

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 202**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/24** (2006.01)

**A61L 15/44** (2006.01)

**A61L 15/46** (2006.01)

**A61L 15/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2007 E 07766275 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2040763**

54 Título: **Sistema de suministro de peróxido de hidrógeno**

30 Prioridad:

**19.07.2006 GB 0614278**

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

**09.04.2014**

73 Titular/es:

**ARCHIMED LLP (100.0%)  
Colworth Science Park Sharnbrook  
Bedford, Bedfordshire MK44 1LQ , GB**

72 Inventor/es:

**DAVIS, PAUL, JAMES y  
AUSTIN, ANDREW, JOHN**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 454 202 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

Sistema de suministro de peróxido de hidrógeno

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un sistema de suministro, por ejemplo un apósito, que comprende peróxido de hidrógeno para su aplicación a una parte del cuerpo humano o animal especialmente para el tratamiento de la piel, por ejemplo un sitio de herida.

10

**Antecedentes de la invención**

El peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) es una sustancia antimicrobiana conocida para su uso sobre la piel y en heridas. Se produce de manera natural en el cuerpo por glóbulos blancos como parte de las actividades de defensa inmunitaria en respuesta a la infección y a través de la acción de la enzima superóxido dismutasa. No hay ningún mecanismo de evasión microbiana conocido mediante el cual los microbios puedan escapar de sus efectos y tiene una vida útil corta, descomponiéndose muy rápidamente en agua y oxígeno en los tejidos. Sin embargo, excesivo peróxido de hidrógeno puede ser tóxico para las células tisulares, y la postura prevalente en la comunidad médica es que su toxicidad potencial es demasiado grande como para justificar su aplicación regular a la piel o heridas abiertas. Aún así, pueden usarse dosis de peróxido de hidrógeno limitadas muy cuidadosamente como medio para enriquecer el entorno de la herida con abundante oxígeno, siempre que poco, si acaso algo, de peróxido de hidrógeno intacto alcance los tejidos vivos. Están presentes catalasa y otras sustancias que descomponen el peróxido de hidrógeno en la herida y en la epidermis en cantidades suficientes como para garantizar una descomposición muy rápida.

15

20

25

Por estos motivos, hay una necesidad de proporcionar un medio para administrar peróxido de hidrógeno a heridas o la piel, que vaya más allá de la aplicación directa de una fuente de peróxido de hidrógeno como un líquido o una película u otro formato, directamente sobre heridas o la piel. Se necesita un método de aplicación más controlado, si va a usarse peróxido de hidrógeno eficazmente para el tratamiento de heridas o la piel.

30

En particular, si los niveles de dosis pudiesen controlarse de manera fiable y automática a través de un mecanismo sencillo, práctico, podría usarse peróxido de hidrógeno de manera segura con gran ventaja. Cualquier mecanismo de este tipo tendría que limitar la tasa de administración de peróxido de hidrógeno a heridas o la piel, de manera que se descompusiera de manera instantánea y completa en agua y oxígeno antes de que cantidades apreciables puedan salir del apósito. En esta situación, sería posible lograr la oxigenación, sin que los tejidos de la herida experimenten nunca exposición a peróxido de hidrógeno. En determinados tipos de aparatos o apósitos de heridas, puede usarse peróxido de hidrógeno para dirigir la producción de yodo a partir de yoduro, siempre que haya un compartimento de reactor dentro del apósito en el que tenga lugar la reacción, y que el acceso de peróxido de hidrógeno pueda regularse apropiadamente. Por tanto, puede utilizarse peróxido de hidrógeno en el tratamiento de heridas o estados cutáneos como agente antimicrobiano por sí mismo, como medio para proporcionar oxígeno o como medio para dirigir la producción de yodo *in situ* para la administración de yodo controlada. Puede ser deseable que las tres funciones se proporcionen simultáneamente.

35

40

Se ha usado peróxido de hidrógeno durante muchos años como sustancia antimicrobiana para limpiar heridas de todas las clases y como antiséptico general biológicamente compatible. Se usa a menudo para limpieza de superficies y doméstica como una alternativa más segura y aceptable medioambientalmente al "blanqueamiento" (disoluciones de hipoclorito de sodio). En aplicaciones médicas, se han usado pomadas que contienen peróxido de hidrógeno, por ejemplo, para el tratamiento de úlceras de las piernas, escaras de decúbito, heridas menores e infección. Sin embargo, hay problemas asociados con el peróxido de hidrógeno, tal como se usa actualmente. La disolución de peróxido de hidrógeno es inestable, oxidándose fácilmente en agua y oxígeno; además, el peróxido de hidrógeno a alta concentración puede dañar la piel normal y células responsables de la cicatrización en el lecho de la herida. Es muy difícil o incluso imposible usar peróxido de hidrógeno como parte de un apósito de heridas predosificado, ya que su inestabilidad produciría un producto con una vida útil de almacenamiento inconvenientemente corta. La dosificación de disoluciones de peróxido de hidrógeno simples en el punto de aplicación no proporcionaría una administración sostenida a lo largo de un periodo prolongado de manera útil. Cuando se usa en el tratamiento de heridas (tal como se describe en la Farmacopea Británica, por ejemplo), se necesitan concentraciones muy altas (normalmente del 3%) para lograr un efecto antimicrobiano potente a lo largo de un intervalo de tiempo muy corto. Incluso este tratamiento de corta duración puede ser eficaz, debido a la eficacia antimicrobiana del peróxido de hidrógeno y el efecto de limpieza física de la inevitable formación de espuma que se produce a medida que se liberan copiosas cantidades de oxígeno gaseoso, pero existe la desventaja adicional de que tales altas concentraciones pueden ser relativamente dañinas para las células huésped y pueden dificultar el proceso de cicatrización. Por este motivo, el uso de peróxido de hidrógeno tiende a restringirse a la limpieza y esterilización de heridas iniciales. Aún así, es una sustancia de defensa natural, producida por las propias células del cuerpo (aunque a concentraciones inferiores) y se reconoce cada vez más como una molécula mensajera intercelular e intracelular, implicada en regulación y señalización moleculares de célula a célula. Indudablemente, el peróxido de hidrógeno es potencialmente una molécula muy beneficiosa, si puede usarse a las concentraciones correctas a lo largo de un transcurso de tiempo apropiado y con las formulaciones o moléculas auxiliares correctas.

