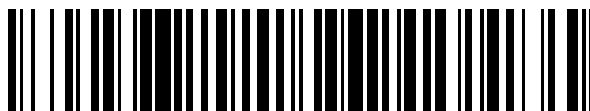


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 443**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2005 E 05737763 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1737429**

54 Título: **Suministro transdérmico de sustancias beneficiosas efectuado mediante un entorno de fuerza iónica elevada**

30 Prioridad:

19.04.2004 US 563563 P 19.04.2004 US 563558 P
 19.04.2004 US 563559 P 19.04.2004 US 563560 P
 19.04.2004 US 563561 P 19.04.2004 US 563562 P
 19.04.2004 US 563572 P 19.04.2004 US 563564 P
 19.04.2004 US 563565 P 19.04.2004 US 563566 P
 19.04.2004 US 563567 P 19.04.2004 US 563553 P
 19.04.2004 US 563554 P 19.04.2004 US 563555 P
 19.04.2004 US 563556 P 19.04.2004 US 563557 P
 19.04.2004 US 563551 P 19.04.2004 US 563552 P
 19.04.2004 US 563569 P 19.04.2004 US 563570 P
 19.04.2004 US 563571 P 19.04.2004 US 563573 P
 19.04.2004 US 563574 P 19.04.2004 US 563575 P
 19.04.2004 US 563576 P

73 Titular/es:

STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC
(100.0%)
58 CHARLES STREET
CAMBRIDGE MA 02141, US

72 Inventor/es:

FOSSEL, ERIC, THOR

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2013

ES 2 429 443 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

Suministro transdérmico de sustancias beneficiosas efectuado mediante un entorno de fuerza iónica elevada

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.573, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Flow Assisted Transdermal Preparations of Ephedra and Ephedra Components to Avoid Adverse Effects", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.575, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Flow Assisted Transdermal Delivery of Anabolic Steroids", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.574, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Augmented Flow Assisted Transdermal Delivery of Anabolic Steroids", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.558, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Flow Assisted Topical Transdermal Methods of Drug Delivery", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.559, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Delivery of Pharmaceutical Agents Effected by a Hostile Biophysical Environment", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.560, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Drug Delivery by Means of a High Ionic Strength Environment", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.576, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Delivery of Ephedra and Ephedra Components by Use of A Hostile Biophysical Environment", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.572, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "An Augmented Flow Assisted Preparation to Increase Muscle Size and Performance", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.564, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "A Flow Assisted Preparation to Increase Muscle Size and Performance", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.570, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Preparations to Improve Muscle Function and Size", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.561, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Use of a Silicon Based Matrix for Transdermal Delivery of L-Arginine and Adjuncts to Cause Beneficial Effects", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.562, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Preparation of Ibuprofen to Reduce Pain and Inflammation", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.567, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "A Transdermal Augmented L-Arginine Preparation for Treatment of Headache", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.552, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Flow Assisted Topical Transdermal Method of Drug Delivery of Drugs with Systemic Toxicity", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.569, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Delivery of Systematically Toxic Pharmaceutical Agents Effected by a Hostile Biophysical Environment", por E.T. Fossel; y la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.571, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Flow Assisted Localized Delivery of Chemotherapeutic Agents", por E.T. Fossel.

35 Esta solicitud también reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.563, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Use of Transdermal L-Arginine and Adjuncts to Cause Beneficial Effects by Increasing Local Blood Flow", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.565, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Use of Arginine and Arginine Derivatives and Adjuncts to Improve Grafting of Real and Artificial Skin", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.566, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Delivery of L-Arginine for the Purpose of Enhancing the Appearance of the Female Breast", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.553, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Use of A Transdermal L-Arginine and Adjuncts to Improve Bone Healing", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.554, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Use of a Transdermal Preparation of L-Arginine and Adjuncts to Effect Wound Healing", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.555, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Use of a Transdermal Preparation of L-Arginine and Adjuncts to Facilitate Healing of Infection", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.556, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Transdermal Delivery of L-Arginine Preparation to Regress Neuropathy and Heal and Prevent Ulcers", por E.T. Fossel; la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.557, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "A Transdermal Preparation of L-Arginine to Improve Flow in Peripheral Artery Disease and Prevent Claudication", por E.T. Fossel; y la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie nº 60/563.551, presentada el 19 de abril de 2004, titulada "Use of a Transdermal L-Arginine Preparation and Adjuncts to Improve Outcome in Transplant and Plastic Surgery", por E.T. Fossel.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente al suministro transdérmico de sustancias.

ANTECEDENTES

55 El suministro transdérmico local de fármacos, aunque deseable, está limitado por las tecnologías actuales. Pocas entidades farmacéuticas se han suministrado con éxito de forma transdérmica en dosis eficaces. Por ejemplo, se ha suministrado con éxito un número limitado de fármacos, tales como esteroides, nicotina y nitroglicerina, que no están cargados y no forman enlaces de hidrógeno, mediante difusión pasiva, basándose en el gradiente de concentración entre el exterior y el interior de la piel para suministrar el agente según la primera ley de difusión de Fick. La cantidad

de agente farmacéutico que se puede suministrar a través de difusión simple también está limitada. Por ejemplo, una vez que la concentración dentro del estrato córneo se hace igual a la exterior, el flujo de agente farmacéutico se puede detener. De este modo, se necesitan mejoras en el suministro transdérmico de sustancias, local o sistémicamente.

5 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente al suministro transdérmico de sustancias, local o sistémicamente, y al suministro transdérmico de sustancias beneficiosas mediante un entorno biofísico hostil.

Esta invención se refiere al campo del suministro transdérmico localizado de sustancias que tienen un efecto beneficioso, por ejemplo al suministro transdérmico de agentes farmacéuticos. El entorno biofísico hostil comprende un vehículo de fuerza iónica elevada, y el suministro se puede potenciar, en ciertos casos, por diversas técnicas para incrementar el flujo sanguíneo local en el sitio de suministro. Por ejemplo, las sustancias con acción localizada pueden evitar toxicidad sistémica si se suministran local y transdérmicamente. En algunos casos, diversas sustancias beneficiosas que funcionan en sitios locales, en lugar de sistémicamente, se pueden administrar de forma más eficaz mediante administración transdérmica en vez de sistémica. Si la sustancia beneficiosa se suministra a través de la piel, se puede lograr una mayor dosis en el tejido a tratar. Además, en algunos casos se puede lograr una dosis corporal total sustancialmente menor. Esto se puede entender si se considera el ejemplo de tratar dolor en las articulaciones de los dedos con un NSAID (un fármaco antiinflamatorio no esteroideo). Si el dolor se trata sistémicamente, por ejemplo mediante administración oral, se dosifica a todo el cuerpo, incluyendo a las articulaciones de los dedos, con el NSAID. La concentración de NSAID es aproximadamente la misma por todo el cuerpo, incluyendo las articulaciones de los dedos. Por otro lado, si se fuese a aplicar transdérmicamente el NSAID a las articulaciones de los dedos, no se dosificaría al resto del cuerpo (o se dosificaría en un grado significativamente menor). De este modo, la dosis total de NSAID transdérmico sólo sería una fracción de la dosis requerida para la administración sistémica.

