis de formación de imágenes, NIH Image (the National Institutes of Health of the U.S.A.).

El área herida se presentó como la media de las áreas de las heridas de la derecha y de la izquierda de cada rata y se presentó la media y la desviación típica de 5 ratas.

40 La piel dorsal, incluidas las superficies de las heridas, se extirpó tras la aplicación durante 7 días en cada grupo y se fijó en solución de formalina tamponada neutra al 10 %. Se prepararon secciones de parafina, se tiñeron con hematoxilina-eosina y se observaron, incluyendo observación patológica.

[Resultados]

45 Basándose en la Tabla 1<Reducción del área herida e índice de curación> que se muestra a continuación, el área herida se redujo y el índice de curación fue de aproximadamente el 64 % en el grupo de tratamiento con la Fórmula 1. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con U-PASTA y con control sin tratar.

El aspecto del proceso de curación de la herida se muestra en la Fig. 1.

50 En los grupos de tratamiento con control (Fig. 1-a) y con U-PASA (Fig. 1-b) se formaron costras muy gruesas. Se observaron cicatrices sobre la superficie de la herida y suciedad de color marrón por el yodo residual alrededor de la herida en un lateral en el grupo de tratamiento con U-PASTA.

En el grupo de tratamiento con la Fórmula 1 (Fig. 1-c), no se formó costra gruesa ni suciedad de color marrón alrededor de la herida, mostrando una curación "limpia" de la superficie de la herida.

Los resultados de la tinción con hematoxilina-eosina de los tejidos cutáneos heridos se muestran en la Fig. 2.

5 Se observó granulación en las heridas de todas las ratas de todos los grupos. Especialmente, en el grupo de tratamiento con la Fórmula 1, se observó regeneración epidérmica en el margen de la herida (Fig. 2-b).

En algunas ratas del grupo de tratamiento con U-PASTA, se acumulan agregados de fibrina y células muertas en los rasgos de las primeras etapas del periodo de granulación y parcialmente se observaron los rasgos y marcada neovascularización subcutánea. (Fig. 2-c).

10 El azúcar blando blanco incluido en U-PASTA puede haber absorbido el exudado que contiene citocinas y factores de crecimiento, lo que reduce la migración y proliferación de fibroblastos y retrasa la granulación.

[Tabla 1]

Grupo experimental	Área de la herida (cm ²)		Índice de curación (%)
	Día 0	Día 7	
Grupo control (sin tratar)	2,49 ± 0,33	1,23 ± 0,22	49,5 ± 14,9
Grupo de tratamiento con la Fórmula 1	2,17 ± 0,10	0,79 ± 0,18	63,6 ± 7,5
Grupo de tratamiento con U-PASTA	2,00 ± 0,29	0,97 ± 0,27	52,1 ± 8,4

El área de la herida se midió en 5 ratas de cada grupo y se presentó como la media ± desviación típica. El índice de curación se calculó mediante la siguiente ecuación (Ecuación 1).

15 **[Ecuación 1]**

$$\text{Índice de curación (\%)} = 100 \times \{1 - (\text{área de la herida tras aplicar durante 7 días} / \text{área de la herida el día 0 de la aplicación})\}$$

[Ejemplo 2] Efecto sobre el proceso de la curación de heridas en ratones

20 Usando la siguiente fórmula y procedimiento se preparó un fármaco de aplicación cutánea (crema) para el tratamiento de heridas para uso externo de la presente invención.

[Ejemplo de fórmula]

A continuación se muestran los fármacos usados para el ejemplo de fórmula.

- Vaselina blanca (Nacalai Tesque Inc.)
- Gel Isodine (Meiji Seika Kaisha Ltd.)
- 25 - Un desinfectante comercial para la desinfección de superficies de heridas y quemaduras cutáneas que contiene 100 mg de povidona yodada y macrogol 4000, macrogol 6000 y macrogol 400 por 1 g.

(Fórmula 2 (100 g))

- Vaselina blanca: 90,0 g
- Gel Isodine: 10,0 g
- 30 (Procedimiento de producción)

El gel isodine y la vaselina blanca se mezclaron en la proporción anterior y se amasaron hasta obtener un estado semisólido.

<Estimulación de la curación de heridas en ratones>

[Procedimientos]

35 Se usaron ratones Slc:ICR (macho, 6 semanas de vida). Con anestesia usando fenobarbital, se rasuró la región dorsal y se punzó la piel usando un punzón para biopsias desechable (diámetro: 5 mm, Kai Industries Co., Ltd.) para realizar heridas imperfectas de espesor completo.