45

50

55

60

65

El documento WO 2005/072784 se refiere a un apósito cutáneo que comprende un material de hidrogel hidratado que incluye una fuente de iones lactato y un suministro de glucosa, que puede usarse conjuntamente con una capa superpuesta que contiene un suministro de peróxido de hidrógeno preformado o una sustancia precursora de peróxido de hidrógeno.

### Sumario de la invención

La invención proporciona un sistema de administración de peróxido de hidrógeno, que está libre de una fuente de iones lactato y un suministro de glucosa, y para administrar peróxido de hidrógeno a una parte de un cuerpo humano o animal, que comprende, antes de su uso, un componente que comprende peróxido de hidrógeno, y un componente en estado hidratado, de manera que, en uso, cuando los componentes se ponen en contacto entre sí, y se disponen con el componente hidratado más cerca de la piel que el componente de peróxido de hidrógeno, el peróxido de hidrógeno migra hacia el componente hidratado.

El componente superior puede estar en estado seco o húmedo, pero está preferiblemente en estado seco por motivos de estabilidad en almacenamiento.

El sistema de administración es adecuado para administrar peróxido de hidrógeno a una parte del cuerpo humano o animal. Sin embargo, normalmente se aplicará a la piel, por ejemplo un sitio de herida, y en este caso el sistema de administración adopta la forma de un apósito y los componentes superior e inferior son componentes del apósito.

El sistema de administración está diseñado para usarse como una unidad individual, en la que los dos componentes se juntan en el punto de uso. El componente inferior quiere decir el componente que está más cerca de la piel en uso, estando ubicado el componente superior encima del componente inferior del apósito.

Los componentes se construyen de un material que puede dispensarse como una entidad coherente, ya sea en forma de lámina (o película), o como un gel amorfo (por ejemplo que puede dispensarse apretando un dispensador) y que permanecerá en su lugar cuando se aplica al sitio diana (por ejemplo una herida o una zona de la piel).

“Estado seco” significa que no hay agua libre en el material, de manera que no se produce pérdida de agua significativa o medible a través de evaporación en condiciones ambientales normales de temperatura, presión y humedad. Estado seco incluye estado desecado, que es un estado secado más meticulosamente. Estado desecado significa un estado mantenido mediante almacenamiento en un entorno cerrado por una barrera impermeable a la humedad, en el que el material se mantiene escrupulosamente libre de agua por medio de un desecante añadido.

En realizaciones en las que el componente superior está en estado seco, el peróxido de hidrógeno es particularmente estable y se conserva en el material. El componente superior puede almacenarse en condiciones adecuadas durante un periodo de tiempo prolongado, permaneciendo el peróxido de hidrógeno estable en el mismo.

#### Componente superior que contiene peróxido de hidrógeno

El peróxido de hidrógeno se incorpora en el componente superior, que puede considerarse que es un material “portador” para el peróxido de hidrógeno. El componente superior puede estar en una forma secada, si es más conveniente o económica, pero es igualmente aceptable que el material portador esté en un estado hidratado, tal como un hidrogel con alto contenido en agua. El peróxido de hidrógeno está dispersado preferiblemente por todo el componente superior. Normalmente, el componente superior comprende una matriz (ya esté en estado seco o hidratado) con el peróxido de hidrógeno dispersado en la misma, preferiblemente de una manera razonablemente homogénea.

El componente superior comprende preferiblemente un material de polímero.

Un material de polímero preferido comprende poli(alcohol vinílico) (PVA). PVA tiene propiedades convenientes y aceptables para su uso en el tratamiento de la piel, por ejemplo que no es tóxico. PVA también es fácil de manejar y usar, formando fácilmente una película al secar una disolución de PVA en agua, siendo la película resultante fácil de manejar. PVA también está fácilmente disponible y es barato. No se requiere reticulación para formar un material sólido, por ejemplo en forma de una película, aunque puede emplearse opcionalmente reticulación. PVA está disponible en una amplia gama de calidades basándose en el peso molecular y grado de hidrólisis, que afectan a las propiedades físicas del material. Pueden seleccionarse fácilmente calidades apropiadas de PVA para producir un producto de polímero que tiene propiedades deseadas para un uso previsto particular. Por ejemplo, para su uso en apósitos cutáneos, se han obtenido buenos resultados mediante el uso de PVA con un peso molecular en el intervalo de 100.000 a 200.000, sustancialmente hidrolizado completamente (hidrolizado al 98-99%), por ejemplo en forma del código 36.316-2 de Aldrich, en forma no reticulada.

Otro material de polímero preferido comprende polivinilpirrolidona (PVP). Las propiedades de PVP son muy similares a las de PVA, y PVP también es aceptable para su uso en el tratamiento de la piel. PVP está fácilmente disponible

en una gama de diferentes pesos moleculares. Pueden seleccionarse fácilmente calidades apropiadas de PVP. Por ejemplo, se han obtenido buenos resultados usando una PVP que tiene un promedio de peso molecular de 360.000, por ejemplo en forma del código PVP360 de Sigma, en forma no reticulada.

- 5 Pueden usarse mezclas de materiales de polímero, encontrándose que la presencia de al menos algo de PVP es beneficiosa para la estabilidad del peróxido de hidrógeno.

10 La forma del componente superior puede seleccionarse para adecuarse al uso previsto. Para su uso en apósitos cutáneos, el componente está convenientemente en forma de una lámina, capa o película. La capa o película tiene normalmente un grosor en el intervalo de 0,01 a 1,0 mm, preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 0,5 mm.

