

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 269**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2004 E 04743442 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1656120**

54 Título: **Composiciones que comprenden componentes recubiertos con una capa impermeable al líquido pero permeable al gas, uso de las mismas para el tratamiento cutáneo y otras enfermedades de la glándula exocrina**

30 Prioridad:

19.07.2003 GB 0316940

20.11.2003 GB 0327006

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

27.03.2013

73 Titular/es:

**WARD, WARREN (100.0%)
MINDALE, FFORD HANDRE, PRESTATYN
GWYNEDD LL19 8PG, GB**

72 Inventor/es:

WARD, WARREN

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 399 269 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

5 Composiciones que comprenden componentes recubiertos con una capa impermeable al líquido pero permeable al gas, uso de las mismas para el tratamiento cutáneo y otras enfermedades de la glándula exocrina

10 La presente invención se relaciona con el tratamiento de afecciones médicas y particularmente afecciones médicas al menos parcialmente caracterizadas por la obstrucción u otro mal funcionamiento de las glándulas exocrinas, particularmente los conductos de las glándulas exocrinas, y especialmente los conductos de las glándulas sudoríparas.

15 Las personas en las sociedades occidentales avanzadas, tales como el Reino Unido y Estados Unidos aumentan probablemente el padecimiento de un número de enfermedades crónicas (por ejemplo, hipertensión esencial, asma, inflamación del tracto gastrointestinal) y a pesar de la intervención médica costosa la incidencia de dichas enfermedades continúa en aumento.

20 Se sabe que varias de estas afecciones crónicas se relacionan con la obstrucción de los conductos de las glándulas exocrinas. Por ejemplo, se sabe que la obstrucción de los conductos de las glándulas sudoríparas y la retención del sudor puede conducir a la Miliaria, una afección inflamatoria aguda de la piel mejor conocida como Sarpullido causado por calor.

25 Se estima que los humanos adultos tienen entre 2 y 4 millones de glándulas sudoríparas, con conductos en la superficie de la piel. Se sabe que el sudor es un fluido que consiste principalmente de agua, con productos de desperdicios tales como urea, más sodio y otras sales.

30 La Miliaria ocurre cuando los conductos de las glándulas sudoríparas se obstruyen. Como una consecuencia, el sudor no alcanza la superficie de la piel y se atrapa en la epidermis o la dermis, donde causa una sensación de pinchazos frecuentemente acompañada por escozor severo. Incluso cuando los conductos se bloqueen, las glándulas sudoríparas continúan con la producción del fluido y justo debajo de la posición de la obstrucción, la presión del sudor rompe el conducto y fuerza al sudor hacia la piel de los alrededores. Si el sudor aumenta como un resultado de la emoción, el calor o el ejercicio, la cantidad de daño de la piel de los alrededores puede ser después incluso mayor.

35 En dependencia de la profundidad en la que ocurra la obstrucción, aparecen diferentes tipos de lesiones. La obstrucción de los conductos en la parte superior de la epidermis resulta en Miliaria cristalina con vesículas superficiales asintomáticas, mientras que la obstrucción con inflamación que ocurre más profundamente en la epidermis conduce a Miliaria rubra, la cual se caracteriza por lesiones rojas y aparecen como máculas o pápulas rojas benignas y pruriginosas. Este tipo de Miliaria puede comenzar a infectar y pustular y es muy desagradable. Los tratamientos comunes consisten en permanecer en un entorno frío por algunas semanas, y la aplicación tópica de lanolina pura, la cual tiene un efecto temporal.

40 Si ocurre la obstrucción de los conductos en la dermis superior, en una amplia capa provista con terminaciones nerviosas (la capa de picazón), entonces hay una inflamación pruriginosa y dolorosa. Este tipo de Miliaria no conocida previamente se identifica por el inventor (nombrada Miliaria tipo 3), y la cual se cree que conduce a dermatitis atópica o eczema.

45 En la forma de Miliaria más profunda y severa, llamada Miliaria profunda, la obstrucción del conducto ocurre cerca de la entrada del conducto hacia el interior de la papila dérmica que resulta en pápulas asintomáticas sutiles, pápulas del color de la piel. En la Miliaria profunda el sudor se esparce en los alrededores de la piel y rompe los capilares sanguíneos adyacentes de modo invisible e inadvertido. El inventor cree que esto sea una causa potencial de hipertensión esencial, ya que más y más capilares rotos causa la elevación de la presión en la circulación de la sangre, y generalmente continúa elevándose con la edad. La ruptura de los capilares puede a veces disparar la formación de trombos peligrosos, particularmente en la parte inferior de las piernas.

50 Las personas que no están aclimatadas al calor pero que permanecen en temperaturas ambientes elevadas, o que quienes ejercitan en altas temperaturas, sufren probablemente Miliaria profunda aguda extensiva. La obstrucción de muchos conductos de glándulas incapacita la capacidad del cuerpo de enfriarse apropiadamente por evaporación del sudor, potencialmente conduce al agotamiento por calor, o ataque fulminante por calor.

55 La Miliaria puede ocurrir además cuando se realiza ejercicio o las personas que usan ropas oclusivas se exponen al calor. Esta es una causa común de varios tipos de Miliaria, por ejemplo, en ocupaciones tales como minería, lucha contra incendios, servicio de comidas y otros trabajos físicos en condiciones calientes

60 La piel facial humana es delgada, es sólo aproximadamente 10% del espesor de la piel de la espalda. Las obstrucciones en los conductos del sudor de la piel facial pueden resultar en algún tipo de Miliaria de la piel, y el inventor encontró que un tipo común es una combinación de la Miliaria rubra y la Miliaria tipo 3 (véase

65

- anteriormente). Esta combinación de la Miliaria es frecuentemente temporal pero puede eventualmente causar eritema crónico, enrojecimiento, y rubor con crecimiento cíclico de pústulas y pápulas. Últimamente, particularmente en hombres, esto puede conducir a la hiperplasia del tejido distintivo y la desfiguración del fima, tales como rinofima, una hipertrofia protuberante de la nariz. El inventor cree que esta combinación de tipos de Miliaria puede resultar además en líneas rojas características de la rosácea, o telangiectasia, estas son características de la misma. Las obstrucciones de los conductos exocrinos sebáceos de la piel facial y otras causa la afección común del acné vulgar que frecuentemente acompaña la rosácea.
- Además, el inventor encontró que, particularmente en las hembras, la obstrucción de los conductos exocrinos puede causar vacuolas llenas de sudor en la dermis. Si el área afectada de la piel se somete a la presión, por ejemplo, el área de contacto de los muslos al sentarse y los glúteos, el tejido adiposo es extrudido a través del tejido conectivo del borde en la dermis para producir un efecto irregular con hoyuelos característicos, mejor conocido como celulitis.
- El inventor encontró que la enfermedad de la soriasis puede ser un tipo de Miliaria cuando como un resultado de un trauma en la piel una infección microbiana queda atrapada debajo de las obstrucciones de los conductos del sudor.
- El inventor reconoció además que muchas otras enfermedades se afectan por la obstrucción o mal funcionamiento de los conductos exocrinos en otros tejidos que no sea la piel.
- El inventor cree que la obstrucción de los conductos exocrinos en la cabeza puede causar constricción o interrupción de la circulación de la sangre al cerebro que puede resultar en migraña. Además, dicha obstrucción crónica posiblemente puede conducir a varios tipos de neurodegeneración.
- El inventor estableció que la obstrucción de glándulas exocrinas en las superficies de las mucosas de los pulmones contribuye al asma. El inventor cree además que la rinitis alérgica o la fiebre del heno se causa por una obstrucción de las glándulas exocrinas de la superficie de la mucosa del interior de la nariz.
- Cualquier obstrucción de las glándulas exocrinas puede afectar la piel de las mamas, que están bien abastecidas con conductos y glándulas sudoríparas. Además, las mamas de las hembras tienen algún grado de actividad de secreción de fluido a través de la vida adulta a partir de las glándulas mamarias, incluso cuando aparentemente no lacten. Las descargas adicionales lechosas pueden deberse además a los fármacos o las hormonas que estimulan la producción de la leche, o por la estimulación mecánica del pezón. El inventor cree que los conductos de las glándulas mamarias se someten a la obstrucción y la ruptura en la misma manera que los conductos exocrinos del sudor y que dichas obstrucciones causan bultos, quistes, dolor y sensibilidad en la mama de la hembra. Según el caso, el inventor cree que estas afecciones están influenciadas por la función exocrina.
- Igualmente, el inventor cree que la obstrucción de los conductos de la glándula prostática en los hombres causa engrandecimiento y presión.
- Además, la obstrucción de los conductos exocrinos puede causar conjuntivitis del ojo seco y glaucoma; y la obstrucción o mal funcionamiento de las glándulas exocrinas de las superficies de las mucosas del tracto gastrointestinal es una causa de las enfermedades inflamatorias que incluyen gastritis y colitis. Además, el inventor encontró que dichas inflamaciones del tracto gastrointestinal, particularmente la inflamación de los intestinos, pudiera inducir respuestas autoinmunes las cuales pueden causar enfermedades tales como la enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora, síndrome del ovario poliquístico, síndrome de la válvula mitral, diabetes tipo 1, Esclerodermia, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves y muchas otras.
- Se cree que la obstrucción o mal funcionamiento de los conductos exocrinos de los pulmones y tracto gastrointestinal implica una pérdida de la inmunidad innata de la superficie de la mucosa, de ese modo deja al sujeto expuesto al aire o sufre la infección transmitida por el fluido. El inventor por lo tanto recomienda que dichas afecciones se deben aclarar en personas que probablemente se exponen a patógenos, tales como pacientes y personal en los hospitales y antes de comenzar cualquier proceder médico o programas de medicamento, que incluyen vacunaciones.
- Además, especialmente en personas mayores quienes tienen obstrucción extensiva de las glándulas exocrinas de la piel, una pérdida de la protección por péptidos antimicrobianos de la piel puede conducir a una entrada fácil de los patógenos residentes o comunes a través de la piel, que potencialmente conducen a infecciones severas.
- Se sabe que la enfermedad de la diabetes tipo 2 se asocia con hipertensión y con hiperglicemia en el suero la cual es controlada normalmente de otra manera por la hormona insulina. Es el argumento del inventor que la función de los conductos pancreáticos es producir insulina en la misma manera que los conductos exocrinos. El exceso de la producción de insulina estimulada por la hiperglicemia se modifica en el paso a través de los conductos y la insulina modificada ya no es eficaz. Esto es " la resistencia a la insulina", conocida por ser una de las causas de la diabetes tipo 2.