Se aplicó una cantidad adecuada de la Fórmula 2 durante 7 días.

En un grupo de control, se realizaron las heridas y sobre las mismas se aplicó un tratamiento simulado durante 7 días.

5 Tres veces a la semana se tomaron fotografías de la región dorsal con una cámara digital y las áreas de las heridas se midieron usando un programa informático de análisis de formación de imágenes, NIH Image (the National Institutes of Health of the U.S.A.).

El área de la herida se presentó como la media y la desviación típica de 5 ratones.

10 La piel dorsal, incluidas las superficies de las heridas, se extirpó tras la aplicación durante 8 días en cada grupo y se fijó en solución de formalina tamponada neutra al 10 %. Se prepararon secciones de parafina, se tiñeron con hematoxilina-eosina y se observaron, incluyendo observación patológica.

[Resultados]

15 En base a la Tabla 2 <Reducción del área de la herida e índice de curación> mostrada a continuación y la Fig. 3, el área de la herida se redujo en los grupos de tratamiento tanto con control como con la Fórmula 2, pero el índice de curación en el grupo de tratamiento con la Fórmula 2 fue de aproximadamente el 88 %, lo que muestra una curación más rápida que la del grupo control.

Como se muestra en la Fig. 4, se observó granulación en todos los ratones en los grupos de tratamiento tanto con control como con la Fórmula 2, pero no se observó ninguna nueva reacción inflamatoria, lo que sugiere que el tejido dañado estaba en fase de reparación (curación).

20 Se observó regeneración epidérmica en todos los ratones en el grupo tratado con la Fórmula 2, pero solo en 2 de los 5 ratones en el grupo control.

[Tabla 2]

Grupo experimental	Área de la herida (cm ²)		Índice de curación (%)
	Día 0	Día 7	
Grupo control (sin tratar)	1,55 ± 0,44	0,30 ± 0,09	79,1 ± 9,5
Grupo de tratamiento con la fórmula 2	1,59 ± 0,39	0,18 ± 0,12	88,4 ± 7,4

El área de la herida se midió en 5 ratones de cada grupo y se presentó como la media ± desviación típica. El índice de curación se calculó mediante la siguiente ecuación (Ecuación 2).

25 **[Ecuación 2]**

$$\text{Índice de curación (\%)} = 100 \times \{1 - (\text{área de la herida tras aplicar durante 7 días} / \text{área de la herida el día 0 de la aplicación})\}$$

30 La Fig. 1a-c son fotografías que muestran el efecto terapéutico de un fármaco de la presente invención sobre la superficie de la herida de las ratas.

La Fig. 2 son fotografías de los tejidos heridos de rata teñidos con hematoxilina-eosina que muestran el efecto terapéutico de un fármaco de la presente invención.

La Fig. 3 muestra el efecto terapéutico de un fármaco de la presente invención presentado como el área de la herida en los ratones.

35 La Fig. 4 son fotografías de los tejidos heridos de ratón teñidos con hematoxilina-eosina que muestran el efecto terapéutico de un fármaco de la presente invención.