15 El peróxido de hidrógeno puede incorporarse en el componente superior en forma de peróxido de hidrógeno *per se* o peróxido de hidrógeno en combinación con o complejo con otra entidad. Se han obtenido buenos resultados con un complejo de peróxido de hidrógeno-urea: éste está disponible como un polvo seco, y así es fácil de manejar, liberando aún peróxido de hidrógeno.

El material de peróxido de hidrógeno puede incluir opcionalmente un soporte para proporcionar rigidez cuando esté húmedo.

- 20 El material de peróxido de hidrógeno puede incluir también un humectante, por ejemplo glicerol o propilenglicol, para ayudar en la flexibilidad de la película seca.

25 El componente superior se prepara convenientemente mezclando una disolución de un polímero (por ejemplo una disolución acuosa de PVA y/o PVP) y peróxido de hidrógeno (por ejemplo una disolución acuosa de complejo de peróxido de hidrógeno-urea), y secando la mezcla para producir un material sólido, por ejemplo formando una película mediante un procedimiento de colada. Los expertos en la técnica conocen bien técnicas adecuadas.

#### Componente hidratado inferior

30 El componente inferior está en un estado hidratado, lo que significa que contiene suficiente agua como para que el peróxido de hidrógeno portado en el componente superior difunda a través de su estructura y hasta la superficie de contacto con la diana, por ejemplo una herida o la piel. Si el componente superior se suministra en un estado seco, se hidratará (humedecerá) mediante el contacto con el agua del componente inferior. En este caso, el peróxido de hidrógeno se disolverá y liberará en el componente inferior. Se requiere suficiente agua dentro del componente inferior como para formar una unión de líquidos en contacto entre el material y una fuente de agua.

Adicionalmente, el componente inferior proporciona una fuente de humedad que puede actuar en uso manteniendo un entorno húmedo beneficioso dentro de un sitio de herida diana.

40 El material del componente inferior puede estar en forma de hidrogel, una esponja, una espuma o alguna otra forma de matriz hidrófila que pueda contener suficiente agua como para permitir una trayectoria de difusión controlada entre la capa de peróxido de hidrógeno y el sitio diana. Preferiblemente, el agua contendrá solutos que sirven para regular el paso de peróxido de hidrógeno, por ejemplo mediante enlaces de hidrógeno, lo que puede lograrse mediante concentraciones apropiadas de polímeros, por ejemplo polisacáridos, incluyendo glucosaminoglucanos.

45 Preferiblemente, la capa contendrá polímeros poliacrílicos, tales como poli(ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico) (poliAMPS), que sirven para conferir propiedades de gel sólido así como la capacidad para controlar la transmisión de peróxido de hidrógeno.

50 El componente inferior puede controlar las velocidades de flujo de peróxido de hidrógeno de numerosos modos, incluyendo mediante la selección de sus dimensiones físicas (especialmente profundidad, que afecta a la distancia de la trayectoria de difusión), su contenido en agua (provocando menos agua una velocidad de difusión más lenta), su composición (ralentizando los grupos con enlaces de hidrógeno el movimiento del peróxido de hidrógeno) y/o su arquitectura de superficie en la superficie de contacto con el sitio diana, por ejemplo un sitio de herida, y/o en la superficie de contacto con el componente superior (que afecta a las zonas de la superficie de contacto y de ese modo a la velocidad de transferencia dentro o fuera del componente inferior), por ejemplo, puede tener una superficie contorneada (posiblemente corrugada).

60 Debido a que el componente superior libera peróxido de hidrógeno cuando está húmedo, el componente inferior que lleva agua puede servir como tanto una fuente de agua para la rehidratación/disolución del peróxido de hidrógeno (si está en estado seco) como medio para que el peróxido de hidrógeno pase a través del sistema de administración, por ejemplo para su administración a una herida a partir de un apósito. La velocidad de hidratación/disolución puede controlarse mediante las propiedades combinadas de las dos capas, y el modo en el que interaccionan. Esto, a su vez, puede regular la velocidad a la que el peróxido de hidrógeno se pone a disposición de por ejemplo una herida, y puede usarse para garantizar que la dosificación es suficiente sólo para exponer una herida a oxígeno de manera eficaz, en vez de a peróxido de hidrógeno (a través del efecto de la catalasa tisular y otras sustancias que descomponen el peróxido de hidrógeno en contacto inmediato con el apósito).

Además, el componente inferior puede funcionar como reactor, en el que el peróxido de hidrógeno se descompone de manera activa en oxígeno y agua (por ejemplo al contener iones yoduro, que experimentan una reacción química compleja con el peróxido de hidrógeno, dando como resultado una producción de oxígeno apropiada). El componente inferior también puede proporcionar el beneficio de sintetizar y administrar sustancias activas para el cuidado de la herida, normalmente por medio de reacción química con peróxido de hidrógeno. Por ejemplo, puede sintetizarse yodo de este modo, a través de la oxidación de iones yoduro, que funciona como agente antimicrobiano. Como con el peróxido de hidrógeno, es útil que la herida reciba yodo a una velocidad controlada de manera que haya suficiente yodo para destruir los microbios, pero el nivel sea lo suficientemente bajo como para evitar efectos tóxicos en los tejidos de la herida. Otro ejemplo se proporciona mediante la administración de alantoína, que se reivindica que tiene un efecto de cicatrización. La alantoína es inestable, de modo que es preferible que la capa de transmisión se dosifique previamente con iones urato relativamente estables, que se oxidan con el peróxido de hidrógeno entrante produciendo alantoína.

Normalmente, la piel o una herida está en contacto directo con el componente inferior que lleva agua. El componente inferior, preferiblemente cuando está en forma de un hidrogel hidratado tal como se comenta a continuación, puede actuar (dependiendo de su composición química) absorbiendo agua y otros materiales exudados de un sitio de herida, lo que permite que el apósito realice una función valiosa y útil eliminando tales materiales de un sitio de herida.