- Además el inventor cree que el exceso de producción de las hormonas del estómago, intestinos, hígado y páncreas resulta en una pérdida parcial de la función normal de estas hormonas, que conduce a una pérdida del control del apetito. Así cualquier programa de pérdida de peso para la obesidad puede ayudarse incluyendo el tratamiento de los conductos exocrinos que producen la hormona.
- Es el objeto de la presente invención proporcionar tratamiento para la Miliaria y otros trastornos parcialmente causados por la obstrucción u otro mal funcionamiento de los conductos exocrinos.
- De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición para usar como se define en la reivindicación independiente 1, un parche como se define en la reivindicación 16, un dispositivo como se define en la reivindicación 21, una preparación como se define en la reivindicación 26, el uso como se define en la reivindicación 27 y un método de fabricación como se define en la reivindicación 28. Adicionalmente las características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes que se anexan.
- De acuerdo al primer aspecto de la presente invención se proporciona el uso del cloruro sódico formulado de manera tal que no puede cruzar las barreras epiteliales en la fabricación del medicamento para el tratamiento de las afecciones médicas al menos parcialmente caracterizadas por la obstrucción u otro mal funcionamiento de las glándulas exocrinas. Por ejemplo, la obstrucción o mal funcionamiento puede ser de un conducto exocrino.
- Particularmente, el cloruro sódico se puede recubrir con un agente que forma una capa impermeable al líquido pero permeable al gas. En este y otros aspectos de la presente invención, el agente recubierto puede evitar el paso a través del recubrimiento de la sustancia o agente (por ejemplo, cloruro sódico) encapsulado dentro de él. El recubrimiento se puede considerar una encapsulación del cloruro sódico (u otras sustancias detalladas más abajo las cuales se recubren). Así la administración de la sustancia (el cloruro sódico u otros agentes como se detalla más abajo, recubierto con/ encapsulado por el agente) a un paciente puede resultar en un cambio no metabólico a, cambio químico a, o disminución de, el cloruro sódico (u otra sustancia como se detalla más abajo).
- El recubrimiento alrededor del cloruro sódico (por ejemplo, cristales o gránulos de cloruro sódico) puede ser la barrera impermeable al líquido pero permeable al gas la cual evita el paso del cloruro sódico hacia el interior (por ejemplo, cuando se ingiere) o sobre el cuerpo. El agente puede ser cerámica (por ejemplo, una arcilla o un material no metálico inorgánico), un polímero o una cera natural.
- En el caso del cloruro sódico, se puede encapsular para formar una esfera, por ejemplo, de un diámetro de 1-10 mm. Por ejemplo, la esfera puede comprender cristales de cloruro sódico recubiertos con cera de abeja endurecido con almidón de maíz y talco.
- El cloruro sódico o sal común (fórmula química NaCl) existe naturalmente en muchas partes del mundo como mineral, halita y como evaporados mezclados en lagos salados, en masa, el cloruro sódico es 60.663% de cloro elemental (Cl) y 39.337% de sodio (Na).
- El cloruro sódico puede estar en forma de cristal. Los cristales de cloruro sódico son en forma cúbica y representan una forma preferida de cloruro sódico para su uso de conformidad con el primer aspecto de la invención.
- Es más preferido que el cloruro sódico se encapsule por un agente de recubrimiento. Dicho agente puede encapsular cristales de cloruro sódico de manera que el recubrimiento sea impermeable al líquido pero permeable al gas. El inventor denomina a tales cristales encapsulados "agente inerte terapéutico Sensezero".
- Los cristales de cloruro sódico encapsulado representan una característica importante de la presente invención. Por lo tanto, de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona el compuesto médicamente eficaz recubierto con un agente que forma una capa impermeable al líquido pero permeable al gas para el uso como un medicamento.
- Se apreciará que el recubrimiento del segundo aspecto de la invención se puede aplicar a un número de compuestos médicamente útiles. Es más preferido que el compuesto sea cloruro sódico.
- El arte anterior revela las siguientes composiciones que se relacionan a la idea general de la presente solicitud.
- GB2119244 se refiere a una formulación dosificada (tableta, cápsula) que comprende cloruro potásico y ácido salicílico o una sal de salicilato rodeada por un recubrimiento polimérico (copolímero de vinilcloruro-vinilacetato y lauril sulfato de magnesio). Los dispositivos osmóticos comprenden una pared semipermeable de acetato de celulosa.
- Saito y otros, (1987) informan como un modelo de fármaco las microesferas porosas recubiertas de polímero que contienen ácido salicílico.

5 WO03005995 se describe una formulación de liberación controlada que comprende a) un núcleo de metformina, b) una capa de clorhidrato de pioglitazona sobre al menos una porción de una superficie de dicho núcleo c) la combinación de un material de polímero de modulación con al menos una de dicha metformina o dicho clorhidrato pioglitazona. La composición es adecuada para el tratamiento de la enfermedad de la glándula exocrina como la diabetes.

10 En US4970081 se muestran gránulos de aspirina recubiertos que se comprimen a tabletas, mientras que el recubrimiento comprende un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, celulosa de hidroxipropilmetilo.

15 US2001042932 describe microcápsulas sobre la base de ácido salicílico encapsulado en PVP. Las microesferas de proteínas hidrofóbicas se recubren con polímeros bioadhesivos por inversión de fase (poli- (ácido fumárico-co-sebácico)).

20 De acuerdo con los diferentes aspectos de la presente invención, el recubrimiento puede ser cualquier barrera impermeable al líquido pero permeable al gas la cual evita el paso del cloruro sódico (u otras sustancias detalladas más abajo) hacia el interior (por ejemplo, cuando se ingiere) o sobre el cuerpo. El agente puede ser cerámica (por ejemplo, una arcilla o un material no metálico inorgánico), un polímero o una cera natural. Así los cristales o gránulos de cloruro sódico se pueden recubrir con cera de abeja endurecida con almidón de maíz y talco.

25 Se debe señalar que aunque el cloruro sódico no es normalmente considerado una sustancia médicamente eficaz, cuando se usa en varios aspectos de la presente invención, este es médicamente eficaz.

30 En una modalidad preferida del segundo aspecto de la presente invención, el cloruro sódico se encapsula en una esfera con un diámetro aproximado de 1 mm a 10 mm, preferentemente de 3 mm a 8 mm, pero lo más preferido de 6 mm. La esfera puede comprender cristales de cloruro sódico (los cuales pueden ser comprimidos) recubiertos con cera de abeja endurecida con pequeñas cantidades de almidón de maíz y talco.

35 El recubrimiento de cera de abeja endurecida con pequeñas cantidades de almidón de maíz y talco es distintivo de las formulaciones de tabletas a partir del arte anterior y el cual usa cera para recubrir o encapsular un medicamento (por ejemplo, tabletas de cera pulida). En dichos casos, la cera es permeable al agua y se usa para efectuar una liberación lenta o retardada del medicamento, o mejorar la apariencia del medicamento. Esto está en contraste con la presente invención en la cual el recubrimiento (incluso en el caso de un recubrimiento basado en la cera) es impermeable al agua pero permeable al gas.

40 Estos efectos del endurecimiento de la cera de abeja con el almidón de maíz y el talco se requieren para la impermeabilidad al agua.

45 Se debe señalar que el cloruro sódico en la dieta normal no es efectivo de acuerdo a la presente invención porque dicha sal es capaz de absorberse en el cuerpo por el epitelio del tracto gastrointestinal después de la ingestión. La sal que se usa de acuerdo a la presente invención se prepara de tal manera que esto no puede ocurrir (por ejemplo, de acuerdo al segundo aspecto de la invención).

50 Las siguientes afecciones médicas están entre los trastornos que se pueden tratar (profilácticamente o cuando los síntomas se presentan) por el uso del cloruro sódico de acuerdo a la presente invención:

55 Miliaria cristalina; Miliaria rubra; Miliaria tipo 3; Miliaria profunda; eritema crónico; enrojecimiento y rubor con cultivos cíclicos de pústulas y pápulas; hiperplasia de tejido; fima desfigurante; Rinofima; Rosácea; Telangiectasia; Hipertensión esencial; Migraña; Neurodegeneración; Celulitis; Asma; rinitis; Fiebre del heno; eczema atópico; bultos y quistes de los senos; aumento de la glándula prostática; Conjuntivitis de Ojo Seco; Glaucoma; Inflamación del tracto gastrointestinal; Gastritis; Colitis; Enfermedad de Crohn; Artritis reumatoide; Osteoartritis; lupus eritematoso sistémico; Espondilitis Anquilosante; Esclerosis múltiple; enfermedad de la neurona motora; síndrome del ovario poliquístico; síndrome de la válvula Mitral; Diabetes tipo 1; Esclerodermia; tiroiditis autoinmune; enfermedad de Graves; Diabetes tipo 2; Hipertensión asociada con diabetes o; Acné vulgar; y Obesidad.