En algunas realizaciones, las sustancias beneficiosas suministradas transdérmicamente pueden mejorar la salud, mejorar la función corporal, o tratar una variedad de estados mórbidos.

Esta invención también se refiere al campo de la función sexual potenciada. La arginina y/o los derivados de arginina y auxiliares se pueden aplicar para incrementar el flujo sanguíneo genital, lo que puede incrementar la función sexual.

En un aspecto, la invención es un vehículo de suministro que comprende un agente farmacéutico en un entorno de fuerza iónica de al menos alrededor de 1 M, para uso en un método para tratar la disfunción sexual, comprendiendo el método aplicar el vehículo de suministro a una porción de la piel de un sujeto, en el que el agente farmacéutico es yohimbina, alprostadilo, sildenafil, tadalafilo, hidrocloreuro de apomorfina o vardenafilo, en el que el vehículo de suministro comprende además L-arginina.

Se describen aquí varios métodos de administración a un sujeto (que puede ser un ser humano o un animal no humano) con una composición para la prevención o tratamiento de una afección particular. Se ha de entender que en cada descripción la invención incluye específicamente, también, la composición para uso en el tratamiento o prevención de esa afección particular, así como el uso de la composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de esa afección particular.

La presente invención también se refiere a un método para obtener una o más de las realizaciones descritas aquí, y se refiere a un método para usar una o más de las realizaciones descritas aquí.

Otras ventajas y nuevas características de la presente invención serán manifiestas a partir de la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA

La presente invención se refiere generalmente al suministro transdérmico de sustancias y al suministro transdérmico de sustancias beneficiosas por un entorno biofísico hostil. Se describen diversos métodos para el suministro transdérmico de sustancias beneficiosas. Al crear un entorno biofísico hostil, las sustancias beneficiosas se pueden suministrar a través del estrato córneo de la piel en el cuerpo. Las sustancias beneficiosas incluyen agentes farmacéuticos. Los efectos beneficiosos incluyen, por ejemplo, función y disfrute sexual mejorados. También se puede usar un entorno biofísico hostil junto con sistemas y métodos para incrementar el flujo de sangre local. Por ejemplo, usando un dador de óxido nítrico tal como L-arginina, se puede incrementar el flujo de sangre local, por ejemplo suministrando transdérmicamente el precursor de óxido nítrico. El dador de óxido nítrico puede ser la única causa del flujo de sangre incrementado, o se puede suplementar con un auxiliar tal como teofilina.

Se proporcionan aquí descripciones detalladas de las diversas realizaciones. Sin embargo, se ha de entender que la presente invención se puede llevar a cabo de diversas formas.

Un aspecto de la invención proporciona el suministro de sustancias beneficiosas, tales como agentes farmacéuticos (por ejemplo fármacos, compuestos biológicos, etc.), al cuerpo, y tales tratamientos pueden ser sistémicos o localizados, por ejemplo dirigidos a una localización específica del cuerpo, tal como los genitales, dependiendo de la aplicación específica.

5 Los agentes farmacéuticos se introducen para ayudar en el tratamiento de afecciones médicas o enfermedades, y sus síntomas asociados. En algunas realizaciones, la invención proporciona el tratamiento de afecciones médicas o enfermedades y/o males usando agentes farmacéuticos (por ejemplo, para tratar un sujeto diagnosticado con una afección médica o enfermedad, como se describe aquí), y en algunos casos, la invención proporciona el suministro de una cantidad mínima de agentes farmacéuticos para proporcionar tópicamente niveles eficaces de medicación a un área afectada a la vez que se limitan los efectos secundarios. En algunos casos, la dosis eficaz del agente farmacéutico puede ser menor que la dosis eficaz del agente farmacéutico cuando se toma oralmente. La invención proporciona composiciones para tratar disfunción eréctil y otras formas de disfunción sexual.

Los agentes farmacéuticos para disfunción eréctil o sexual son yohimbina, alprostadilo, sildenafil, tadalafilo, hidrocloruro de apomorfina y vardenafilo.

15 Como ejemplo particular, el ibuprofeno es un agente eficaz contra el dolor cuando se administra oralmente. Sin embargo, irrita al forro del estómago, y a las personas con tendencia a desarrollar úlceras o que tienen un tubo digestivo superior irritado se les advierte típicamente que eviten el uso de ibuprofeno. Al permitir la aplicación tópica de ibuprofeno al sitio de inflamación o de dolor, se evita el resto del cuerpo, especialmente el estómago.

20 Como otro ejemplo particular, aunque las hormonas del crecimiento, los esteroides, los suplementos y otros agentes se han administrado oralmente y mediante inyección para mejorar el tamaño y la función muscular, estos agentes de mejora del músculo se distribuyen a menudo por todo el cuerpo, dando como resultado que sólo una pequeña porción del agente actúe en el área muscular que se está usando y desarrollando. Para funcionar, el músculo requiere tanto fosfato de creatina (CrP) como trifosfato de adenosina (ATP). A menudo, el músculo tiene cantidades insuficientes de estas sustancias y sus precursores para mantener una función con nivel elevado. Se ha intentado la administración de estas sustancias y sus precursores, pero en dosis bajas, que es ineficaz, y en dosis elevada es tanto muy caro como produce efectos secundarios tales como malestar gastrointestinal. El uso del suministro transdérmico tópico al músculo o músculos deseados de un agente que mejora el músculo puede localizar la dosis al área deseada, y potencialmente da como resultado una mayor concentración del agente en el área deseada.

30 En la invención se incluye una variedad de métodos para efectuar o mejorar la absorción de sustancias beneficiosas (incluyendo agentes farmacéuticos). Se usa un entorno biofísico hostil. En un entorno biofísico hostil, el entorno que rodea a la sustancia beneficiosa puede ser tal que la sustancia beneficiosa sea un entorno química/energéticamente desfavorable, con respecto a la piel (por ejemplo, el potencial químico y/o la energía libre de la sustancia beneficiosa en el entorno biofísico hostil es significativamente mayor que el potencial químico y/o la energía libre de la sustancia beneficiosa en la piel, favoreciendo así energéticamente el transporte a la piel), especialmente el estrato córneo. En general, el entorno biofísico hostil que eleva el potencial químico y/o la energía libre de la sustancia beneficiosa puede estar compuesto de una fuerza iónica elevada, una concentración elevada de agentes osmóticos tales como ureas, azúcares o hidratos de carbono, un entorno de pH elevado (por ejemplo mayor que alrededor de 9, mayor que alrededor de 10, mayor que alrededor de 11, mayor que alrededor de 12, o mayor que alrededor de 13), un entorno de pH bajo (menor que alrededor de 5, menor que alrededor de 4, menor que alrededor de 3 o menor que alrededor de 2), componentes muy hidrófobos, o componentes muy hidrófilos, u otras sustancias que provocan un incremento en el potencial químico y/o la energía libre de la sustancia beneficiosa. Un componente hidrófobo puede tener un coeficiente de reparto octanol-agua de al menos alrededor de 100, al menos alrededor de 1000, al menos alrededor de 10^4 , al menos alrededor de 10^5 , o más en algunos casos. De forma similar, un componente hidrófilo puede tener un coeficiente de reparto octanol-agua menor que alrededor de 0,01, menor que alrededor de 10^{-3} , menor que alrededor de 10^{-4} , o menor que alrededor de 10^{-5} en algunos casos. Sin embargo, la presente invención se refiere a un entorno de fuerza iónica elevada, en particular de al menos alrededor de 1M.