La forma del componente inferior puede seleccionarse para adecuarse al uso previsto. Para su uso en apósitos cutáneos, el material está convenientemente en forma de una lámina, capa o película. La capa o película tiene normalmente un grosor en el intervalo de 0,01 a 1,0 mm, preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 0,5 mm.

El componente inferior puede estar alternativamente en forma de una loción o un gel amorfo, preferiblemente un hidrogel, que no tiene una conformación o forma fija, que puede deformarse y conformarse en tres dimensiones, incluyendo que se extraiga apretando a través de una boquilla. Los geles amorfos normalmente no están reticulados o tienen bajos niveles de reticulación. Puede usarse un gel amorfo de comportamiento pseudoplástico. Un gel de este tipo es líquido cuando se somete a tensión de corte (por ejemplo cuando se vierte o se extrae apretando a través de una boquilla) pero se endurece cuando está estático. Por tanto, el gel puede estar en forma de un componente que puede verterse o apretarse que puede dispensarse, por ejemplo a partir de un tubo compresible o un dispensador de tipo jeringa, que comprende un pistón y cilindro, normalmente con una boquilla de aproximadamente 3 mm de diámetro. Un gel de este tipo puede aplicarse en forma de una capa superficial, o en la cavidad de una herida como un gel completamente conformable que llena el espacio disponible y entra en contacto con la superficie de la herida.

Este enfoque encuentra aplicación particular en el tratamiento de heridas con cavidades, por ejemplo, mediante dispensación apretando un tubo o una jeringa, llenándose la cavidad con el gel amorfo y colocándose sobre el gel un componente superior (por ejemplo una película, posiblemente en estado enrollado). También es posible que el material se porte en forma de una cuerda o cinta que se introduce en una cavidad. Al humedecer el componente superior, por ejemplo mediante agua del gel o la loción, se libera peróxido de hidrógeno y reacciona con la catalasa del sitio de la herida produciendo oxígeno. Si el gel o la loción incluye iones yoduro, entonces o bien se producirá predominantemente oxígeno dentro del gel (si los iones yoduro están a una baja concentración) o bien se generarán niveles sustanciales de yodo y oxígeno (si los iones yoduro están a una concentración adecuadamente aumentada).

Un ejemplo típico de una formulación de gel amorfo es: AMPS al 15% p/p (sal de sodio), glucosa al 5% p/p, yoduro de potasio al 0,05% p/p, lactato de zinc al 0,1%, diacrilato de polietilenglicol al 0,19% y hidroxiciclohexil fenil cetona al 0,01%, enrasándose el volumen hasta el 100% con agua DI de calidad analítica. Los reactivos se mezclan meticulosamente y se disuelven, luego se polimerizan durante entre 30-60 segundos, usando una lámpara de UV-A que suministra aproximadamente 100 mW/cm<sup>2</sup>, para formar el hidrogel requerido. Éste puede estar en forma de una lámina plana o, más convenientemente, alojado en jeringas de plástico. El gel amorfo puede dispensarse entonces a partir de una jeringa al sitio diana.

#### Hidrogeles

El componente inferior está preferiblemente en forma de un hidrogel hidratado. Un hidrogel hidratado quiere decir uno o más geles acuosos o a base de agua, en forma hidratada. Un hidrogel hidratado puede actuar absorbiendo agua y otros materiales exudados de un sitio de herida, lo que permite que el apósito realice una función valiosa y útil eliminando tales materiales de un sitio de herida. El hidrogel hidratado también proporciona una fuente de humedad, que puede actuar en uso manteniendo la humedad en un sitio de herida, ayudando en la cicatrización. El hidrogel hidratado también actúa como fuente de agua, provocando la liberación de peróxido de hidrógeno. El uso de un hidrogel hidratado tiene otros beneficios tal como se comenta en el documento WO 03/090800.

Se dan a conocer hidrogeles hidratados adecuados en el documento WO 03/090800. El hidrogel hidratado comprende convenientemente material de polímero hidrófilo. Los materiales de polímero hidrófilo adecuados incluyen poliacrilatos y metacrilatos, por ejemplo tal como se suministran por First Water Ltd en forma de hidrogeles

en lámina registrados, incluyendo poli(ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico) (poliAMPS) o sales del mismo (por ejemplo tal como se describe en el documento WO 01/96422), polisacáridos por ejemplo gomas de polisacáridos particularmente goma xantana (por ejemplo disponible con la marca comercial Keltrol), diversos azúcares, poli(ácidos carboxílicos) (por ejemplo disponibles con la marca comercial Gantrez AN-169 BF de ISP Europe), poli(metil vinil éter-coanhídrido maleico) (por ejemplo disponible con la marca comercial Gantrez AN 139, que tiene un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 40.000), polivinilpirrolidona (por ejemplo en forma de las calidades disponibles comercialmente conocidas como PVP K-30 y PVP K-90), poli(óxido de etileno) (por ejemplo disponible con la marca comercial Polyox WSR-301), poli(alcohol vinílico) (por ejemplo disponible con la marca comercial Elvanol), polímero poliacrílico reticulado (por ejemplo disponible con la marca comercial Carbopol EZ-1),  
 5 celulosas y celulosas modificadas incluyendo hidroxipropilcelulosa (por ejemplo disponible con la marca comercial Klucel EEF), carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo disponible con la marca comercial Cellulose Gum 7LF) e hidroxietilcelulosa (por ejemplo disponible con la marca comercial Natrosol 250 LR).

Pueden usarse mezclas de materiales de polímero hidrófilo en un gel.

En un hidrogel hidratado de material de polímero hidrófilo, el material de polímero hidrófilo está presente deseablemente a una concentración de al menos el 1%, preferiblemente al menos el 2%, más preferiblemente al menos el 5%, aún más preferiblemente al menos el 10%, o al menos el 20%, deseablemente al menos el 25% e incluso más deseablemente al menos el 30% en peso basándose en el peso total del gel. Pueden usarse cantidades  
 20 incluso superiores, de hasta aproximadamente el 40% en peso basándose en el peso total del gel.