60 En la presente invención, por "tratamiento" se entiende cualquier tratamiento que se diseña para curar, aliviar, eliminar o aminorar los síntomas de, o evitar o reducir la posibilidad de contraer cualquier trastorno o disfunción del cuerpo humano o animal. El término "tratamiento" incluye además el tratamiento de, por ejemplo, afecciones de la piel tales como celulitis (que se puede considerar como estético y no un trastorno corporal o mal funcionamiento) y el mantenimiento o promoción de la salud óptima o la apariencia estética del cuerpo humano o animal. Igualmente, la referencia en la presente invención a las sustancias "médicamente eficaces" es a las sustancias que se pueden usar para efectuar un tratamiento. Por lo tanto la sustancia médicamente eficaz incluye las sustancias que se pueden usar para efectuar la terapia o profilaxis de una afección.

5 Un método preferido para el tratamiento general de las afecciones antes mencionadas que implica la aplicación de cloruro sódico de manera que esté en proximidad al conducto de la glándula exocrina que se obstruye. Se apreciará que la forma precisa en la cual se formula y administra el cloruro sódico dependerá de las condiciones del individuo a tratar.

10 Además se apreciará que la cantidad de cloruro sódico que se requiere se determina por la actividad biológica y biodisponibilidad la cual a su vez depende del modo de administración, las propiedades físico químicas de cualquier agente que se emplea para recubrir la sal y si el cloruro sódico se usa como una monoterapia o en una terapia combinada. La frecuencia de administración además se influenciará por un número de factores y particularmente el estado de salud del sujeto que se trata.

15 Las dosificaciones óptimas que se administran se pueden determinar por los expertos en la materia, y variarán con la afección particular que se trata, la fortaleza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Los factores adicionales que dependen del sujeto particular que se trata resultarán en una necesidad de ajustar dosificaciones, que incluye la edad del sujeto, el peso, el sexo, la dieta, y el tiempo de administración.

20 De acuerdo a la presente invención, el tratamiento de diferentes tipos de Miliaria u otras enfermedades descritas anteriormente puede implicar la colocación de cristales de cloruro sódico en la proximidad de la piel.

25 Esto se puede lograr por cualquier método de adhesión de cristales de sal a la piel, pero preferentemente evitando el contacto directo entre la sal y la piel. Los métodos preferidos incluyen el uso de cinta adhesiva y vendas Velcro. Sin embargo, la forma más preferida de la colocación de cloruro sódico en la proximidad de la piel es por la formulación de un parche. El parche que se proporciona puede ser un parche de cualquier tipo de dispositivo para pegar que mantiene los cristales de cloruro sódico cerca de la piel. El inventor denomina a dichos parches "parches inertes terapéuticos Sensezero".

30 Dichos parches representan una característica importante de la presente invención y por lo tanto en un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un parche adecuado para adherir a la piel que contiene cloruro sódico adaptado para su uso en el tratamiento de afecciones médicas al menos parcialmente caracterizadas por la obstrucción u otro mal funcionamiento de las glándulas exocrinas.

35 En una modalidad preferida del tercer aspecto de la presente invención, el parche puede ser cualquier tipo de banda adhesiva adecuada para adherir a la piel, con mayor preferencia un yeso resistente al agua y con la máxima preferencia un yeso hipoalergénico resistente al agua. El parche puede ser de cualquier forma, sin embargo preferentemente está en la forma de una figura de 8.

40 De acuerdo a una modalidad preferida del tercer aspecto de la presente invención se proporcionan dos gránulos esféricos de cloruro sódico puro en el parche y preferentemente, los gránulos de sodio se mantienen a una distancia de 1 mm a 1000 mm de separación pero con la máxima preferencia los gránulos se mantienen a 30 mm de separación. Preferentemente, los gránulos pueden ser de 1-10 mm de diámetro pero con mayor preferencia los gránulos son de 2.5 mm de diámetro y tienen un recubrimiento. Este recubrimiento se describe preferentemente por el segundo aspecto de la presente invención y se compone de material impermeable al agua pero permeable al gas el cual evita la administración del cloruro sódico a través de la piel.

50 Otro método preferido de colocar cristales de cloruro sódico en la proximidad de la piel es el uso de un dispositivo en el cual temporalmente y a intervalos se colocan cristales de cloruro sódico contra la piel para un propósito terapéutico. El inventor denomina a este "Dispositivo terapéutico Sensezero".

55 Dicho dispositivo representa una característica importante de la presente invención y por lo tanto, en un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo que consiste de un soporte adaptado para mantener un compuesto médicamente eficaz, una fuente de energía y un activador accionado por la fuente de energía para colocar temporalmente y a intervalos el compuesto contra la piel de un sujeto. El dispositivo puede ser para el tratamiento de afecciones al menos parcialmente causadas por la obstrucción u otro mal funcionamiento de las glándulas exocrinas.

60 De acuerdo al cuarto aspecto de la presente invención, dicho dispositivo puede ser un dispositivo miniatura encapsulado fabricado de cualquier material, preferentemente fabricado de plástico. El dispositivo se puede usar en cualquier lugar del cuerpo pero con mayor preferencia en el abdomen o tórax de un sujeto. Dentro de la cubierta puede haber fuente de energía tal como una batería de bajo voltaje adicionalmente a un temporizador electrónico. El activador puede ser un resorte de retorno del vástago de solenoide. El dispositivo se puede adaptar para mantener cloruro sódico. Preferentemente, los cristales de cloruro sódico puro se colocan en el soporte. El cloruro sódico se puede recubrir con un recubrimiento de acuerdo al segundo aspecto de la presente invención. Dicho cloruro sódico

recubierto es impermeable al agua pero permeable al gas y de ese modo evita la administración de sal a través de la piel.

5 Las dosis diarias se pueden dar como una sola administración. Alternativamente, el cloruro sódico que se usa puede requerir de administraciones dos veces o varias veces durante un día. Como un ejemplo, el cloruro sódico de acuerdo a la invención se puede administrar usando el dispositivo de manera continua por tantos días como se requiera, el dispositivo se activa por algunos minutos en cada hora. Alternativamente un paciente puede tomar diariamente la dosis que comprende un parche el cual se reemplaza en una posición diferente en la piel después de cada 24 horas.

10 Las afecciones al menos parcialmente caracterizadas por una obstrucción u otro mal funcionamiento de los conductos exocrinos se pueden tratar con algunos de los enfoques que se abarcaron por el primero, segundo, tercero y cuarto aspectos de la presente invención, por ejemplo, un parche de acuerdo con el tercer aspecto de la invención se puede aplicar en la región abdominal.

15 De acuerdo a la presente invención, el tratamiento de diferentes tipos de Miliaria u otros trastornos al menos parcialmente caracterizados por la obstrucción o el mal funcionamiento de otros conductos exocrinos puede implicar la colocación de cristales de cloruro sódico en la proximidad de la piel. Todas las afecciones (piel y no piel) se pueden tratar de la misma manera (por ejemplo, con un parche de acuerdo con el tercer aspecto de la invención en la piel o, alternativamente el uso del dispositivo de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención). El tratamiento se puede reforzar y mejorar mediante el uso simultáneamente de un compuesto recubierto de acuerdo al segundo aspecto de la invención, que además se puede usar como monoterapia.

20 Las enfermedades de la piel en la cara, las piernas o los brazos se pueden tratar por la colocación de un parche de acuerdo con el tercer aspecto de la invención o dispositivo de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención en el abdomen o en el tórax, en la piel no afectada si es posible. Esto se hace preferentemente con el uso adicional de un compuesto recubierto de acuerdo al segundo aspecto de la invención en la mayoría de los casos. Las enfermedades que no son de la piel se pueden tratar en la misma forma. Algunos terapeutas pueden querer usar el parche de acuerdo al tercer aspecto de la invención o un dispositivo de acuerdo al cuarto aspecto de la invención o un compuesto recubierto de acuerdo al segundo aspecto de la invención como una monoterapia. Después del tratamiento con éxito de una enfermedad, uno de los tres se podría usar periódicamente como un profiláctico.

25 Sin embargo, se prefiere que el tratamiento de cualquiera de las afecciones se mejore sinérgicamente por la introducción en el cuerpo, oralmente o de otra manera, de cloruro sódico en la forma que se define por el segundo aspecto de la invención.

35 Se apreciará que la invención (en todos sus aspectos) es particularmente útil para el tratamiento en los sujetos. Sin embargo el sujeto puede ser cualquier otro mamífero de interés veterinario.

40 Aunque el inventor no desea estar atado a ninguna hipótesis, se cree que el cloruro sódico se puede usar para el tratamiento de afecciones médicas al menos parcialmente caracterizadas por la obstrucción o el mal funcionamiento de otros conductos exocrinos por las razones siguientes.

45 El inventor considera el comportamiento de los humanos modernos en las sociedades avanzadas y encuentra un cambio de una habituación genética original (es decir, el estado del hombre en un hábitat natural) a una habituación adversa (es decir, el hábitat moderno o antinatural del hombre) puede resultar en varios problemas de salud que incluyen la enfermedad Miliaria y otras mencionadas arriba anteriormente. Se cree que dicho cambio se puede manifestar en una fisiología alterada de las glándulas exocrinas y particularmente las glándulas sudoríparas.