50 En algunos casos, el vehículo de suministro define el entorno hostil biofísico. En otros casos, la sustancia beneficiosa se puede envasar de tal manera que se lleva al tejido y/o su carga se neutraliza mediante derivatización y/o formando una sal neutra. Los ejemplos de entornos biofísicamente hostiles incluyen entornos de fuerza iónica elevada (por ejemplo, mediante la adición de ureas, azúcares, hidratos de carbono, y/o sales iónicas tales como cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de colina, fluoruro de sodio, bromuro de litio, etc., así como combinaciones de estos y/u otros agentes, por ejemplo a fuerzas iónicas elevadas (por ejemplo, mayores que alrededor de 1 M, mayores que alrededor de 2 M, mayores que alrededor de 3 M, mayores que alrededor de 5 M, mayores que alrededor de 10 M, mayores que alrededor de 15 M, mayores que alrededor de 20 M, mayores que alrededor de 25 M, etc., o en algunos casos, entre alrededor de 0,25 M y alrededor de 15 M, entre alrededor de 5 M y alrededor de 15 M, entre alrededor de 10 M y alrededor de 15 M, etc.).

60 El entorno biofísico hostil puede incluir dos o más condiciones. Por ejemplo, el entorno biofísico hostil puede incluir fuerza iónica elevada (de al menos alrededor de 1 M) y un pH elevado o un pH bajo. Un entorno biofísico hostil también se puede crear, hablando generalmente, colocando una sustancia beneficiosa que está cargada relativamente de forma elevada en un entorno oleoso hidrófobo, tal como una crema a base de aceite o una loción

que contiene poca o nada de agua. La absorción se puede ayudar además combinando el uso de entornos biofísicos hostiles con el uso de agentes de penetración, como se describirá adicionalmente más abajo.

Se debería observar que un entorno biofísico hostil optimizado para una sustancia beneficiosa puede no ser necesariamente óptimo para otra sustancia beneficiosa. Por ejemplo, un entorno biofísico hostil óptimo para una sustancia beneficiosa que no está cargada y no forma enlaces de hidrógeno puede no ser necesariamente óptimo para una sustancia beneficiosa que está cargada y/o es capaz de formar enlaces de hidrógeno. De este modo, se pueden preparar u optimizar diferentes entornos biofísicos hostiles para diferentes aplicaciones, incluyendo diferentes sustancias beneficiosas que son suministradas usando el entorno o entornos biofísicos hostiles.

Un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa se puede combinar con un agente de penetración, es decir, un agente que incrementa el transporte del agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa en la piel, con respecto al transporte en ausencia del agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa. El agente de penetración se puede combinar con un entorno biofísico hostil. Los ejemplos de agentes de penetración incluyen oleorresinas de Capsicum o sus constituyentes, o ciertas moléculas que contienen anillos heterocíclicos a los que están unidas las cadenas hidrocarbonadas.

Los ejemplos de agentes de penetración incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, poloxámeros, etc.); ácidos grasos y alcoholes (por ejemplo, etanol, ácido oleico, ácido láurico, liposomas, etc.); agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de bencilonio, bromuro de oxifenonio); alcanonas (por ejemplo, n-heptano); amidas (por ejemplo, urea, N,N-dimetil-m-toluamida); ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, n-butilano); ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico); polioles (por ejemplo, etilenglicol, glicerol); sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido); terpenos (por ejemplo, ciclohexeno); ureas; azúcares; hidratos de carbono, u otros agentes. El agente de penetración puede incluir una sal, por ejemplo, como se describe previamente.

La presente invención proporciona diversos sistemas y técnicas para incrementar el flujo de sangre local. Por ejemplo, el flujo de sangre incrementado se puede usar para introducir agentes farmacéuticos (por ejemplo, fármacos, compuestos biológicos), para ayudar en el tratamiento de afecciones médicas o enfermedades y sus síntomas asociados (por ejemplo, para tratar un sujeto al que se le ha diagnosticado una afección médica o enfermedad, como se describe aquí), y/o el flujo de sangre incrementado se puede usar para proporcionar tratamiento eficaz de afecciones médicas o enfermedades y/o males con la cantidad mínima posible de agentes farmacéuticos para proporcionar tópicamente niveles eficaces de medicación a un área afectada, a la vez que se limitan los efectos secundarios. Se puede usar un dador de óxido nítrico, tal como L-arginina y/o hidrocloreuro de L-arginina, en una concentración eficaz, para incrementar el flujo de sangre localizado, que puede potenciar el suministro de un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa, por ejemplo, a tejido localmente afectado. El óxido nítrico puede relajar los vasos sanguíneos, permitiendo un mayor flujo de sangre. En algunos casos, se pueden combinar uno o más dadores de óxido nítrico (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc. dadores de óxido nítrico) con una o más sustancias beneficiosas (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc. sustancias beneficiosas) en un entorno biofísico hostil adecuado, como se describe aquí.

Además de L-arginina e hidrocloreuro de L-arginina, otros ejemplos de dadores de óxido nítrico incluyen en general D,L-arginina, D-arginina, o ésteres alquílicos (por ejemplo, de etilo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, etc.) de L-arginina y/o D-arginina (por ejemplo, un éster metílico, un éster etílico, un éster propílico, un éster butílico, etc.) y/o sus sales, así como otros derivados de arginina u otros dadores de óxido nítrico. Por ejemplo, los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloreuro, glutamato, butirato, o glicolato (por ejemplo, dando como resultado glutamato de L-arginina, butirato de L-arginina, glicolato de L-arginina, hidrocloreuro de D-arginina, glutamato de D-arginina, etc.). Otros ejemplos de dadores de óxido nítrico incluyen compuestos a base de L-arginina, tales como, pero sin limitarse a, L-homoarginina, N-hidroxi-L-arginina, L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, citrulina, ornitina, linsidomina, niprida, glutamina, etc., y sus sales (por ejemplo, hidrocloreuro, glutamato, butirato, glicolato, etc.). Todavía otros ejemplos de dadores de óxido nítrico incluyen S-nitrosotioles, nitritos, 2-hidroxi-2-nitrososidrazinas, o sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa. El dador de óxido nítrico puede ser un compuesto que estimula la producción endógena de óxido nítrico *in vivo*. Los ejemplos de tales compuestos incluyen L-arginina, sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa, ciertas citocinas, adenosina, bradiquinina, calreticulina, bisacodilo, fenolftaleína, OH-arginina, o endoteleína.