Un hidrogel hidratado preferido comprende poli(ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico) (poli AMPS) o sales del mismo, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 30% en peso del peso total del gel.

El componente inferior puede fabricarse por medios conocidos. Preferiblemente, se fabrica mediante la polimerización de monómero de AMPS disuelto a la tasa de aproximadamente el 40% p/v en una disolución tamponada hasta un pH de aproximadamente 5,5, que contiene cualquier componente adicional requerido para controlar la velocidad de transmisión o reacción de peróxido de hidrógeno, tal como yoduro. Si se requiere yoduro principalmente sólo para descomponer el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua, la concentración de yoduro debe ser de aproximadamente el 0,01% p/v. Si va a usarse para tanto liberar oxígeno como sintetizar yodo, entonces el nivel de yoduro debe ser de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,2% p/v. Métodos para la fabricación de este material son tal como se describe en la patente número EP 1631328.

### Uso

Para su uso en el cuerpo, el sistema de administración, por ejemplo un apósito cutáneo, puede ensamblarse simplemente poniendo el componente superior sobre el componente inferior. Esto puede llevarse a cabo lejos de la superficie de la piel/herida, en cuyo caso el apósito compuesto se coloca sobre la piel/herida como una entidad individual, orientándose el componente superior de peróxido de hidrógeno hacia fuera, lejos de la superficie de la piel. Alternativamente, puede aplicarse en primer lugar el componente inferior al sitio de herida o piel sana, y entonces puede añadirse encima el componente de peróxido de hidrógeno. Ambos componentes pueden cortarse también al tamaño, si el apósito es demasiado grande para la zona que va a tratarse, en donde el componente superior sigue siendo más pequeño que el componente inferior, impidiendo por tanto que el componente superior entre en contacto con la superficie de la herida o la piel directamente.

Habitualmente, el componente inferior se ubicará directamente sobre el cuerpo, pero es posible que esté presente material intermedio.

Para la mayor parte de los tratamientos corporales, el sistema de administración se usa para el tratamiento de la piel ubicándose sobre o cerca de la piel de un ser humano o animal, por ejemplo sobre una herida o sobre una región de la piel que va a tratarse para fines cosméticos o terapéuticos, por ejemplo para el tratamiento de una amplia gama de estados tal como se comentó anteriormente.

Si el componente superior está en un estado secado (por ejemplo una película de PVA), se le suministrará automáticamente agua del componente inferior, tan pronto como se junten en el punto de uso. Una vez rehidratado, el peróxido de hidrógeno puede migrar al componente inferior y de ahí a la superficie de contacto entre el apósito y la herida o la piel a una velocidad predeterminada. Si la capa de peróxido de hidrógeno ya está hidratada (por ejemplo un hidrogel de poliAMPS al 40% p/v con peróxido de hidrógeno disuelto), entonces sólo queda que el peróxido de hidrógeno difunda a y a través del componente inferior. En ambas situaciones, se libera peróxido de hidrógeno a una velocidad apropiada, con efectos beneficiosos conocidos tal como se comentó anteriormente.

En particular, el apósito compuesto puede usarse en un apósito para heridas o apósito para el tratamiento de la piel.

### Componentes opcionales

Además de los componentes esenciales para controlar el paso de peróxido de hidrógeno y/o reaccionar con el

peróxido de hidrógeno para generar agentes beneficiosos en el lugar, el apósito, y preferiblemente el componente inferior, puede incorporar uno o más de otros principios activos tales como iones zinc, tal como se da a conocer en el documento WO 2004/108917. Se sabe que los iones zinc forman complejos de estabilización con peróxido de hidrógeno, ayudando al suministro de peróxido de hidrógeno al sitio diana. El zinc es también un oligoelemento nutricional esencial, que tiene numerosas funciones en el crecimiento y la reparación de tejidos sanos.

#### Invasado

El sistema de administración incluye convenientemente, o se usa con, una capa externa o de cubierta para adherir el apósito a la piel de un sujeto humano o animal de manera conocida.

Los componentes del sistema de administración se envasan preferiblemente por separado para lograr un rendimiento óptimo antes de su uso, por ejemplo sellándose en envases impermeables al agua estériles adecuados, por ejemplo de papel de aluminio laminado.

#### Realizaciones preferidas

En una realización preferida, el sistema de administración es un apósito que comprende un componente superior en estado seco, en forma de una capa, que comprende un complejo de peróxido de hidrógeno-urea y PVA, y un componente inferior que es un hidrogel de poli-AMPS en forma de una capa.

La invención se describirá adicionalmente, a modo de ilustración, en los siguientes ejemplos que se refieren a los dibujos que se acompañan, en los que:

la figura 1 es un gráfico de corriente (en microamperios) frente al tiempo (en minutos) que muestra la producción de yodo a partir de una película de polímero según la invención en combinación con una capa de transmisión de hidrogel que contiene yodo;

la figura 2 es un gráfico de un efecto de oxigenación (en comparación con oxígeno atmosférico al 100%) frente al tiempo (en minutos) que muestra la producción de oxígeno a partir de una película de polímero según la invención en combinación con una capa de hidrogel; y

la figura 3 es un gráfico de la recuperación de  $H_2O_2$  a partir de películas almacenadas secas, expresada como  $\mu g$  de  $H_2O_2$  recuperado por miligramo de película, frente al tiempo de almacenamiento (en días).

La figura 4 es un gráfico de corriente (en microamperios) frente al tiempo (en minutos) que muestra la producción de yodo a partir de una película de polímero según la invención y a partir de películas de polímero que comprenden glucosa y/o iones lactato.

#### **Ejemplo 1**

Se disolvió poli(alcohol vinílico) (PVA) (hidrolizado al 98-99%, peso molecular de 124.000-186.000, código 36.316-2 de Aldrich) en agua desionizada hasta una concentración final del 5% p/p. Se calentó el agua hasta el punto de ebullición, y se añadieron lentamente los gránulos de PVA, con agitación constante. Se mantuvo la temperatura del agua a 80°C o por encima, hasta que se había disuelto el PVA. Se permitió que la disolución de PVA se enfriase hasta temperatura ambiente aproximadamente (21°C) antes de su uso.