50 El inventor cree que las glándulas sudoríparas normales producen el sudor a un nivel basal o a un nivel superior. Este doble estado de las glándulas sudoríparas se cree sea el estado natural y el inventor llama a este estado como la habituación genética original de las glándulas sudoríparas.

55 En este estado natural todas las glándulas sudoríparas producen continuamente sudor a nivel basal. Generalmente, aumentar el ejercicio o la exposición al calor causa que más y más glándulas sudoríparas estén implicadas en el nivel superior. El ejercicio vigoroso regular o la exposición al calor es esencial para mantener el estado de habituación genética de los conductos del sudor, ya que conducen al abundante flujo resultante de sudor en conductos claros debido a la fuerza física del fluido que sale rápido.

60 Las personas que no hacen ejercicios regularmente, que encuentran emociones como la tensión y que viven en climas artificiales y templados experimentan episodios repetidos de producción de sudor ligeramente mayor que el nivel basal. El inventor cree que, como una consecuencia, la reabsorción de sodio por el conducto se fija a un nivel ligeramente mayor lo que causa que el conducto permanezca en un estado de habituación adversa incluso aunque cese el estímulo para sudar. Este estado adquirido predispone a una persona afectada a trastornos relacionados con la obstrucción de las glándulas sudoríparas debido a la salinidad de los sumideros del sudor por debajo de los

niveles requeridos para la protección eficiente de la piel contra los patógenos microbianos por el péptido antimicrobiano. Esto permite que los microbios entren a los conductos, que se obstruyen después por una reacción inmune posterior.

5 Durante las etapas iniciales de la investigación de posibles tratamientos de las afecciones médicas antes mencionadas, el inventor consideró a los procariotas unicelulares oceánicos que existían a principios de la evolución en el tiempo. Estas, como las células moderm, transportan activamente sodio hacia dentro y hacia fuera para mantener un entorno interno bajo en sodio. Ya que cualquier cuerpo de agua que contiene sales disueltas está sujeto a cambios de concentración después de flujos naturales y estratificación, el inventor concluyó que, para la supervivencia, los primeros procariotas fueron capaces de detectar elementos internos y externos de moléculas disueltas, y actuar en la información. El inventor denomina esta capacidad de detección "sensezero".

10 El inventor dibujó después el cuerpo humano rodeado de fluido, con la piel y los pulmones en contacto con el fluido en la forma de un gas, es decir, el aire, y el tracto gastrointestinal en contacto con el líquido. El inventor concluyó que, si el cuerpo detecta la presencia de sodio excedente en ambos entornos el gaseoso y el líquido, las glándulas exocrinas en habituación adversa son libres a restablecer la habituación genética.

15 Así, de acuerdo con la presente invención, la base para el tratamiento y la profilaxis de la Miliaria y las enfermedades mencionadas anteriormente proporcionan en el aire y en el entorno líquido del cuerpo una cantidad de sodio, la cual parece indicar un excedente que permite restablecer la habituación genética. Además, para evitar la insensibilización del cuerpo al cloruro sódico y la desaparición del efecto terapéutico, el inventor encontró que el tratamiento y la profilaxis se tienen que adecuar de manera que el cuerpo pueda percibir la nueva sal sódica adicional sin absorberla. Según el caso, la sal usada de acuerdo a la presente invención no debe cruzar las barreras epiteliales.

20 Además se sabe que los sistemas complejos de señales en los animales multicelulares se usan para la motilidad, para la supervivencia y la apoptosis, por ejemplo, y que estas señales afectan o controlan el mantenimiento de la salud y el progreso de la enfermedad.

25 El inventor señala además que muchos fármacos que se formulan para pasar hacia la circulación del cuerpo no son de hecho metabolizados en el cuerpo, pero parecen lograr su efecto terapéutico por su presencia, y después se excretan sin cambios.

30 El inventor por lo tanto concluyó que muchos fármacos pudieran tener un efecto terapéutico por estar presentes en el entorno del cuerpo, pero sin entrar en la circulación. El entorno del cuerpo el lo consideró sea el fluido. En el caso de la piel y los pulmones el fluido es un gas es decir, aire, y en el caso del tracto gastrointestinal es líquido.

35 El inventor no desea estar atado por las hipótesis, pero cree que la presencia de un fármaco en el entorno del cuerpo pero no en la circulación del cuerpo influye en la señalización de la célula y el sensezero, y puede por lo tanto tener el efecto terapéutico deseado sin que el fármaco esté en circulación.

40 Así como se aplica al cloruro sódico, los hallazgos anteriores y cada uno de los aspectos anteriores de la invención son aplicables además a medicamentos, parches y dispositivos que incorporan otras sustancias distintas al cloruro sódico. Particularmente, el cloruro sódico en los aspectos descritos anteriormente de la presente invención se puede reemplazar por capsaicina, metformina, ácido salicílico, o un derivado del ácido salicílico. Además, el cloruro sódico se puede reemplazar por una sustancia endógena para el cuerpo (por ejemplo, el humano o el cuerpo animal como sea apropiado, que depende del recipiente o destinatario de cualquier medicamento o tratamiento), una sustancia alimenticia, o un fármaco.

45 Muchos miles de compuestos se fabrican para su uso con propósitos terapéuticos. Las sustancias de origen natural, por ejemplo material vegetal, se preparan además para su uso para propósitos terapéuticos. Para el presente propósito, estos compuestos y sustancias se denominan "fármacos".

50 Los fármacos son casi siempre compuestos extraños al organismo. Como tal, ellos, a diferencia de las sustancias endógenas, no se forman y eliminan continuamente. La absorción de los fármacos, biodisponibilidad, distribución, y eliminación son por lo tanto determinantes para la aparición, duración, e intensidad del efecto del fármaco.

55 La absorción del fármaco en los mamíferos se determina por sus propiedades físico químicas, sus formulaciones y rutas de administración. Las formas de las dosificaciones actuales (por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones) que consisten en el fármaco y excipientes adecuados se formulan para administrarse por varias rutas que incluyen la ruta oral, bucal, sublingual, rectal, parenteral, dérmica y por inhalación. Un requisito previo a la absorción es la disolución del fármaco. Por ejemplo, los productos fármacos sólidos como las tabletas se desintegran y agregan rápidamente o lentamente, pero la absorción puede ocurrir sólo después de que los fármacos entran en solución.

60 Los fármacos se diseñan para entrar en la circulación sistémica para tener el efecto deseado. Así, aquellos con experiencia en la materia de preparaciones de fármacos están preocupados por lograr un transporte eficaz a través

de las barreras biológicas, para controlar los tiempos de tránsito, disolución y absorción, y maximizar la biodisponibilidad en la circulación y en el lugar del objetivo terapéutico. Algunos fármacos cruzan la membrana de la célula para entrar a la célula misma.

5 Los fármacos en circulación pueden metabolizarse además en el cuerpo en una amplia variedad de reacciones químicas como la oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación, conjugación, condensación e isomerización y estas reacciones tienen que ser cuidadosamente pronosticadas. Se puede dificultar la eliminación de los metabolitos no deseados del cuerpo. Además puede haber interacciones dañinas con otros fármacos o con sustancias endógenas.

10 Los fármacos en circulación pueden acumularse con el tiempo en los tejidos o compartimentos del cuerpo y así causar efectos indeseados. Los fármacos en circulación pueden penetrar áreas donde ellos pudieran ser dañinos, tales como a través de la barrera hematoencefálica o la placenta.

15 Por lo tanto se necesita gran destreza en la fabricación y las pruebas de los fármacos, y los costos de la formulación de los fármacos actuales son muy altos, frecuentemente cientos de millones de libras esterlinas. Sin embargo, casi todos los fármacos en circulación tienen efectos secundarios indeseables, y pueden hacerle daño al usuario. A pesar de las muy estrictas regulaciones de los organismos gubernamentales, en Estados Unidos más de 100.000 muertes por año se atribuyen a las reacciones adversas de los fármacos aprobados.

20 Así de acuerdo al quinto aspecto de la presente invención se proporciona una preparación que comprende una sustancia médicamente eficaz recubierta o de otra manera incluida por un agente que forma una capa impermeable al líquido pero permeable al gas para su uso como un medicamento.

25 El inventor denomina a esta clase de fármaco "ActivSignal" (TM).

El agente se puede formular de tal manera que la sustancia no puede atravesar las barreras epiteliales en los mamíferos. El agente se puede formular de tal manera que la sustancia no puede atravesar las barreras de las membranas de los mamíferos. El agente se puede formular de tal manera que la sustancia no puede atravesar hacia el interior de las células mamíferas.

30 La sustancia médicamente eficaz se puede seleccionar del grupo que consiste de: cloruro sódico, capsaicina, metformina, ácido salicílico, y un derivado del ácido salicílico. Se puede seleccionar del grupo que consiste en: una sustancia endógena en el cuerpo, una sustancia alimenticia, y un fármaco.

35 La preparación se puede formular en una variedad de formas, que incluyen el uso y la administración oral, nasal, bucal, sublingual, rectal, parenteral, tópica, dérmica o por inhalación, las formulaciones incluyen formas de nanopartículas y micropartículas.

40 Por ejemplo, la preparación puede estar en la forma de una píldora, una tableta, una pastilla, un bolo, una cápsula, un comprimido oblongo, un gránulo, una nanopartícula, o una micropartícula. Puede ser en forma de gránulo, nanopartícula o micropartícula como en una suspensión, una crema, o una pasta.