Sin estar atados por ninguna teoría, se cree generalmente que el flujo del agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa a través de la piel se puede ralentizar a medida que se acumula en el tejido. La primera ley de difusión de Fick sugiere que cuando la concentración en el interior se hace sustancialmente igual a la exterior, se detiene el flujo pasivo. El flujo de sangre local incrementado puede evitar o al menos disminuir la detención del flujo del agente farmacéutico o de otra sustancia beneficiosa. De este modo, cuando el vehículo que contiene el agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa y un dador de óxido nítrico, tal como L-arginina, se aplica a la piel, el agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa sale del vehículo al tejido de forma más fácilmente, ya que el agente farmacéutico se dispersa por flujo y no se acumula en concentración en el tejido. De este modo, en ciertas realizaciones, los agentes farmacéuticos u otras sustancias beneficiosas se pueden introducir en la piel, por ejemplo otros agentes o sustancias descritos aquí.

Un conjunto de realizaciones proporciona un flujo de sangre incrementado a los genitales, por ejemplo, usando un dador de óxido nítrico tal como L-arginina, opcionalmente en combinación con una preparación transdérmica a base de silicona y/o un auxiliar tal como teofilina. El flujo de sangre genital local adecuado es importante para la función sexual óptima y la satisfacción tanto en hombres como en mujeres. En hombres, es importante lograr y mantener una erección. En mujeres, es importante para la sensibilidad nerviosa, que es necesaria para lograr orgasmos satisfactorios. En algunos casos, la preparación puede estar contenida en un preservativo, opcionalmente con otros agentes potenciadores sexuales, tales como lubricantes.

Un ejemplo no limitante de tal preparación incluye un vehículo a base de silicona (por ejemplo, un vehículo que contiene una sustancia que contiene silicio) con propiedades de absorción excelente en la piel, que también contiene hidrocloreto de L-arginina (7,5% p/v), teofilina (5% p/v) y una mezcla de polidimetilsiloxano de peso molecular elevado y ciclotetrasiloxano de baja viscosidad (comercialmente conocido como fluido Dow Corning 1411), y preparado en agua como una emulsión. La emulsión de silicio proporciona un entorno biofísico hostil en este ejemplo. La emulsión se aplica a los genitales (por ejemplo, el pene, o el clítoris y/o la vagina) y se frota hasta que es absorbida. La emulsión puede facilitar el flujo de sangre potenciado a los genitales, portando oxígeno y otros nutrientes y sangre a ese tejido. Además, el silicio puede actuar como un lubricante para el disfrute mejorado de la función sexual. Se explican con más detalle aquí preparaciones adicionales. Otros ejemplos de sustancias que contienen silicio incluyen polidimetilsiloxano, ciclopentasiloxano, dimeticol, o dimeticona. Por ejemplo, una preparación de la invención puede ser una crema que contiene agua (20-80%), una mezcla de polidimetilsiloxano/ciclopentasiloxano (20-90% p/v) y TWEEN 20 (1-10%), y el pH puede estar entre alrededor de 3 y alrededor de 11.

Como se usa aquí, un "dador de óxido nítrico" es un compuesto que contiene un resto de óxido nítrico (NO) en él, en el que el compuesto es capaz de liberar óxido nítrico y/o transferir químicamente el resto de óxido nítrico a otra molécula, directa o indirectamente, por ejemplo a través de un proceso biológico. El dador de óxido nítrico puede liberar óxido nítrico en la piel, y/o tejidos tales como músculos y/o elementos del sistema circulatorio en estrecha proximidad a la superficie de la piel. Los ejemplos no limitantes de dadores de óxido nítrico incluyen arginina (por ejemplo, L-arginina y/o D-arginina), derivados de arginina (por ejemplo, hidrocloreto de L-arginina y/o hidrocloreto de D-arginina), nitroglicerina, aductos de nucleófilos con óxido nítrico enlazados mediante polisacáridos, hidroxilaminas N-nitroso-N-sustituidas, 1,3-(nitrooximetil)fenil-2-hidroxibenzoato, etc., como se describe con más detalle aquí. En algunos casos, la concentración de óxido nítrico y/o el dador de óxido nítrico se puede personalizar para que tenga una duración de tratamiento eficaz de al menos alrededor de 3 horas, al menos alrededor de 5 horas, o al menos alrededor de 8 horas o más en ciertos casos. La duración también se puede controlar, por ejemplo, controlando la concentración de un agente de penetración usado junto con el óxido nítrico y/o el dador de óxido nítrico. La concentración real para una aplicación particular se puede determinar por los de pericia normal en la técnica usando una experimentación no más allá de la rutinaria, por ejemplo midiendo la cantidad de transporte de óxido nítrico y/o del dador de óxido nítrico en función de la concentración *in vitro* a través de la piel muerta o modelos de animales adecuados, injertos de piel, membranas modelo sintéticas, o similares.

Como ejemplo no limitante particular, en una realización, se proporciona óxido nítrico usando L-arginina, por ejemplo, a una concentración de al menos alrededor de 0,5% en peso (% en peso o p/v) de L-arginina (opcionalmente con uno o más agentes de penetración como se explica aquí, por ejemplo un agente de penetración capaz de crear un entorno biofísico hostil), al menos alrededor de 0,75% en peso, al menos alrededor de 1% en peso, al menos alrededor de 2% en peso, al menos alrededor de 3% en peso, al menos alrededor de 5% en peso, al menos alrededor de 7% en peso, al menos alrededor de 10% en peso, o al menos alrededor de 15% en peso. La L-arginina puede estar presente en un vehículo de suministro adecuado, tal como una crema o una loción. La L-arginina puede ser particularmente útil en algunos casos debido a su baja toxicidad, a su elevada solubilidad, o a su bajo coste. En la Solicitud de Patente Internacional nº PCT/US2005/005726, presentada el 23 de febrero de 2005, titulada "Suministro Tópico de un Dador de Óxido Nítrico para Mejorar el Aspecto Corporal y de la Piel", por E.T. Fossel, se explican otros ejemplos de dadores de óxido nítrico.

De este modo, otro aspecto de la invención proporciona el suministro de óxido nítrico y/o dadores de óxido nítrico al cuerpo, como se describe posteriormente más abajo, y tales tratamientos pueden ser sistémicos o localizados, por ejemplo dirigidos a una localización específica del cuerpo, tal como la cabeza, brazos, piernas, pies, etc., dependiendo de la aplicación específica. El óxido nítrico y/o el dador de óxido nítrico puede incrementar el flujo de sangre local, potenciando de ese modo la salud de los tejidos. El flujo de sangre incrementado también puede ayudar al proceso de curación, por ejemplo cuando se ha producido una lesión o cirugía.

El óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico (por ejemplo, arginina y/o un derivado de arginina), que incluye opcionalmente un auxiliar tal como teofilina, se puede aplicar a un sujeto para mejorar el resultado de diversas afecciones médicas, tales como tratamientos quirúrgicos (por ejemplo, en el sitio de cirugía). Los ejemplos no limitantes incluyen cirugía de trasplantes y plástica, sitios de injerto de piel real o artificial, u otras áreas tratadas quirúrgicamente. Se puede aplicar un tratamiento para mejorar el flujo en arteriopatía periférica y/o evitar la claudicación, para mejorar la circulación en los pies de personas con diabetes y de aquellas con circulación alterada, para revertir la neuropatía, para sanar o evitar úlceras, para mejorar la curación de huesos, para tratar infección (por ejemplo, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas, etc.), para mejorar el injerto de piel real o artificial, y/o para mejorar la curación de heridas, y/o para mejorar un área tratada quirúrgicamente.

El óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico (por ejemplo, arginina y/o un derivado de arginina), que incluye opcionalmente un auxiliar tal como teofilina, se puede aplicar a un sujeto que tiene arteriopatía periférica (PAD), por ejemplo en sujetos tratados invasivamente o de forma no invasiva. Por ejemplo, a menudo las arterias se reabren mediante uso de angioplastia, atelectomía o cirugía de bypass, o mediante el uso de tratamientos farmacéuticos intravenosos, tales como Corlapam, Flolan, o Primacor. La PAD que se deja sin tratar o que se trata sin éxito puede conducir a claudicación, que puede ser incapacitante, dando como resultado no sólo gran dolor sino pérdida de la capacidad para llevar una vida normal.

La potenciación de la sanación ósea se puede proporcionar incrementando el flujo de sangre local. La sanación ósea es un proceso lento y complejo, y está potenciada por una variedad de proteínas y células en la sangre. Un incremento en el caudal de sangre puede potenciar así la sanación ósea. En algunos casos, la aplicación de un óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico (por ejemplo, arginina y/o un derivado de arginina), que incluye opcionalmente un auxiliar tal como teofilina, puede incrementar el flujo de sangre al hueso. De este modo, por ejemplo, se puede tratar un hueso fracturado (incluyendo un hueso roto).

Una infección se puede tratar incrementando el flujo de sangre local. El cuerpo lucha contra la infección usando células y materiales derivados de células encontrados en la sangre. El aumento de flujo de sangre al sitio de una infección puede potenciar los mecanismos del cuerpo para luchar contra la infección. De este modo, la aplicación de un óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico (por ejemplo, arginina y/o un derivado de arginina), que incluye opcionalmente un auxiliar tal como teofilina, puede incrementar el flujo de sangre al sitio de infección, lo que puede promover la sanación.

La aplicación de un óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico (por ejemplo, arginina y/o un derivado de arginina), que incluye opcionalmente un auxiliar tal como teofilina, se puede usar para tratar flujo de sangre en personas con diabetes, por ejemplo en las manos y/o pies, incrementando de ese modo el flujo de sangre en las manos y/o los pies. En algunos casos, se puede lograr una mejora duradera en el flujo de la sangre, y/o la regresión de neuropatía diabética. Por ejemplo, el flujo de sangre local se puede incrementar en al menos alrededor de 20%, o al menos alrededor de 30%. También está relacionada la prevención o tratamiento de úlceras de piel diabética, por ejemplo incrementando el flujo de sangre, como se describe previamente. El óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico (por ejemplo, arginina y/o un derivado de arginina), que incluye opcionalmente un auxiliar tal como teofilina, se puede aplicar a la piel, por ejemplo a un injerto de piel y/o material de injerto de un injerto de piel, a una herida en la piel, etc. A menudo, los injertos de piel no tienen suficiente flujo de sangre, lo que puede conducir a fallo del injerto. Potenciando el flujo de sangre al injerto de piel, por ejemplo usando el óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico, se puede reducir el fallo del injerto. En algunos casos, el óxido nítrico y/o dador de óxido nítrico se puede aplicar a tejidos próximos al injerto de piel, y/o el óxido nítrico y/o dador de óxido nítrico se puede inducir a que migre a tejidos adyacentes al injerto de piel.

La invención trata afecciones médicas no sólo potenciando el flujo de sangre a una región tratada del cuerpo, sino también potenciando el suministro transdérmico de un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa mediante el uso de un óxido nítrico y/o un dador de óxido nítrico (por ejemplo, arginina y/o un derivado de arginina), que incluye opcionalmente un auxiliar tal como teofilina, para incrementar el flujo de sangre en el sitio de transporte molecular. Tales realizaciones pueden ser relativamente simples, baratas, y/o no irritantes, y en muchos casos no se requieren dispositivos físicos o mecánicos. Tal transporte se puede incrementar adicionalmente, por ejemplo, en combinación con agentes de penetración o similares, como se describe aquí.

En algunas realizaciones de la invención, un óxido nítrico y/o dador de óxido nítrico, y/o un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa, se pueden administrar usando un vehículo de suministro tal como una crema, gel, líquido, loción, pulverización, aerosol, o parche transdérmico. Más abajo se explican ejemplos de vehículos de suministro. El vehículo de suministro puede promover la transferencia a la piel de una concentración eficaz del óxido nítrico y/o dador de óxido nítrico, y/o un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa, directa o indirectamente. Por ejemplo, el vehículo de suministro puede incluir uno o más agentes de penetración, como se describe adicionalmente aquí. El vehículo de suministro incluye un entorno biofísico hostil, usando fuerza iónica elevada, como se describe aquí. Aquellos de pericia normal en la técnica conocerán sistemas y técnicas para incorporar un óxido nítrico y/o dador de óxido nítrico, y/o un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa en vehículos de suministros tales como una crema, gel, líquido, loción, pulverización, aerosol, o parche transdérmico. En algunos casos, la concentración del óxido nítrico y/o dador de óxido nítrico, y/o un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa en el vehículo de suministro se puede reducir con la inclusión de una mayor cantidad o concentración de agente de penetración, o se puede incrementar prolongar el efecto beneficioso. En un conjunto de realizaciones, el óxido nítrico y/o dador de óxido nítrico, y/o un agente farmacéutico u otra sustancia beneficiosa se puede usar junto con un auxiliar, tal como teofilina (por ejemplo, a 10% de peso en volumen).

En el vehículo de suministro pueden estar presentes otros materiales, por ejemplo tampones, conservantes, tensioactivos, etc. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de agua, aceite mineral, estearato de glicerilo, escualeno, estearato de propilenglicol, aceite de germen de trigo, estearato de glicerilo, miristato de isopropilo, estearato de estearilo, polisorbato 60, propilenglicol, ácido oleico, acetato de tocoferol, colágeno, estearato de sorbitán, vitamina A y D, trietanolamina, metilparabeno, extracto de aloe vera, imidazolidinil urea, propilparabeno, PND, o BHA.