Se añadió urea-peróxido de hidrógeno (UHP) (que contenía el 35% de peróxido de hidrógeno, código U1753 de Sigma) a la disolución de PVA al 5%, para dar el 1,0% p/p. Esto dio una concentración de PVA final del 4,95% p/p. La UHP era fácilmente soluble, y sólo se requirió agitación ligera a TA (21°C) para disolver el polvo.

Para formar las películas secas, que constituyen un componente superior, se usó un recipiente de plástico con un área superficial de 124 cm<sup>2</sup>. En éste, se vertieron o bien 10 o bien 20 gramos de la disolución de UHP/PVA. Se extendieron uniformemente las disoluciones de UHP/PVA sobre toda la superficie, y se pusieron a 40°C durante 16-24 horas para secarlas. Tras secar las películas, se retiraron y se mantuvieron en bolsas de polietileno herméticas, a TA (21°C). Las películas tenían un grosor de aproximadamente 0,1 mm o 0,2 mm, dependiendo de la cantidad de disolución de UHP/PVA usada.

Para evaluar la liberación de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) a partir de las películas de UHP/PVA, se midió la producción de yodo y oxígeno a partir de un hidrogel hidratado secundario usando electroquímica amperométrica.

Se formuló una capa de hidrogel hidratado, que constituye un componente inferior, para que incluyese los siguientes componentes en peso:

Agua (de Fisher, destilada, desionizada, de calidad analítica)

64,7%

AMPS de sodio (de Lubrizol AMPS 2405 Monomer)	30,0%
Diacrilato de polietilenglicol (diacrilato de PEG400, de UCB Chemicals, disponible como Ebecryl 11) (un agente de reticulación)	0,19%
1-Hidroxiciclohexil fenil cetona (de Aldrich -40,561-2) (un fotoiniciador)	0,01%
Glucosa anhidra, (de Fisher, calidad analítica, código GO50061)	5,00%
Yoduro de potasio (de Fisher, calidad analítica, P584050)	0,05%
L-lactato de zinc hidratado (de Aldrich)	0,10%

5 Se dispensó la mezcla en bandejas de colada que contenían una gasa de poliéster (poliéster no tejido, soporte de malla abierta, disponible de HDK Industries Inc, código de producto 5722) de dimensiones de 100 mm x 100 mm, hasta una profundidad de aproximadamente 1,5 mm. Entonces se endureció el hidrogel, mediante exposición a irradiación bajo una lámpara de UV durante hasta 60 segundos a una potencia nominal de aproximadamente 100 mW/cm<sup>2</sup>. Entonces se permitió que el hidrogel se enfriase hasta 30°C o por debajo.

10 Se realizaron las mediciones usando un instrumento Ezescan y software suministrados Whistonbrook Technologies, Luton, RU (Ezescan es una marca comercial). Se realizaron las mediciones usando un sensor que comprende un tamiz de sustrato de alúmina impreso con pasta de carbono (ED5000 de Electra Ltd, RU) para producir 3 electrodos (electrodos de trabajo, de referencia y contraelectrodo). Se recubrió adicionalmente el electrodo de referencia con pasta de Ag/AgCl. Para medir el oxígeno, y para evitar la interferencia del peróxido de hidrógeno, se envolvió el sensor de oxígeno y se selló en una única capa de fluorocarbono Teflon de 0,005 pulgadas (0,013 mm) de grosor (Teflon es una marca comercial). Esto formó una cámara en la que podía colocarse tampón de electrodo. Para medir 15 la producción de yodo, se aplicó un potencial de -100 mV a lo largo de 16 horas, y para medir la producción de oxígeno, se aplicó un potencial de -550 mV a lo largo de 16 horas.

Medición del yodo:

20 Se acopló el sensor abierto al instrumento Ezescan por medio de un cable y bloque de conector adecuados. El bloque y el sensor estaban contenidos dentro de una cámara, para minimizar la pérdida de agua a través de evaporación. Se añadieron 25 µl de una disolución de KCl 0,1 M al electrodo de trabajo. Se colocó un cuadrado de 5 x 5 x 0,1 cm del hidrogel secundario sobre el KCl y el sensor, de modo que el electrodo de trabajo estaba bajo el centro del hidrogel. Se colocó un cuadrado de 2 x 2 cm de la película de UHP/PVA sobre el centro del hidrogel, 25 directamente por encima del electrodo. Entonces se aplicó el potencial, y se llevó a cabo el experimento a lo largo de 16 horas, a 25°C, leyendo la corriente generada cada minuto.

30 A medida que se libera UHP, el peróxido oxida el yoduro a yodo y difunde por todo el hidrogel. Entonces puede reducirse el yodo en el electrodo, y usarse la corriente generada como marcador para la liberación de peróxido.

Se muestran los resultados en la figura 1. Los resultados muestran que (i) se producía yodo y (ii) el diferente peso de la película de PVA/UHP liberaba una cantidad aumentada de UHP.

Medición del oxígeno:

35 Se llenó el sensor con KCl 0,1 M, y se empapó en esta disolución durante 24 horas antes de su uso. Se enjuagó el sensor y volvió a llenarse con KCl 0,1 M nuevo. Se selló el extremo abierto, para evitar la pérdida de fluido. Se acopló el sensor al instrumento Ezescan por medio de un cable y bloque de conector adecuados. El bloque y el sensor estaban contenidos en una cámara, para minimizar la pérdida de agua a través de evaporación. Al Teflon por encima del sensor se le añadieron 25 µl de agua desionizada, y entonces se aplicó un potencial de -550 mV. Se 40 monitorizó la respuesta de corriente hasta que se formó una meseta a aproximadamente -2,5 µA que indica equilibrado con oxígeno atmosférico. Entonces se retiró el agua y se reemplazó por 25 µl de catalasa 0,1 mg/ml en agua (equivalente a 6 unidades de actividad).