45 El quinto aspecto de la presente invención proporciona fármacos que tienen un efecto terapéutico sin los efectos secundarios indeseables de los fármacos que se ponen en circulación, tales como acumulación, toxicidad o posible sobredosis al paciente. La invención le da al fármaco un efecto terapéutico consistente ya que la "dosis" es una constante y que no hay cambio metabólico o metabólico por el producto. La invención puede mejorar la vida útil de los fármacos por exclusión de la humedad. En la presente invención algunas sustancias endógenas del cuerpo se pueden usar para un efecto terapéutico, ya que tales sustancias se formulan para no pasar en la circulación donde ellas no tendrían ningún efecto.

50 Una preparación de acuerdo a la presente invención se puede preparar para el uso con un parche para mantener dicho preparado cerca o contra la piel de un paciente.

55 La preparación puede ser para implantación en el cuerpo de un paciente.

El agente puede ser una cerámica, un polímero, una cera natural, o cera de abeja endurecida con almidón de maíz y talco.

60 La sustancia puede ser cloruro sódico, capsaicina, metformina, ácido salicílico, o un derivado del ácido salicílico.

La sustancia puede ser una sustancia endógena del cuerpo, una sustancia alimenticia, un material vegetal, o un fármaco.

Dichas preparaciones se pueden combinar con una preparación de al menos un ingrediente diseñado para la entrega en la solución, particularmente con una preparación de al menos un ingrediente diseñado para la entrega en la solución para un propósito terapéutico.

5 En una modalidad el ingrediente activo se formula en tabletas de administración oral junto con los excipientes cera de abeja natural, almidón de maíz y talco. Este método de fabricación se conoce por aquellos con experiencia en la materia. Las matrices de cera se emplean ampliamente para la entrega del fármaco a través de la industria farmacéutica debido al bajo costo de producción y la facilidad de la fabricación. En la fabricación de la tableta de entrega del fármaco convencional la proporción de los excipientes por peso en la tableta está en el intervalo de aproximadamente de 1% a 5%, y se diseña para facilitar la liberación inmediata o retardada del ingrediente activo a la solución. En esta modalidad más preferida los excipientes, mayormente la cera más una pequeña cantidad de almidón de maíz y talco, están en una proporción de la mezcla de la tableta entre 20% y 45% por peso. Este nuevo método de fabricación no se diseña para liberar ninguno de los ingredientes activos en la solución líquida, pero la matriz de cera es inherentemente permeable al gas.

15 En una modalidad más preferida, el ingrediente activo de la tableta se encierra por un polímero y se formula para ser impermeable al líquido, pero permeable al gas. En la modalidad preferida, el ingrediente activo se puede encerrar por una cerámica y se formula para ser impermeable al líquido, pero permeable al gas. En una cuarta modalidad el ingrediente activo se puede encerrar dentro de una tableta de metal o cápsula, tal como acero inoxidable perforado, que permite el paso de un gas pero no de un líquido. Otras modalidades incluyen una píldora, pastilla, bolo, cápsula, comprimido oblongo, gránulo o cualquier fabricación de forma, tamaño o tipo adecuado, que se administra por cualquier ruta, en donde el ingrediente activo se protege del contacto con el líquido pero es potencialmente contactado por un gas.

20 Es conveniente probar la integridad de la característica de la impermeabilidad al líquido de una formulación, y que su integridad física se preserve durante el uso. Una prueba *in vitro* adecuada para una tableta, por ejemplo, es la agitación en agua ajustada a un pH de 3 con ácido clorhídrico por tres horas, después por agitación en agua ajustada a un pH de 7 con bicarbonato sódico por adicionalmente veinte y cuatro horas. El medicamento no se debe cambiar en ningún grado significativo por esta prueba.

25 Después de la administración oral *In vivo*, una tableta se puede probar recuperándola de las heces, y se puede encontrar sin cambio, o cambiada sólo en un grado insignificante, después del paso a través del cuerpo.

30 Los fármacos formulados de acuerdo a la presente invención se pueden formular en tamaños de nanopartículas o micropartículas. Estados Unidos 4622244 describe la microencapsulación de un activo por un polímero adecuado para producir microcápsulas de menos de 300 micras de tamaño, es decir, adecuado para la inyección en un medio de suspensión por medio de pequeñas agujas empleadas habitualmente en la práctica médica y de ese modo se logra la liberación controlada o sostenida del activo en la circulación del cuerpo. Este método de fabricación es conocido por aquellos con experiencia en la materia, y en la instancia de la presente invención la fabricación se logra por la encapsulación por una cera o polímero u otra barrera adecuada la cual es impermeable al líquido pero permeable al gas.

35 Cualquier modalidad se pueden hacer para monoterapia o combinada para terapia múltiple según convenga. Cualquier modalidad puede incluir más de un ingrediente activo como convenga. Cualquier modalidad se puede combinar con una preparación de algún otro ingrediente activo preparado para la entrega inmediata o retardada o selectiva en la solución, según convenga.

40 Ya que el efecto terapéutico de la invención depende de la presencia del fármaco en el entorno del cuerpo, se pueden realizar reordenamientos para evitar la insensibilización con el tiempo o la desaparición del efecto terapéutico. En el caso de la administración oral, la insensibilización se evita por el movimiento constante del medicamento a través del tracto gastrointestinal. En el caso de la administración por otras rutas puede ser necesario que el medicamento inventado en la presente se proporcione y se retire a intervalos, por ejemplo, se proporcione durante tres minutos cada treinta minutos, para evitar la insensibilización. Por ejemplo, una tableta del fármaco de la clase ActivSignal se puede poner en la piel y retirar a intervalos usando un dispositivo que incluye un activador que conduce energía eléctrica u otro activador que se coloca cerca de la piel de un sujeto. El mismo método es usado donde se desee implantar quirúrgicamente o de otra manera un fármaco de la clase ActivSignal en el cuerpo de un sujeto. Alternativamente, muy pequeñas cantidades de las preparaciones pueden usarse a intervalos más largos. Por ejemplo un parche dérmico puede estar provisto con dos pastillas del fármaco (la sustancia médicamente eficaz) formulada de acuerdo a la presente invención y de 2-3 mm de diámetro y se coloca aproximadamente a 30 mm de separación con el parche que se mueve a un lugar diferente en la piel después de por ejemplo de cada doce horas.

45 Además, de acuerdo al sexto aspecto de la presente invención se proporciona un método de fabricación de un medicamento que comprende recubrir o de cualquier otra forma encerrar una sustancia médicamente eficaz en un agente que forma una capa impermeable al líquido pero permeable al gas.

Las diferentes características de los otros aspectos de la presente invención como se discutió anteriormente se aplican igualmente al sexto aspecto de la invención.

5 Se apreciará que la cantidad de fármaco que se usa de acuerdo a la presente invención y las propiedades físico químicas de cualquier agente que se emplea para recubrir, o de cualquier otra forma, encerrar el fármaco se influenciará por la ruta de administración así como un número de otros factores que incluyen el estado de salud del sujeto que se trata.

10 La invención resultará adicionalmente clara a partir de la siguiente descripción, con referencia a las varias figuras de los dibujos que se acompañan, los cuales muestran, sólo a modo de ejemplos, las formas de la presente invención. De las figuras:

La Figura 1 representa un parche de acuerdo al tercer aspecto de la invención.

15 La Figura 2 representa un dispositivo de acuerdo al cuarto aspecto de la invención; y

La Figura 3 representa una vista en sección de un dispositivo de acuerdo al cuarto aspecto de la invención.

20 En la Figura 1: "A" representa un parche de acuerdo al tercer aspecto de la invención que muestra el lado recubierto adhesivo anverso que comprende el yeso hipoalergénico resistente al agua con dos gránulos esféricos de cloruro sódico recubierto de 2.5 mm de diámetro aproximadamente con 30 mm de separación y fijados al adhesivo del yeso; "B" representa el lado reverso del mismo yeso hipoalergénico resistente al agua, y "C" representa la vista lateral del yeso hipoalergénico resistente al agua que muestra dos gránulos esféricos de cloruro sódico recubierto de 2.5 mm aproximadamente con 30 mm de separación y fijados al adhesivo del yeso.

25 Las Figuras 2 y 3 representan un dispositivo de acuerdo al cuarto aspecto de la invención. La escala es aproximadamente de 3 a 1. Estas figuras representan un bloque de cloruro sódico recubierto de aproximadamente 12 mm x 13 mm x 4 mm (1); un solenoide con varilla de empuje con retorno de muelle (2); una batería de bajo voltaje (3); un temporizador electrónico (4); asas para agarrar la banda o correa (5); y una envoltura plástica para el dispositivo que se coloca contra la piel. (6).

30

EJEMPLOS

EJEMPLO UNO

35 ANTECEDENTES

La pimienta de cayena, un ingrediente alimenticio común, se extrae de la vaina de la semilla del pimiento (*Capsicum annuum*) El ingrediente activo del pimiento es la capsaicina de alcaloide. Las cremas o lociones que contienen 0.025-0.075 % de capsaicina están en venta y tienen una larga historia de uso en dermatología para el tratamiento de la picazón y el dolor. Cuando se aplica a la piel, la capsaicina causa una sensación de ardor asociada con la reducción de los neuropéptidos de las terminaciones nerviosas del nociceptor. La supresión exitosa de la sarna por administración tópica se reportó para un número de dermatosis pruriginosas (Reimann S y otros, "Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain", *Hautarzt*. 2000 Mar;51(3):164-72; PMID: 10789077).