REIVINDICACIONES

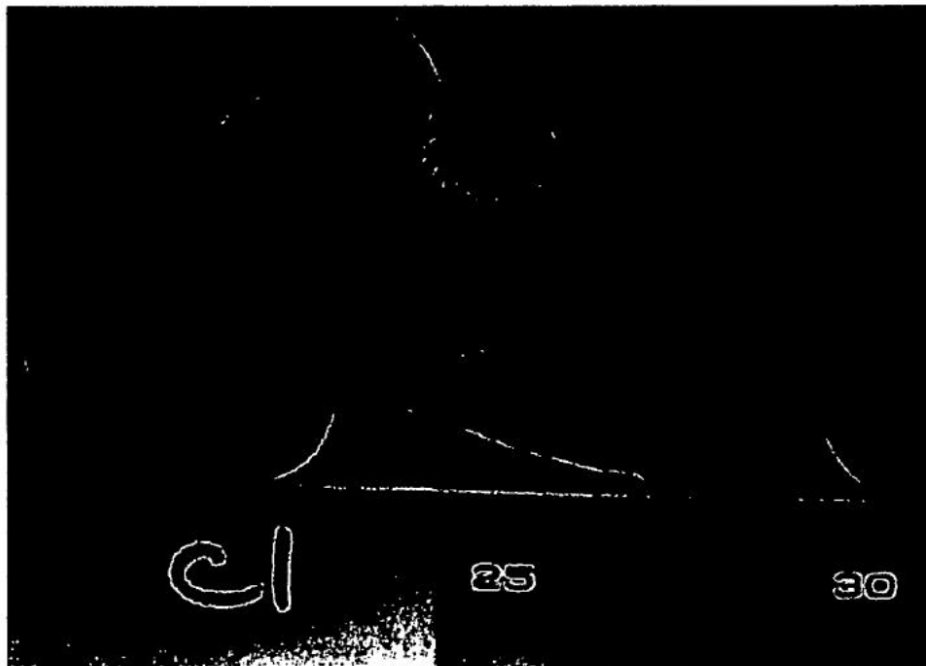
- 5 1. Un fármaco para el tratamiento de heridas para uso tópico, que comprende una base oleosa seleccionada del grupo que consiste en vaselina e hidrocarburo gelatinizado a un índice de 50-99 % en peso y yodo en forma de povidona yodada y que no contiene sustancialmente azúcar blanco, que se formula como una emulsión de agua/aceite.
2. Un fármaco para el tratamiento de heridas para uso tópico, que comprende una base oleosa seleccionada del grupo que consiste en vaselina e hidrocarburo gelatinizado a un índice de 50-99 % en peso y yodo en forma de povidona yodada y que no contiene azúcar blanco, que se formula como una emulsión de agua/aceite.
- 10 3. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la base oleosa es vaselina seleccionada del grupo que consiste en vaselina blanca y vaselina hidrófila.
4. El fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el contenido de dicho yodo es del 0,01-5 % en peso.
- 15 5. El fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la forma de dosificación de dicho fármaco se selecciona de una pasta, una pomada, una crema, un líquido, un gel, un adhesivo, una cataplasma y un parche cutáneo.
6. El fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en el que dicha herida se selecciona del grupo que consiste en una erosión, un corte, una abrasión, una quemadura, una úlcera de decúbito y una úlcera cutánea.

[FIG. 1-a]

Grupo control (Día 0)



Grupo control (Día 7)



[FIG. 1·b]

Grupo de tratamiento con U-PASTA (Día 0)

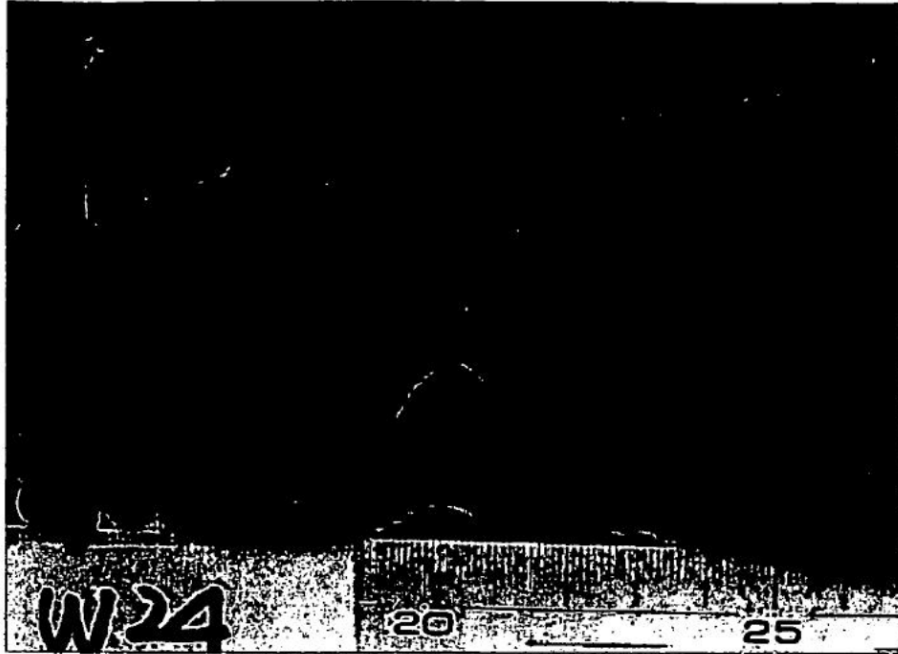


Grupo de tratamiento con U-PASTA (Día 7)