45 Sobre esto, se colocó un cuadrado de 5 x 5 cm del hidrogel secundario, seguido por un cuadrado de 2 x 2 cm de la película de UHP/PVA. Se realizó el experimento a lo largo de 16 horas, a 25°C, leyendo la corriente cada minuto. El principio de la técnica era idéntico al de los "sensores de oxígeno Clark" disponibles comercialmente. Si se produce oxígeno mediante descomposición mediada por catalasa de peróxido de hidrógeno, difundirá a través de la capa de Teflon hacia el electrolito del electrodo y se equilibrará en el KCl, en donde se reducirá en un electrodo de trabajo 50 fijado a -550 mV frente al electrodo de referencia de Ag-AgCl. La corriente catódica resultante es proporcional a la concentración de oxígeno disuelto.

55 Se muestran los resultados en la figura 2, que es un gráfico de la producción de oxígeno expresada como porcentaje de oxígeno atmosférico (tomado como el 100%) frente al tiempo. Se equilibró el sensor recubierto con Teflon con oxígeno atmosférico (la meseta marcada como el 100%). A aproximadamente 50 minutos tras el comienzo de la ejecución, se aplicó catalasa a la superficie de Teflon, seguido por la capa de hidrogel (la misma composición que se

usó para los experimentos del yodo), entonces se añadió la película de PVA/UHP superior.

La figura 2 muestra que (i) se producía oxígeno y podía medirse en el electrodo, y (ii) el peso aumentado de las películas de PVA/UHP suministraba diferentes volúmenes de oxígeno.

5

### Ejemplo 2

Se preparó una disolución de PVA al 5% p/p tal como se describió en el ejemplo 1.

10 Se preparó una disolución de PVP al 5% p/p disolviendo 5 g de PVP (peso molecular promedio de 360.000, código de Sigma PVP360) en 95 g de agua DI. La PVP es soluble en agua fría y no requiere ningún tratamiento adicional.

Usando estas disoluciones madre, se prepararon las siguientes:

15 Muestra 1: A la disolución de PVP al 5%, se le añadió agua para dar el 0,5% p/p. [PVP] final = 4,92% p/p.

Muestra 2: A la disolución de PVA al 5%, se le añadió UHP para dar el 1,4% p/p. [PVA] final = 4,93% p/p. pH = 5,9.

Muestra 3: Como la muestra 2, pero se ajustó el pH con un pequeño volumen de ácido cítrico para dar pH 4,3.

20

Muestra 4: A la disolución de PVA al 5%, se le añadió UHP para dar el 1,4% p/p, y se añadió PVP para dar el 1% p/p. [PVA] final = 4,88%. pH = 5,9.

Muestra 5: Como la muestra 4, pero se ajustó el pH con un pequeño volumen de ácido cítrico para dar pH 4,3.

25

Se dispensaron 10 g de cada muestra en una placa Petri de 8,4 cm de diámetro, y se secaron a 40°C durante 18 horas. Entonces se almacenaron las muestras 2-5 en un desecador a TA (aproximadamente 21°C), mientras que se almacenó la muestra 1 no desecada a TA (aproximadamente 21°C).

30 Se sometieron a prueba las muestras para determinar el peróxido de hidrógeno, usando el siguiente método.

Se retiraron 10 mg de cada película y se colocaron en un recipiente Bijou de 7 ml. Se añadió 1 ml de agua DI, y se empaparon las muestras durante 30 minutos para permitir que el peróxido de hidrógeno saliese por difusión. En una cubeta de 4 ml, se añadieron 2,2 ml de agua DI, 0,5 ml de fosfato de Na 0,1 M pH 5,0 (con ácido cítrico), 0,1 ml de lactoperoxidasa 1 mg/ml, 0,1 ml de TMB (tetrametilobencidina) 3 mg/ml en DMSO. Entonces se añadieron 0,5 ml del agua en la que se empaparon las muestras a la cubeta, se mezcló y se dejó reposar durante 5 minutos para que se desarrollase el color. Tras 5 minutos, se leyó entonces el color a 630 nm. Entonces se estimó la cantidad de peróxido de hidrógeno presente a partir de una curva patrón de peróxido de hidrógeno en agua, sometido a ensayo usando el mismo método de ensayo.

40

Los resultados en la figura 3 demuestran la estabilidad del peróxido de hidrógeno en películas de PVP, PVA y PVA+PVP. Dentro del periodo de pruebas, se mantuvieron películas de peróxido de hidrógeno estables. El uso de PVP parecía ayudar a la estabilidad del peróxido de hidrógeno dentro de las películas. Se cree que esto se debe a la complejación conocida entre PVP y peróxido de hidrógeno.

45

### Ejemplo 3

Se preparó una disolución de PVA 5% p/p tal como se describió en el ejemplo 1.

50 Se añadieron PVP (peso molecular promedio de 360.000, código de Sigma PVP360) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30% p/p, código de Sigma H1009) a la disolución de PVA al 5% para dar concentraciones finales del 1% y el 0,5% respectivamente. La concentración final de PVA era del 4,85%. Se vertieron 20 g de esta mezcla en una placa de 10 cm<sup>2</sup> y se secaron a 40°C durante 16 horas.

55 Se prepararon capas de hidrogeles secundarios usando las siguientes formulaciones:

Reactivo	Gel 1	Gel 2	Gel 3	Gel 4
Agua (de Fisher, destilada, desionizada, de calidad analítica)	64,7%	67,8%	69,7%	69,8%
AMPS de sodio (de Lubrizol AMPS 2405 Monomer)	30,0%	30,0%	30,0%	30,0%
Diacrilato de polietilenglicol (diacrilato de PEG700, de Aldrich-455008) (un agente de reticulación)	0,19%	0,19%	0,19%	0,19%
1-Hidroxíciclohexil fenil cetona (de Aldrich -40,561-2) (un fotoiniciador)	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Glucosa anhidra, (de Fisher, calidad analítica, código G050061)	5,00%	5,00%	0%	0%

Yoduro de potasio (de Fisher, calidad analítica, P584050)	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
L-lactato de zinc hidratado (de Aldrich)	0,10%	0%	0,10%	0%

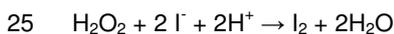
Se vertieron 50 g de cada una de las formulaciones en una placa de 10 cm<sup>2</sup> y se polimerizaron bajo radiación UV de 100 mW/cm<sup>2</sup>, durante 25 segundos. Se retiraron los geles y se almacenaron a 4°C antes de su uso.