45

El eczema atópico (dermatitis) es una enfermedad de la piel altamente pruriginosa con placas de inflamación, sudoraciones, con formación de burbujas y sangrados si se rascan. A muchas víctimas se les perturba su sueño debido a la picazón constante. La naturaleza abierta de la inflamación significa que la capsaicina con su sensación de ardor no se puede usar para aliviar el prurito eczematoso. Claramente la capsaicina tópica puede inducir dermatitis.

50

MÉTODO

55 La pimienta de cayena se recubrió con una formulación de cera de abeja que se endurece con una pequeña cantidad de almidón de maíz y talco y se comprime para formar píldoras esféricas de aproximadamente 7 mm de diámetro. De acuerdo a la presente invención estos fármacos de la clase ActivSignal se prepararon para que fueran permeables al gas pero impermeables al líquido. Las muestras de las píldoras se agitaron *in vitro* en agua ácida por 4 horas, y agua alcalina por 24 horas. Las píldoras permanecieron intactas y no se encontró pimienta de cayena en el agua.

60

Se reclutaron seis adultos con eczema atópico (dermatitis) que se quejaron de prurito y que exclusivamente usaron preparaciones tópicas para el alivio. Después que se obtuvo el consentimiento informado a cada uno se les pidió tomar una de las píldoras de la clase ActivSignal de cayena a las 3 pm y no usar los medicamentos tópicos hasta después de las 8 am de la siguiente mañana. A cada uno se les pidió continuar el tratamiento de la misma manera por siete días. A cada uno se le preguntó cada siguiente día por teléfono el índice de alivio del

65

prurito durante la noche. Cuatro sujetos informaron 100% de alivio en cada una de las siete noches como resultado del tratamiento con el fármaco de la clase ActivSignal. Un sujeto informó 90% de alivio y uno informó 50% de alivio como resultado del tratamiento con el fármaco de la clase ActivSignal. No se informaron efectos adversos secundarios. Dos sujetos informaron una sensación de calor y sudoración de 2-3 horas la primera ocasión que tomaron la píldora.

Se concluye que la preparación permeable al gas pero impermeable al líquido de pimienta de cayena de acuerdo a la presente invención es efectiva para el tratamiento del prurito eczematoso, no se informan efectos secundarios adversos.

EJEMPLO DOS

ANTECEDENTES

La Metformina, una biguanida, está disponible en los Estados Unidos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por casi 8 años y en Europa por más de 20 años. Durante este período de tiempo, se ha convertido en el agente anti hiperglicémico oral más ampliamente prescrito. Su mecanismo de acción implica la supresión de la producción de la glucosa endógena, principalmente por el hígado. Si realmente el fármaco tiene un efecto de sensibilización a la insulina en los tejidos periféricos, tales como el músculo y la grasa, permanece algo controvertido. No obstante, debido a la disminución de los niveles de insulina con el uso de la metformina, se le denomina un "sensibilizador de la insulina". La metformina ha demostrado además tener varios efectos beneficiosos en los factores de riesgos cardiovasculares y es el único agente antihiperglicémico oral hasta ahora asociado con resultados macrovasculares disminuidos en pacientes con diabetes. La enfermedad cardiovascular, la tolerancia deficiente a la glucosa y el síndrome del ovario poliquístico se reconocen ahora como complicaciones del síndrome de resistencia a la insulina, y hay un interés creciente en el uso de la metformina para estos trastornos metabólicos extraordinariamente comunes. Aunque que la dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular de la terapia para la resistencia a la insulina, la intervención farmacológica mediante el uso de la metformina es ahora una alternativa bien usada.

Sin embargo, se piensa que la Metformina a veces se acumula en el cuerpo y por tanto aumenta el riesgo de acidosis láctica, una afección potencialmente fatal. Por lo tanto, la metformina se considera contraindicada en muchas afecciones crónicas hipoxémicas que pueden estar asociadas con la acidosis láctica, tales como la enfermedad cardiovascular, renal, hepática y pulmonar, y la edad avanzada.

MÉTODO

La Metformina de 250 mg se recubrió con una formulación de cera de abeja endurecida con una pequeña cantidad de almidón de maíz y talco y se comprimió para formar píldoras esféricas de aproximadamente 7 mm de diámetro. De acuerdo a la presente invención estos fármacos de la clase ActivSignal se hicieron permeables al gas pero impermeables al líquido. Las muestras de las píldoras se agitaron *in vitro* en agua ácida por 4 horas, y agua alcalina por 24 horas. Las píldoras de muestra permanecen intactas. En la disección no se encontró líquido que entra en las píldoras de muestras.

Se reclutaron cinco adultos que sufren de diabetes tipo 2 que se controlan por metformina sola. El grupo se diagnosticó con la glucosa plasmática en ayunas (FPG) en el intervalo de 10 a 15 mmol/l antes de comenzar el tratamiento con la metformina. Las dosificaciones actuales varían de 500 mg de metformina dos veces al día a 850 mg de metformina tres veces al día. A los cinco adultos se les controló su FPG por debajo de 8 mmol/l, y se tomaron mediciones semanales con los resultados en el intervalo de 5 a 8 mmol/l. Tres de los cinco recordaron que tenían un sabor metálico ocasionalmente en la lengua y los cinco informaron molestias abdominales ocasionales como efectos secundarios de tomar la metformina.

Con el consentimiento informado, los cinco adultos acordaron sustituir la metformina ActivSignal por la metformina regular a razón de una píldora de metformina ActivSignal por cada tableta de metformina regular que tomaban actualmente, por un período de cuatro semanas.

Durante el ensayo de cuatro semanas los cinco adultos informaron que se les controló su FPG por debajo de 8 mmol/l, lo mismo que tomando la metformina ActivSignal. No se informaron efectos secundarios.

Se concluyó que la metformina ActivSignal de acuerdo a la presente invención tiene efecto terapéutico equivalente a la metformina regular para personas que sufren de diabetes tipo 2 moderada, pero que la metformina ActivSignal reduce o no tiene efectos secundarios. Adicionalmente, ya que la metformina ActivSignal no se libera en el cuerpo no se puede acumular, de manera que la metformina ActivSignal probablemente se pueda usar donde actualmente se contraindica para la terapia de personas con afecciones crónicas que se pueden asociar con acidosis láctica.

EJEMPLO TRES**ANTECEDENTES**

5 La aspirina es el derivado acetilo de ácido salicílico que se usa para bajar la fiebre, aliviar el dolor, reducir la inflamación, y diluir la sangre. Las afecciones comunes tratadas con la aspirina incluyen al dolor de cabeza, dolor articular y muscular, y la inflamación causada por fiebre reumática y artritis. Se cree que la aspirina actúa contra la fiebre, el dolor, y la inflamación por la interferencia con la síntesis de las prostaglandinas específicas en el cuerpo. Debido a su capacidad para inhibir la formación de coágulos de sangre, la aspirina se usa además en dosis bajas para evitar un ataque cardíaco y el accidente cerebrovascular y para controlar la angina inestable. La utilidad del fármaco en la prevención de ciertos cánceres, la alta presión sanguínea peligrosa que a veces ocurre durante el embarazo (toxemia), y los dolores de cabeza de migraña están además bajo investigación.

15 Las dosificaciones normales pueden causar náuseas, vómitos, diarreas, o sangramiento gastrointestinal. Las altas dosis causan desbalance ácido-base y perturbaciones respiratorias que pueden ser fatales especialmente en niños. La aspirina se vincula además al desarrollo del síndrome de Reyes (una combinación de encefalopatía aguda e infiltración grasa de los órganos internos) en niños que la han tomado para infecciones virales. El acetaminofeno (paracetamol) que no causa irritación gástrica, baja la fiebre y alivia el dolor pero no reduce la inflamación, frecuentemente se sustituye por la aspirina. El ibuprofeno se puede usar en lugar de la aspirina por más de diez días sin consultar a un médico. El ibuprofeno tiene efectos secundarios similares a la aspirina aunque esto es menos común.

25 El ácido salicílico o ácido 2-hidroxibenzoico, $C_6H_4(OH)CO_2H$, es un ácido carboxílico orgánico, incoloro, que se usó como un analgésico oral al final del siglo diecinueve, hasta la invención del derivado acetilo menos irritante, la aspirina. Otros derivados de ácido salicílico se usan como un ingrediente activo de varias preparaciones tópicas que incluyen cremas para el sol, pasta de dientes, antisépticos y alimentos. La aspirina es el medicamento que se usa más ampliamente en el mundo con más de 80 billones de dosis vendidas anualmente solo en los Estados Unidos, y la aspirina es un ingrediente activo en más de 50 de los medicamentos sin receta médica.

MÉTODO

35 La aspirina grado farmacéutico se hidrolizó a ácido salicílico y luego se recubre con cera de abeja endurecida con almidón de maíz y talco y se comprime para formar píldoras de aproximadamente 6 mm de diámetro. De acuerdo a la presente invención estos fármacos de la clase ActivSignal se hicieron permeables al gas pero impermeables al líquido. Las muestras de las píldoras se agitaron *in vitro* en agua ácida por 4 horas, y agua alcalina por 24 horas. Las píldoras de muestras permanecen intactas. En la disección no se encontró líquido que entró en las píldoras de muestras.

40 Se reclutaron doce adultos que tomaron la aspirina o acetaminofeno (paracetamol) o ibuprofeno ad lib para el alivio del dolor de la artritis de leve a moderado, hasta la dosis máxima recomendada por día, es decir, 12 x de aspirina de 300 mg, u 8 x de acetaminofeno de 500 mg o 6 x de 200 mg de ibuprofeno. Algunos del grupo tomaron la aspirina combinada y el acetaminofeno hasta la dosificación diaria recomendada combinada.