Como ejemplos no limitantes específicos, la crema puede tener uno o más de (p/v): agua (20-80%), aceite blanco (3-18%), estearato de glicerilo (0,25-12%), escualeno (0,25-12%), alcohol cetílico (0,1-11%), estearato de propilenglicol (0,1-11%), aceite de germen de trigo (0,1-6%), polisorbato 60 (0,1-5%), propilenglicol (0,05-5%), colágeno (0,05-5%), estearato de sorbitán (0,05-5%), vitamina A (0,02-4%), vitamina D (0,02-4%), vitamina E (0,02-4%),
 5 trietanolamina (0,01-4%), metilparabeno (0,01-4%), extracto de aloe vera (0,01-4%), imidazolidinil urea (0,01-4%), propilparabeno (0,01-4%), BHA (0,01-4%), hidrocloreto de L-arginina (0,25-25%), cloruro de sodio (0,25-25%), cloruro de magnesio (0,25-25%), y/o cloruro de colina (0,25-25%). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o en algunos casos el compuesto puede estar ausente), por ejemplo 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc.

10 En otra realización, la crema puede incluir una sustancia beneficiosa, tal como ibuprofeno, y uno o más de los siguientes: agua (20-80%), hidrocloreto de L-arginina (0-25%), cloruro de sodio (0-25%), cloruro de potasio (0-25%), estearato de glicerilo (0-15%), alcohol cetílico (0-15%), escualeno (0-15%), miristato de isopropilo (0-15%), ácido oleico (0-15%), Tween 20 (0-10%), y/o butanodiol (0-10%). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o en algunos casos el compuesto puede estar ausente), por ejemplo 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%,
 15 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc.

En algunas realizaciones, la crema puede incluir una sustancia beneficiosa, y una o más sales iónicas a una concentración al menos suficiente para producir un entorno biofísico hostil con respecto a la sustancia beneficiosa. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): una sustancia beneficiosa cargada y/o que se enlaza mediante hidrógeno y que tiene toxicidad sistémica (0,001-30%), cloruro de colina (1-30%), cloruro de sodio (2-30%), y/o cloruro de magnesio (1-20% p/v). En otro ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): hidrocloreto de L-arginina (2,5-25%), cloruro de colina (10-30%), cloruro de sodio (5-20%), y/o cloruro de magnesio (5-20%). En todavía otro ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): creatina (0,001-30%), inosina (0,001-30%), cloruro de colina (1-30%), cloruro de sodio (2-30%), cloruro de magnesio (1-20%), L-arginina (0,1-25%), y/o teofilina (0,1-20%). En algunos casos, la crema también puede contener hidrocloreto de L-arginina (0-12,5% p/v) y/o teofilina (0-10% p/v). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o en algunos casos el compuesto puede estar ausente), por ejemplo 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc. En estos ejemplos, cloruro de colina, cloruro de sodio y cloruro de magnesio pueden proporcionar un entorno de fuerza iónica elevada.
 20
 25

En ciertos aspectos de la invención, múltiples tratamientos del vehículo de suministro pueden incrementar la duración de los efectos de la sustancia beneficiosa, por ejemplo se pueden aplicar dos, tres, cuatro, cinco o más tratamientos, dependiendo de la aplicación particular. Por ejemplo, con administraciones repetidas, los efectos beneficiosos de cada tratamiento se pueden extender hasta diez o veinticuatro horas después del tratamiento, o más en algunos casos. Tales tratamientos se pueden dar a cualquier frecuencia adecuada, dependiendo de la aplicación particular, por ejemplo cada 4 horas, cada 8 horas, cada 12 horas, cada 18 horas, cada 1 día, cada 2 días, cada 3 días, cada semana, etc. Por ejemplo, el tratamiento se puede proporcionar entre alrededor de 2 y alrededor de 30 veces en un período de tiempo de alrededor de 30 días. En algunos casos, el primer tratamiento se puede dar a un mayor nivel o concentración que el tratamiento subsiguiente.
 30
 35

Los siguientes ejemplos son comparativos pero pretenden ilustrar la presente invención.

EJEMPLO 1

40 En este ejemplo, una mujer de 57 años con artritis grave en sus manos y dedos aplicó una crema que comprende un entorno biofísico hostil, junto con 10% p/v de ibuprofeno y 12,5% p/v de L-arginina, a sus manos. Frotó la crema en la piel de sus manos y dedos hasta que se absorbió completamente. En 10 minutos notó un alivio sustancial del dolor. En 30 minutos, el dolor se había ido completamente. El alivio del dolor persistió varias horas.

EJEMPLO 2

45 En este ejemplo, un hombre de 37 años con dolor en el hombro aplicó una crema que comprende un entorno biofísico hostil, junto con 10% p/v de ibuprofeno y 12,5% p/v de L-arginina, al hombro dolorido. Frotó la crema hasta que se absorbió completamente. En 30 minutos, el dolor se había ido completamente. El dolor nunca volvió.

EJEMPLO 3

50 Una mujer de 54 años con una intensa cefalea en la sien derecha aplicó una crema que comprende un entorno biofísico hostil, 10% p/v de ibuprofeno, y 12,5% p/v de L-arginina a la sien dolorida. Frotó la crema hasta que se absorbió completamente. En 10 minutos, se logró el alivio sustancial de la cefalea. En 20 minutos, el dolor se había ido. El dolor nunca volvió.

EJEMPLO 4

55 Una mujer de 33 años con una historia de infección por herpes genital se trató con una preparación transdérmica tópica de aciclovir. El herpes se caracteriza por brotes que comienzan como un área roja, algunas veces con prurito, y progresa a llagas abiertas. La preparación de aciclovir incluyó un entorno biofísico hostil, 2,5% p/v de aciclovir, y

12,5% p/v de L-arginina. Esta preparación se aplicó tan pronto como aparecieron las áreas rojas y algunas veces prurito. Este tratamiento dio como resultado la regresión del brote de herpes incipiente, volviendo el área a la normalidad en dos días y evitando que se desarrollen las llagas abiertas.

EJEMPLO 5

5 Un hombre de 58 años que sufre claudicación de la pierna inferior aplicó una crema que comprende hidrocloreto de L-arginina (12,5% p/v), cloruro de colina (10% p/v), cloruro de magnesio (5% p/v), y cloruro de sodio (5% p/v) en una base penetrante a sus piernas todas las noches. Después de usarla diariamente durante tres días, los calambres de la claudicación no volvieron a aparecer en tanto que continuó el uso diario de la crema.

EJEMPLO 6

10 En este ejemplo, se trató a un hombre de 72 años con una historia de PAD durante doce años y claudicación que le incapacita gravemente. Comenzó el uso diario de una crema que contiene hidrocloreto de L-arginina (12,5% p/v), cloruro de colina (10% p/v), cloruro de magnesio (5% p/v), y cloruro de sodio (5% p/v) en una base penetrante a sus piernas inferiores. Después de tres días de uso, la frecuencia de los ataques se redujo notablemente, y después de diez días los ataques cesaron. El uso diario continuado de la crema continuó evitando los ataques.

EJEMPLO 7

15 Desde hace mucho, se sabe que la disfunción circulatoria y sus secuelas son una complicación importante de la diabetes. Por ejemplo, se ha demostrado que, en diabetes, la funcionalidad del sistema de óxido nítrico (NO)/óxido nítrico sintasa (eNOS) endotelial está alterada. NO se genera en el endotelio a través de la oxidación del aminoácido L-arginina por la enzima eNOS. NO provoca que el músculo liso vascular se relaje, dando como resultado un flujo de
20 sangre incrementado. Además de ser un sustrato de eNOS, L-arginina facilita la dimerización de dos subunidades idénticas de eNOS, formando un homodímero. La enzima sólo es activa en forma dímera. En las condiciones apropiadas, la dimerización se produce rápidamente, en una escala de tiempo de minutos. Una vez formado, el dímero es generalmente estable.