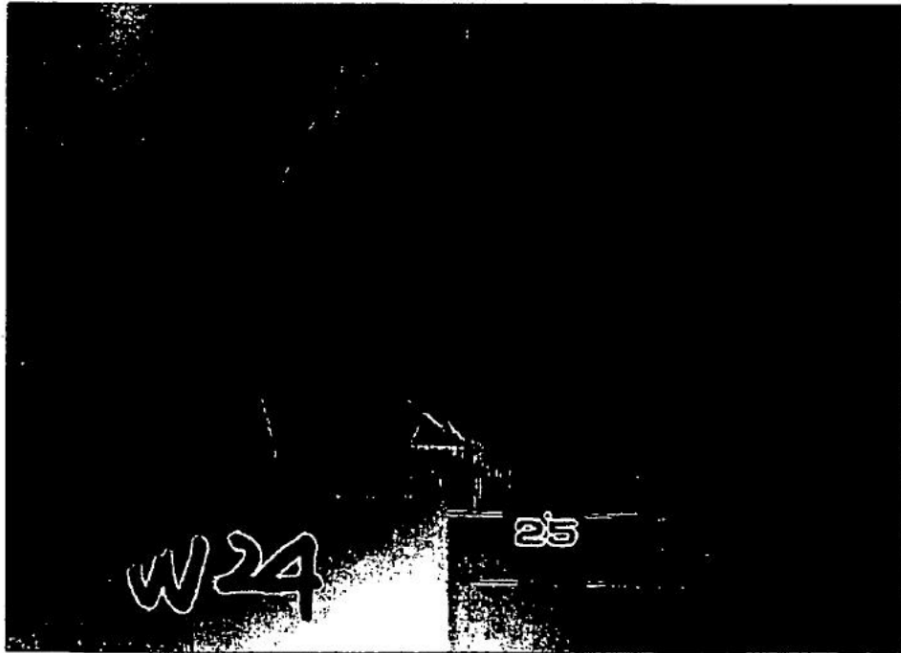


[FIG. 1-c]

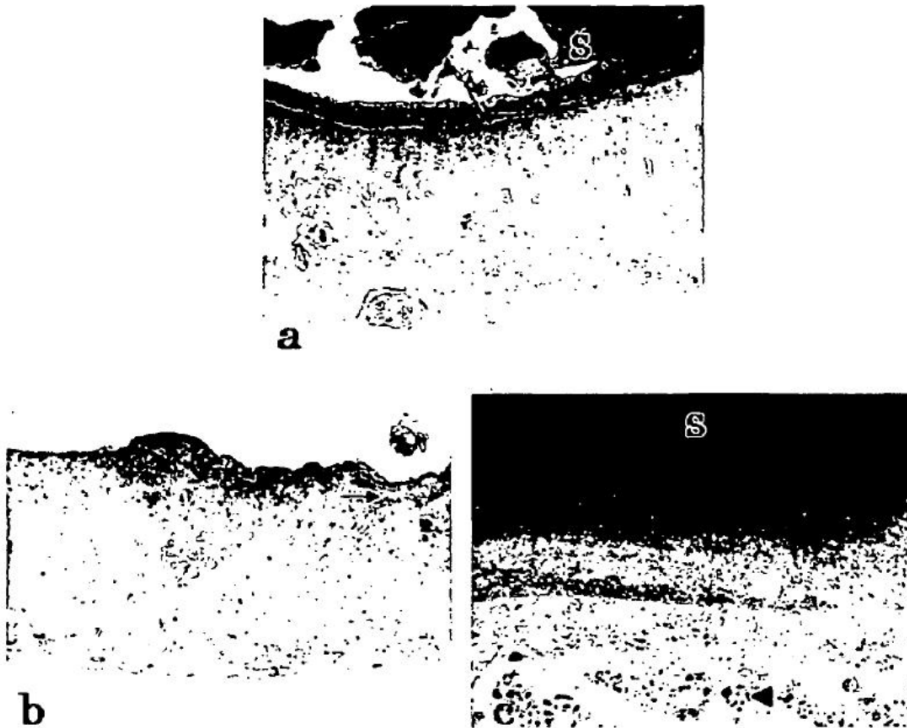
Grupo de tratamiento con la Fórmula 1 (Día 0)



Grupo de tratamiento con la Fórmula 1 (Día 7)



[FIG. 2]