45 Con el consentimiento informado, los miembros del grupo acordaron sustituir su analgésico regular con píldoras de ácido salicílico ActivSignal por tres semanas. Se les aconsejó comenzar, cuando fuera requerido, con una o dos píldoras de ácido salicílico ActivSignal por día (una en la mañana y una en la noche) si se requiere. Se les aconsejó, si fuera necesario, que pudieran tomar (una a la vez) hasta seis píldoras por día con un intervalo mínimo de dos horas. Al final del ensayo las seis personas informaron que las píldoras de ácido salicílico ActivSignal eran más efectivas en el alivio del dolor que su analgésico regular. Adicionalmente otras cinco personas informaron que las píldoras de ácido salicílico ActivSignal dieron aproximadamente el mismo nivel de alivio del dolor que su analgésico regular. Estas once personas tomaron una, dos o tres píldoras de ácido salicílico la mayoría de los días. Ninguno encontró la necesidad de tomar más de tres píldoras cualquier día. Todos describieron que el alivio del dolor pareció durar más tiempo con las píldoras de ácido salicílico ActivSignal que con su analgésico regular. No se informaron efectos secundarios. Una persona encontró que las píldoras de ácido salicílico ActivSignal eran menos efectivas que el ibuprofeno que ella tomaba normalmente y abandonó el ensayo.

55 Se concluye que el ácido salicílico ActivSignal de acuerdo a la presente invención es un analgésico efectivo y de larga duración con efectos secundarios no informados.

EJEMPLO CUATRO**ANTECEDENTES**

65 La hipertensión esencial es uno de los mayores problemas de salud del mundo desarrollado, que afecta más del 20% de la población adulta. La hipertensión esencial se define como la presión elevada persistente de causas desconocidas. La hipertensión esencial no tratada puede conducir a un ataque al corazón (infarto del miocardio),

insuficiencia cardíaca congestiva, otros daños cardíacos, arteriosclerosis, daño renal, accidente cerebrovascular y la pérdida de la visión.

5 El inventor encontró que la principal causa de la hipertensión esencial es la prevalencia de miliaria profunda asintomática en la población de las sociedades avanzadas, esta enfermedad causa inflamación la cual eleva la presión en los capilares de la piel. La miliaria es un resultado de la sobre conservación de sodio por los conductos de las glándulas sudoríparas. Se deduce que por el uso de fármacos de la clase de ActiveSignal que contienen sodio la sobre conservación se puede revertir, y la miliaria y así se evita la hipertensión esencial.

10 La clasificación de la presión sanguínea en adultos por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad de Hipertensión (revisada en 1999) es como se enumera en la Tabla 1.

Tabla 1:

Clasificación	Sistólica		Diastólica
Óptima	<120	y	<80
Normal	<130	y	<85
Alta-normal	130-139	o	85-89
Hipertensión leve	140-159	o	90-99
Hipertensión moderada	160-179	o	100-109
Hipertensión severa	>180	o	>110

15 Todos los valores están en mmHg. Las mediciones se toman con los sujetos en posición sentada.

El cloruro sódico o sal común se produce naturalmente en muchas partes del mundo. En masa, el cloruro sódico es 60.663% cloro elemental y 39.337% sodio. Los cristales de cloruro sódico son en forma cúbica y están fácilmente disponibles como una sustancia química pura.

20 El cloruro sódico es una sustancia endógena del cuerpo del mamífero, y esencial para el mantenimiento de la vida, pero el consumo corriente de la sustancia química no se encuentra que tiene un efecto terapéutico. Claramente la restricción del cloruro sódico se recomienda para personas con hipertensión esencial.

25 **MÉTODO**

El cloruro sódico puro se recubrió con cera de abeja endurecida con almidón de maíz y talco y se comprimió para formar píldoras del fármaco de la clase de ActivSignal de aproximadamente 6mm de diámetro y gránulos del fármaco de la clase de ActivSignal de aproximadamente 2 mm de diámetro. Dos de cada uno de los gránulos se fijaron con parche hipoalergénico adhesivo a una distancia aproximadamente de 30 mm.

Después del consentimiento informado nueve personas con hipertensión medida leve, moderada o severa se les pidió participar en el ensayo. Antes de comenzar el ensayo, la presión sanguínea de cada persona se midió después que el sujeto estuvo en reposo por quince minutos. Después de diez minutos adicionales la presión sanguínea se midió de nuevo y el promedio de las dos lecturas sistólicas y el promedio de las dos lecturas diastólicas se anotaron. Las medidas se tomaron mediante el uso del monitor de presión sanguínea Omron 7051T, una máquina validada clínicamente. Los puños pequeños, medios y largos estaban disponibles y se seleccionaron de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

40 Después se les pidió a los sujetos fijar el parche con los dos gránulos del fármaco de clase ActivSignal en cualquier lugar de la parte frontal de su abdomen. Adicionalmente, un nuevo parche se fijó en una posición diferente después de cada veinte y cuatro horas por tres días adicionales y el parche se desechó.

45 Se les dio además a los sujetos una de las píldoras de los fármacos de clase ActivSignal que se toman oralmente con aproximadamente 200 ml de agua en el primer, y tercer día del ensayo.

Las presiones sanguíneas se tomaron de la misma manera después de 1, 2, 4 y 6 días del ensayo.

50 Al inicio del ensayo cuatro de las personas tenían hipertensión leve, tres tenían hipertensión moderada y dos tenían hipertensión severa. Después de cuatro días, las medidas de la presión sanguínea se enumeran en la Tabla 2 que muestra que después del tratamiento la presión sanguínea sistólica se redujo 27% y la presión diastólica 18%.

Después de cuatro días, seis sujetos estaban ahora dentro de la clasificación de la presión sanguínea "óptima", y dos estaban ahora dentro de la clasificación "normal". Uno de los sujetos que originalmente tenía hipertensión

ES 2 399 269 T3

severa se clasificó ahora como que tenía hipertensión leve. Después de seis días, como se muestra en la Tabla 2, los beneficios del tratamiento persistieron después que el tratamiento se interrumpió.

5 Estos datos ilustran que el uso del cloruro sódico como un fármaco de la clase ActivSignal de acuerdo a la presente invención puede reducir la presión sanguínea fácilmente y rápidamente dentro de los límites de los valores normales de manera que los sujetos no pueden considerarse por más tiempo hipertensos. El tratamiento tiene el efecto de restaurar los capilares sanguíneos de la piel a su función natural de flujo libre.

10 La invención tiene el efecto de restablecer la presión sanguínea a lo que se considera normal. Se conoce que la hipertensión esencial es sólo una enfermedad de progresión lenta y por lo tanto se puede anticipar que después del tratamiento es poco probable que los sujetos se conviertan en hipertensos de nuevo por muchos meses o algunos años, cuando el tratamiento se puede repetir.

15 Comparado con los tratamientos de productos farmacéuticos los cuales pueden necesitar tomarse de por vida, que tienen efectos secundarios desagradables, y que no tratan la enfermedad de base, la presente invención es un tratamiento más rápido, más efectivo y menos costoso de la hipertensión con efectos secundarios no conocidos.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

20

Tabla 2

Suj. núm. M/F Edad		Antes de la prueba	Después de 1 día	Después de 2 días	Después de 4 días	Reducción en por ciento	Después de 6 días
(01) F55	Sist	158	139	122	108	31%	106
	Diast	88	74	67	62	30%	58
(02) M62	Sist	162	135	121	103	35%	102
	Diast	89	78	70	58	33%	47
(03) M55	Sist	157	122	122	118	24%	120
	Diast	77	78	78	68	9%	72
(04) F49	Sist	196	160	124	122	37%	128
	Diast	96	93	81	78	18%	78
(05) F50	Sist	157	122	122	123	21%	122
	Diast	72	72	72	70	2%	70
(06) M65	Sist	175	167	157	154	12%	155
	Diast	90	90	90	85	5%	86
(07) M52	Sist	188	149	131	128	31%	125
	Diast	108	96	88	78	27%	79
(08) F54	Sist	146	135	129	114	15%	119
	Diast	88	83	83	77	12%	80
(09) M52	Sist	162	140	133	116	22%	116
	Diast	98	90	89	80	18%	78

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para usar como un medicamento, que comprende al menos una sustancia médicamente eficaz recubierta con un agente en donde el agente forma una capa impermeable al líquido pero permeable al gas alrededor de dicha sustancia y evita el paso de dicha sustancia a través de dicho recubrimiento, en donde en uso, dicha sustancia no se libera en la solución en el cuerpo.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho agente se selecciona del grupo que consiste de: una cerámica, un polímero, una cera natural, y cera de abeja endurecida con almidón de maíz y talco.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en una forma seleccionada del grupo que consiste de: una píldora, una tableta, una pastilla, un bolo, una cápsula, un comprimido oblongo, un gránulo, una nanopartícula, y una micropartícula.
- 15 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, que está en forma granular, nanopartícula o micropartícula seleccionada del grupo que consiste de: una suspensión, una crema, y una pasta.
- 20 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, preparada para usar con un parche para mantener dicha composición cerca de o contra la piel de un paciente.
- 25 6. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4, preparada para la implantación en el cuerpo de un paciente.
7. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha sustancia se selecciona del grupo que consiste de: una sustancia endógena al cuerpo, una sustancia alimenticia, un material vegetal, y un fármaco.
- 30 8. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha sustancia se selecciona del grupo que consiste de: cloruro sódico, capsaicina, metformina, ácido salicílico, y un derivado de ácido salicílico.
- 35 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha sustancia comprende cloruro sódico.
- 40 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicho cloruro sódico está en forma de cristal.
- 45 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 en donde dicho agente encapsula cloruro sódico para formar una esfera.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dicha esfera es de un diámetro entre 1 mm y 10 mm.
- 50 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 en donde dicha esfera comprende cristales de cloruro sódico recubiertos con cera de abeja endurecida con almidón de maíz y talco.
- 45 14. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, combinada con una preparación de al menos un ingrediente diseñado para la entrega en solución.
- 50 15. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-13 combinada con una preparación de al menos un ingrediente diseñado para la entrega en solución para un propósito terapéutico.
- 55 16. Un parche adecuado para la adherencia a la piel que contiene una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
17. El parche de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende una banda adhesiva adecuada para la adherencia a la piel.
- 55 18. El parche de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende un yeso hipoalergénico resistente al agua.
19. El parche de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18 en forma de una figura de ocho.
- 60 20. El parche de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende además dos gránulos esféricos de cloruro sódico.