25 Los sujetos con diabetes pueden tener niveles anormalmente bajos de L-arginina y niveles elevados del inhibidor de eNOS, dimetilarginina asimétrica (ADME) en su plasma. Aunque ahora se reconoce el valor de incrementar los niveles de L-arginina en casos de circulación alterada, los esquemas prácticos para uso terapéutico de L-arginina han sido engañosos. En este ejemplo, se determinó si el suministro transdérmico de L-arginina mejoraría la función vascular de los pies en pacientes con diabetes, según se indica por el flujo y la temperatura.

30 El ejemplo se diseñó como un protocolo cruzado de dos períodos controlado con vehículo bienmascarado, con períodos de reposo farmacológico de una semana. Se enrolaron dieciséis sujetos, y trece completaron el estudio (edad 56 +/- 8 años). Tras analizar los datos, se demostró que el efecto de L-arginina persistió durante los períodos de reposo farmacológico (Tablas 1 y 2, representando AU las Unidades Arbitrarias). Debido a esto, excepto por la exposición inicial de L-arginina sobre pies vírgenes, el análisis se alteró para determinar el efecto de la exposición acumulativa a L-arginina durante todo el protocolo. El caudal de sangre se midió en el área metatarsiana y de Aquiles usando un caudalímetro de Doppler, y la temperatura se midió en las áreas metatarsiana y del dedo gordo
35 usando un termómetro de infrarrojos. La crema activa fue un vehículo humectante a base de agua que contiene 12,5% de hidrocloreto de L-arginina en un entorno biofísico hostil que comprende concentraciones elevadas de cloruro de colina, cloruro de sodio y cloruro de magnesio. El vehículo de control fue idéntico, excepto que se omitió la L-arginina.

40 En la primera visita, después de que se hicieron las medidas del valor inicial, cada sujeto frotó crema activa (4 mg de L-arginina/cm²) en un pie, y vehículo en el otro. Después de 30 minutos, se realizaron mediciones nuevamente. A continuación siguió un período de reposo farmacológico de una semana. Los pacientes volvieron tras el período de reposo farmacológico, y se realizaron medidas del flujo y de la temperatura. Entonces se les suministró al azar crema activa o crema de placebo, y se les pidió que la frotasen en sus pies en la mañana y en la noche cada día durante dos semanas. Al final de las dos semanas, los sujetos regresaron y nuevamente se hicieron mediciones. A esta tercera visita le siguió un segundo período de reposo farmacológico de una semana. Al final de ese período, los sujetos regresaron y se realizaron mediciones. Se les administró el producto intercambiado y se les pidió que volviesen a frotarlo en sus pies por la mañana y por la noche durante dos semanas. Los sujetos volvieron para unas mediciones finales del flujo y de la temperatura al final de ese período.

50 En la primera visita, el flujo se incrementó en el Aquiles en el pie con crema activa de 8,1 +/- 3,3 a 11,5 +/- 5,5 (p = 0,05) treinta minutos después de la aplicación. En el pie que recibió crema de placebo, el flujo no aumentó (8,1 +/- 1,4 frente a 8,3 +/- 2,2). Además, en la última visita, la temperatura en el área metatarsiana había aumentado desde el valor inicial de 82,0 +/- 2,3 a 86,9 +/- 2,4 (p < 0,0001), y la temperatura en el dedo gordo había aumentado desde el valor de la visita inicial de 74,4 +/- 4,2 a 82,4 +/- 4,8 (p < 0,0001). En la última visita, el flujo en el área metatarsiana había aumentado de 8,7 +/- 4,3 a 11,6 +/- 5,5 (p < 0,0001) y el flujo en el área de Aquiles había aumentado de 8,4 +/- 2,5 a 11,4 +/- 5,5 (p = 0,02). Aunque el fracaso del efecto de la L-arginina al reposo farmacológico eliminó la oportunidad para el control de placebo, la mejora en la temperatura y el flujo fue sustancial y estadísticamente muy
55 significativa. Aunque misterioso, una explicación de la persistencia del efecto de L-arginina es que la concentración

de L-arginina en el tejido local se hace suficientemente elevada para provocar que los monómeros inactivos de eNOS formen dímeros activos.

De este modo, en los pacientes con diabetes estudiados en este ejemplo, el tratamiento de sus pies con una preparación transdérmica de L-arginina mejoró tanto el flujo como la temperatura, y este efecto fue sorprendentemente duradero. Tal mejora del flujo de sangre local comprometido sería beneficioso y podría reducir las complicaciones de la enfermedad.

5

Tabla 1. Efecto de crema transdérmica de L-arginina sobre la temperatura

	Metatarsiano (°F)	p frente a Visita 1	Dedo gordo (°F)	p frente a Visita 1
Visita 1	82,0 +/- 2,3		74,4 +/- 4,2	
Visita 2	84,1 +/- 3,4	0,004	77,7 +/- 5,3	0,01
Visita 3	87,0 +/- 2,4	<0,0001	83,6 +/- 4,9	<0,0001
Visita 4	86,1 +/- 2,4	<0,0001	80,6 +/- 5,4	<0,0001
Visita 5	86,9 +/- 2,4	<0,0001	82,4 +/- 4,8	<0,0001

Tabla 2. Efecto de crema transdérmica de L-arginina sobre el flujo

	Metatarsiano (AU)	p frente a Visita 1	Aquiles (AU)	p frente a Visita 1
Visita 1	8,7 +/- 4,3		8,4 +/- 2,5	
Visita 2	10,08 +/- 5,9	NS	8,5 +/- 3,9	NS
Visita 3	10,08 +/- 4,8	0,05	9,2 +/- 3,9	NS
Visita 4	11,6 +/- 8,3	NS	10,0 +/- 4,2	0,06
Visita 5	11,6 +/- 5,5	<0,0001	11	

10

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra un método para preparar una fórmula transdérmica de la invención que incluye ibuprofeno. La composición final se muestra en la Tabla 3. Por supuesto, aquellos de pericia normal en la técnica entenderán que también son posibles porcentajes distintos de los dados más abajo, según otras realizaciones de la invención.

15

Tabla 3. Ejemplo de una preparación transdérmica

Agua	49%
Hidrocloruro de L-arginina	7,5%
Ibuprofeno (sal sódica)	7,5%
Cloruro de sodio	10%
Cloruro de potasio	5%
Estearato de glicerilo (SE)	7%
Alcohol cetílico	7%
Escualeno	2%
Miristato de isopropilo	1%
Ácido oleico	1%
Tween 20	2%
Butanodiol	1%

5 Para preparar la formulación en este ejemplo, se mezclaron cloruro de sodio, cloruro de potasio, L-arginina e ibuprofeno en agua, después se calentó hasta 74 grados C con mezclamiento rápido. En un recipiente distinto, se mezclaron juntos los ingredientes que quedaban, y se calentó hasta 74 grados C. Los otros ingredientes se añadieron entonces a la fase acuosa a 74 grados C con mezclamiento rápido. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente con mezclamiento continuo. En este punto, se formó una emulsión con una consistencia relativamente espesa. La emulsión se homogeneizó entonces a velocidad elevada a temperatura ambiente para espesar la consistencia.