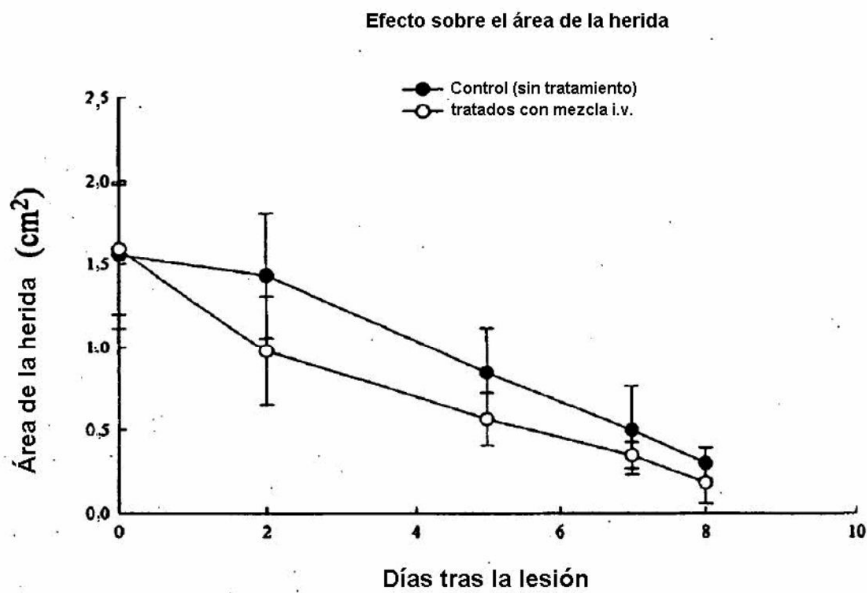


Grupo control (a), grupo de tratamiento con la Fórmula 1 (b), grupo de tratamiento con U-PASTA (c)

S: costra → : regeneración epidérmica , ▲ : neovascularización

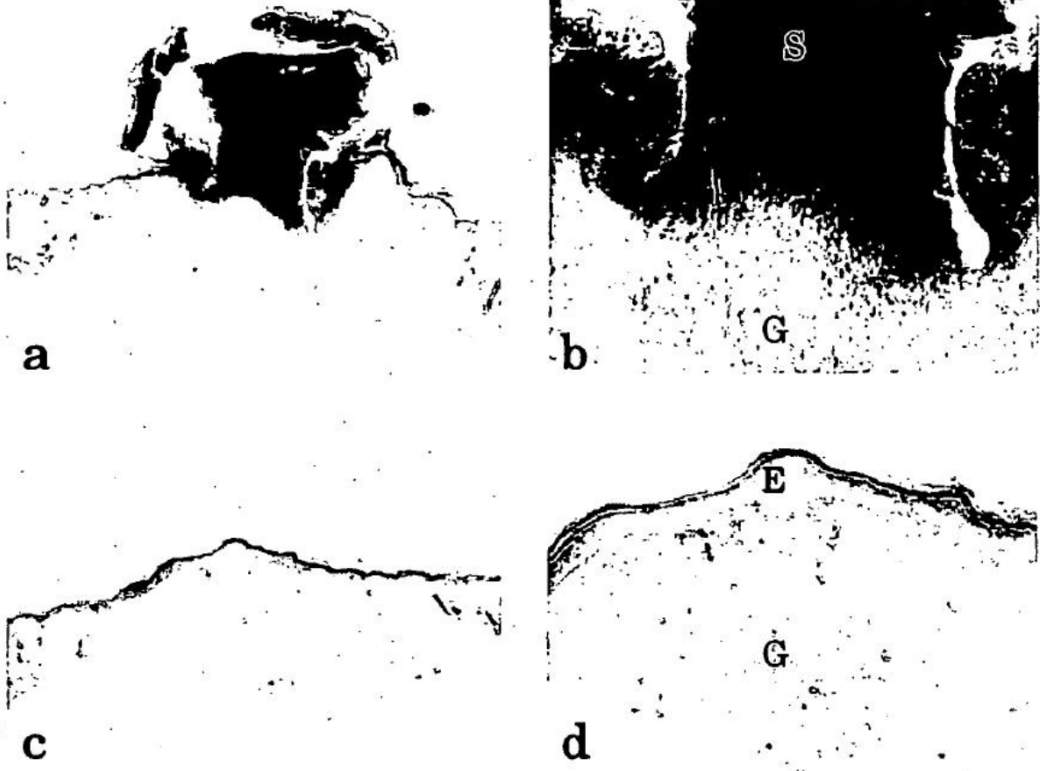
(Aumento x 9,2)

[FIG. 3]



Transición de formación de imágenes del área de la herida, analizada con fotografías realizadas con una cámara digital

[FIG.4]



Grupo control (a,b), grupo de tratamiento con la Fórmula 2 (c,d)
C: costra, G: granulaci3n, E: epidermis
(a,c: aumento por 6,6, b,d: aumento por 19,5)