ES 2 399 269 T3

21. Un dispositivo que comprende un soporte que se adapta para mantener una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-15, una fuente de energía y un activador accionado por la fuente de energía para colocar temporalmente y a intervalos dicha composición en o cerca de la piel de un sujeto.
- 5 22. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 21 adaptada para su uso alrededor del abdomen o el tórax de un sujeto.
23. El dispositivo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22 en donde la fuente de energía es una batería de bajo voltaje.
- 10 24. El dispositivo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21-23 adicionalmente que comprende un temporizador electrónico.
- 15 25. El dispositivo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21-24 en donde el activador es un resorte de retorno del vástago de solenoide.
26. Un preparado para el tratamiento de un cuerpo que comprende una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-15.
- 20 27. El uso de una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-15 en un método de fabricación de un medicamento.
- 25 28. Un método de fabricación de un medicamento que comprende el recubrimiento, o cualquier otra forma que incluye, al menos una sustancia médicamente eficaz dentro de un agente que forma una capa impermeable al líquido, pero permeable al gas la cual rodea la sustancia y evita el paso de la sustancia a través de dicha capa, en donde dicha sustancia en uso no se libera en solución en el cuerpo.

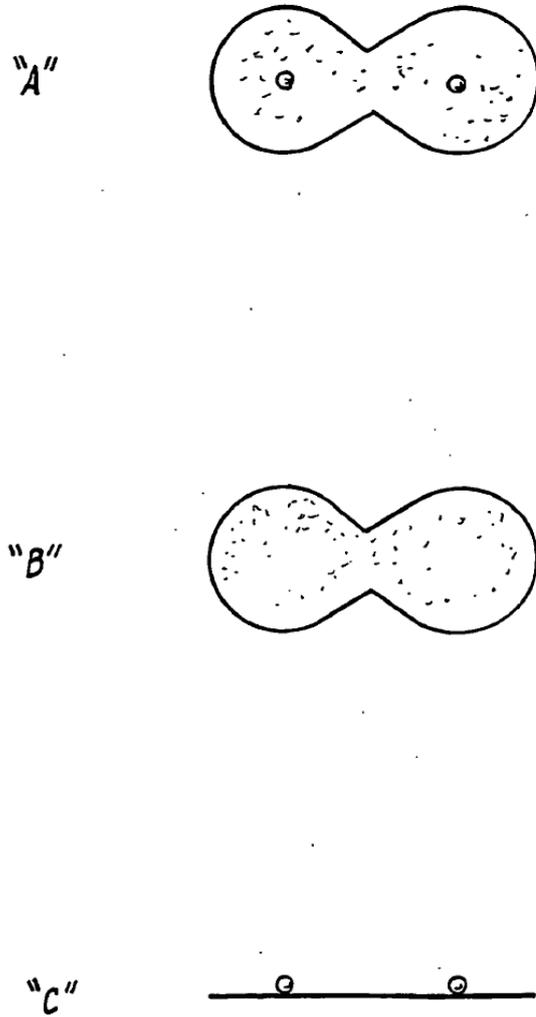


FIG. 1

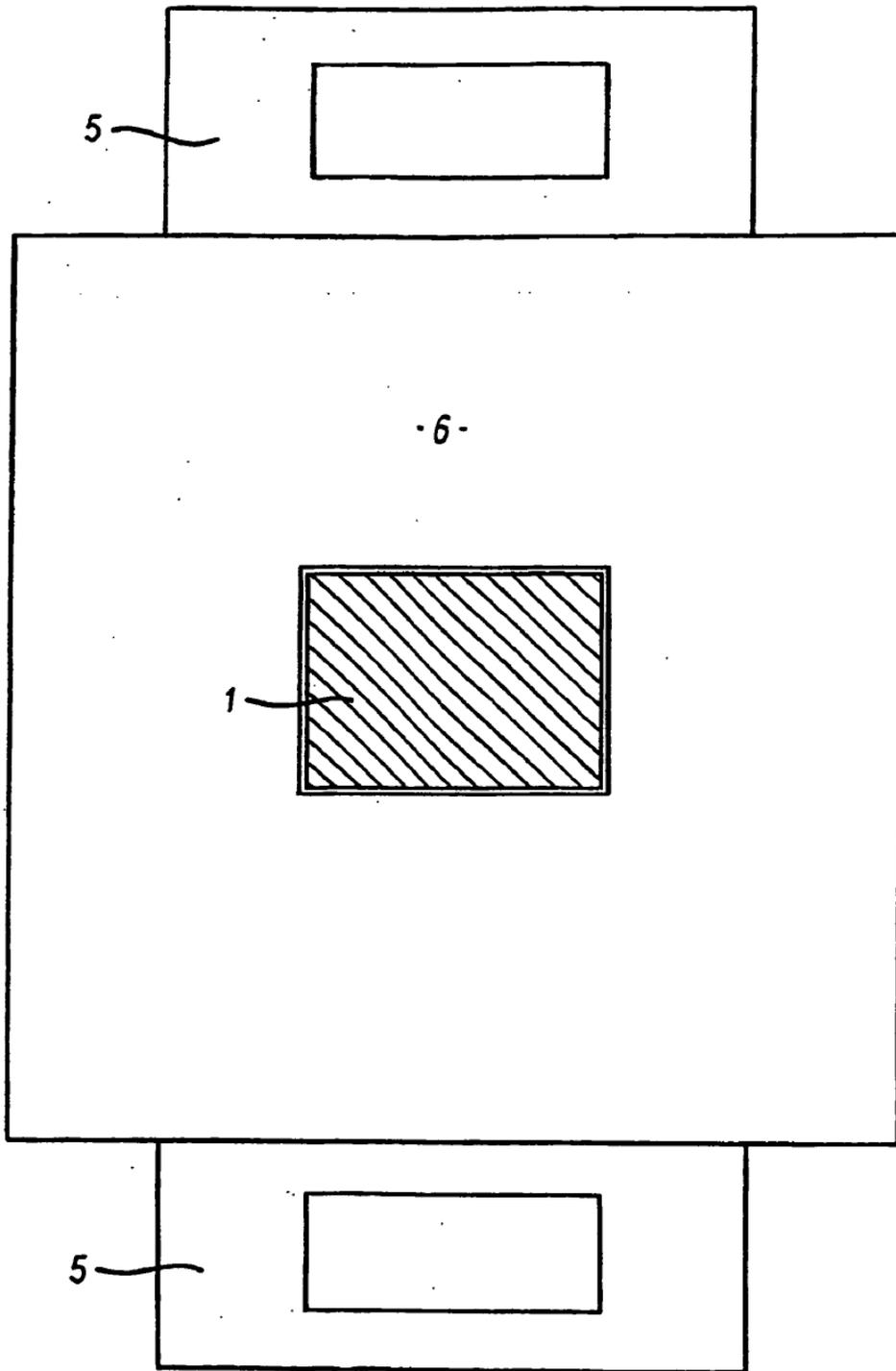


FIG. 2

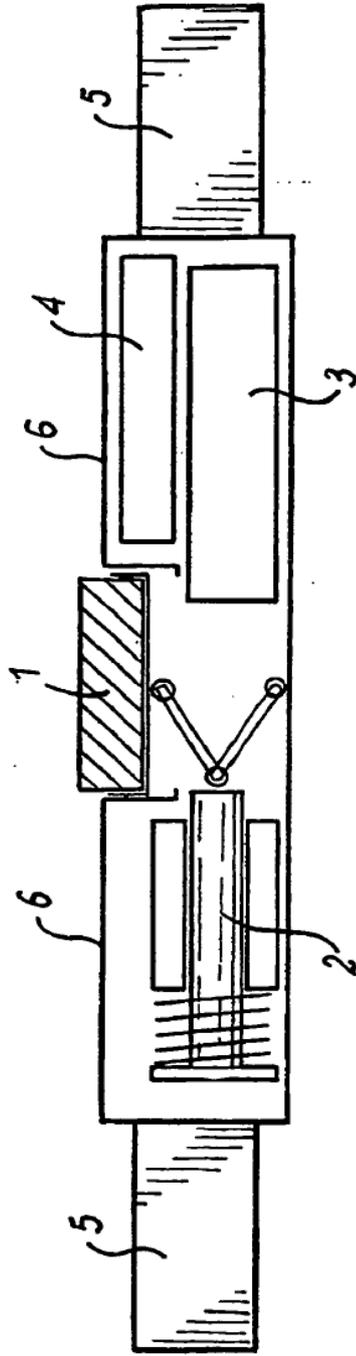


FIG. 3