10 Según aspectos de la invención descritos e ilustrados aquí, se puede proporcionar una sustancia o sustancias beneficiosas (por ejemplo, agente o agentes farmacéuticos) (por ejemplo, en un vehículo de suministro) a una concentración entre alrededor de 0,1% y alrededor de 25% (por ejemplo a una concentración de 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc.). sin embargo, se pueden usar concentraciones más elevadas (por ejemplo, por encima de 25%, 30%, 40%, 50% o superiores) o más bajas (por ejemplo, por debajo de 0,1%, 0,05% o inferiores) de la sustancia o sustancias beneficiosas. Como se usa aquí (para una sustancia beneficiosa o cualquier otro compuesto descrito aquí), un % de concentración puede ser un % en peso, un % en volumen, o un % de peso en volumen. Como se usa aquí, una sustancia beneficiosa puede ser, por ejemplo, una sustancia beneficiosa cargada, una sustancia beneficiosa no cargada, una sustancia beneficiosa que forma enlaces de hidrógeno, una sustancia beneficiosa que no forma enlaces de hidrógeno, etc.

20 Aunque se han descrito e ilustrado aquí varias realizaciones de la presente invención, los expertos normales en la técnica preverán fácilmente una variedad de otros medios y/o estructuras para llevar a cabo las funciones y/o obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas aquí, y cada una de tales variaciones y/o modificaciones está considerada como dentro del alcance de la presente invención. Más generalmente, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos aquí pretenden ser ejemplares, y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las que se usan las enseñanzas de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de averiguar, usando una experimentación no más allá de la rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas aquí. Por lo tanto, se entenderá que las realizaciones anteriores se presentan sólo a título de ejemplo, y que, dentro del alcance de las reivindicaciones anejas y equivalentes a ellas, la invención se puede poner en práctica de otro modo a como se describe y reivindica específicamente. La presente invención se refiere a cada característica, sistema, artículo, material, kit y/o método individual descrito aquí. Además, se incluye cualquier combinación de dos o más de tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos, si tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos no son mutuamente inconsistentes.

35 Todas las definiciones, como se definen y usan aquí, se deberían entender para prevalecer sobre definiciones de diccionarios, definiciones en documentos incorporados como referencia, y/o significados normales de los términos definidos.

Los artículos indefinidos “un” y “una”, como se usan aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, excepto que se indique claramente lo contrario, deberían entenderse que significan “al menos uno”.

40 La frase “y/o”, como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debería entenderse que significa “cualquiera o ambos” de los elementos así conjuntados, es decir, elementos que están presentes de forma conjunta en algunos casos y presentes disyuntivamente en otros casos. Los elementos múltiples enunciados con “y/o” deberían interpretarse de la misma forma, es decir, “uno o más” de los elementos así conjuntados. Pueden estar opcionalmente presentes otros elementos distintos de los elementos identificados específicamente por la cláusula “y/o”, ya sea que estén relacionados o no relacionados con esos elementos específicamente identificados. De este modo, como ejemplo no limitante, una referencia a “A y/o B”, cuando se usa conjuntamente con un lenguaje de extremo abierto tal como “que comprende”, se puede referir, en una realización, a A solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a B solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en todavía otra realización, tanto a A como a B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

50 Como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, “o” debería entenderse que tiene el mismo significado que “y/o” como se define anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan artículos en una lista, “o” o “y/o” deben interpretarse como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también que incluye más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, artículos no listados adicionales. Sólo los términos claramente indicados en el sentido contrario, tales como “solamente uno de” o “exactamente uno de”, o, cuando se usan en las reivindicaciones, “que consiste en”, se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término “o”, como se usa aquí, sólo se debe de interpretar que indica alternativas exclusivas (es decir, “uno y el otro pero no ambos”) cuando va precedido por términos de exclusividad, tales como “ya sea”, “uno de”, “solamente uno de”, o “exactamente uno de”. “Que consiste esencialmente en”, cuando se usa en las reivindicaciones, debe tener su significado normal como se usa en el campo de la ley de patentes.

5 Como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la frase “al menos uno”, en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse que significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero que no incluye necesariamente al menos uno de cada uno de los elementos específicamente listados en la lista de elementos, y no excluyendo cualesquiera combinaciones de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que puedan estar presentes opcionalmente elementos distintos de los elementos específicamente identificados en la lista de elementos a la que se refiere la frase “al menos uno”, ya sea que estén relacionados o no relacionados con esos elementos específicamente identificados. De este modo, como ejemplo no limitante, “al menos uno de A y B” (o, de forma equivalente, “al menos uno de A o B”, o, de forma equivalente, “al menos uno de A y/o B”) se puede referir, en una realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, A, sin que B esté presente (e incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, B, sin ningún A presente (e incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en todavía otra realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, A, y al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, B (e incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

15 También se debería entender que, excepto que se indique claramente lo contrario, en cualesquiera métodos descritos aquí que incluyen más de una etapa o actuación, el orden de las etapas o actuaciones del método no está necesariamente limitado al orden en el que se citan las etapas o actuaciones del método.

20 En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases transicionales tales como “que comprende”, “que incluye”, “que posee”, “que tiene”, “que contiene”, “que implica”, “que posee”, “compuesto de”, y similares, se han de entender de extremos abiertos, es decir, significa que incluyen pero no se limitan a. Sólo las frases transicionales “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” deben ser frases transicionales cerradas o semicerradas, respectivamente, como se expone en el Manual de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos de América de Procedimientos de Examen de Patentes, Sección 2111.03.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un vehículo de suministro que comprende un agente farmacéutico en un entorno de fuerza iónica de al menos alrededor de 1 M, para uso en un método para tratar disfunción sexual, comprendiendo el método aplicar el vehículo de suministro a una porción de la piel de un sujeto, en el que el agente farmacéutico es yohimbina, alprostadilo, sildenafil, tadalafilo, hidrocloreuro de apomorfina o vardenafilo, en el que el vehículo de suministro comprende además L-arginina.
2. Un vehículo de suministro según la reivindicación 1, en el que el entorno es capaz de conducir el agente farmacéutico a través del estrato córneo.
- 10 3. Un vehículo de suministro según la reivindicación 1, en el que la disfunción sexual es disfunción eréctil o disfunción sexual femenina.
4. Un vehículo de suministro según la reivindicación 1, en el que el vehículo de suministro está contenido en un preservativo.
5. Un vehículo de suministro según la reivindicación 1, en el que el método comprende aplicar el vehículo de suministro al clítoris y/o a la vagina.