- 5 Se examinó el efecto de la glucosa y el lactato en los hidrogeles secundarios usando yodo como marcador para la liberación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Se acopló el sensor abierto al instrumento Ezescan por medio de un cable y bloque de conector adecuados. El bloque y el sensor estaban contenidos dentro de una cámara, para minimizar la pérdida de agua a través de evaporación. Se añadieron 30 µl de una disolución de KCl 0,1 M al electrodo de trabajo. Se colocó un cuadrado de 5 x 5 cm del hidrogel secundario sobre el KCl y el sensor, de modo que el electrodo de trabajo estaba
- 10 bajo el centro del hidrogel. Se colocó un cuadrado de 2 x 2 cm de la película de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/PVA sobre el centro del hidrogel, directamente por encima del electrodo. Entonces se aplicó el potencial, y se llevó a cabo el experimento a lo largo de 16 horas, a 25°C, leyendo la corriente generada cada minuto.

- 15 A medida que se libera H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el peróxido oxida el yoduro a yodo y difunde por todo el hidrogel. Entonces puede reducirse el yodo en el electrodo, y usarse la corriente generada como marcador para la liberación de peróxido.

#### Discusión:

- 20 En referencia al ejemplo 1 y las figuras 1 y 2, la producción de yodo y oxígeno eran una consecuencia directa de la liberación de peróxido. Cuando se colocó la capa de PVA/UHP secada sobre el hidrogel, la película de PVA se hidrató suficientemente como para permitir la liberación de la UHP. La película de PVA permanecía intacta y pudo retirarse completa. Debido a que el hidrogel contenía iones yoduro, el peróxido reaccionó con estos formando yodo, siguiendo la ecuación:



- Entonces el yodo difundiría a través del gel y hasta el electrodo del sensor. Tal como muestra la figura 1, la respuesta era dependiente del volumen de UHP, suministrando el peso más pesado de la película de PVA una respuesta de yodo mayor. Cuando se agotó el yoduro, el gráfico del yodo disminuyó. Esto se debía a que el yodo en
- 30 el hidrogel se vaporizaba de la superficie, disminuyendo así la concentración de yodo en el hidrogel.

- El gráfico de oxigenación de la figura 2 también demostró la liberación de UHP a partir de la película de PVA, tras la hidratación en contacto con el hidrogel. Se equilibró el sensor con aire ambiental, para obtener un gráfico estabilizado. Se tomó esto como el 100%. Una disminución desde este punto indicaría que la concentración de oxígeno en el sensor estaba reduciéndose, mientras que cualquier aumento mostraría que la concentración de oxígeno estaba elevándose por encima del aire ambiental. La figura 2 mostró claramente que estaba teniendo lugar un aumento en la concentración de oxígeno en relación con la del aire. De nuevo, el peso de la película de PVA dio una respuesta de oxígeno diferente, indicando que el aumento del grosor de la película de PVA podía suministrar
- 35 más UHP al hidrogel inferior. Además, la formulación de hidrogel era la misma que la usada con los experimentos de yodo, es decir, el hidrogel contenía yoduro, y de ese modo estaba produciéndose yodo durante el experimento de oxigenación. Esto mostró que UHP estaba en exceso, y podía impulsar la producción de tanto yodo como oxígeno.

- Además, el gráfico presentado en la figura 3 demuestra claramente que puede formularse peróxido de hidrógeno como películas secas, estables. Se formuló peróxido de hidrógeno en películas de sólo PVA, películas de PVA + PVP y una película de sólo PVP. Se sabe que PVP forma complejos con peróxido de hidrógeno, y se supone por tanto que la PVP presente en las formulaciones ayudaba en la estabilidad del peróxido de hidrógeno durante el secado y almacenamiento. El gráfico mostró que a medida que aumentaba el % de PVP (desde el 0% hasta el 1% hasta el 5%), también aumentaba el peróxido de hidrógeno recuperable. Por tanto, el uso de PVP en la formulación es ventajoso como estabilizador del peróxido de hidrógeno, pero no es esencial puesto que películas de sólo PVA
- 40 también proporcionan una recuperación de peróxido de hidrógeno estable, aunque a un nivel inferior.

- La figura 4 muestra la producción de yodo en presencia o ausencia de glucosa y lactato dentro del hidrogel. Generalmente, los gráficos muestran que no hay ningún efecto macroscópico sobre la producción de yodo, aunque hay pequeñas diferencias. La causa más probable de estas diferencias es la variación en el grosor de las películas de PVA/PVP/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, provocada por el procedimiento de secado, que produciría diferentes dosis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el hidrogel que contiene yoduro. Pero globalmente, el gráfico muestra que la producción de yodo no se ve entorpecida por la ausencia de glucosa, lactato o ambos, es decir, la producción de yodo usando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no es dependiente de la presencia de glucosa y/o lactato en la capa de hidrogel.
- 55

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Sistema de administración de peróxido de hidrógeno, que está libre de una fuente de iones lactato y un suministro de glucosa, y para administrar peróxido de hidrógeno a una parte de un cuerpo humano o animal, que comprende, antes de su uso, un componente que comprende peróxido de hidrógeno, y un componente en estado hidratado, de manera que, en uso, cuando los componentes se ponen en contacto entre sí, y se disponen con el componente hidratado más cerca de la piel que el componente de peróxido de hidrógeno, el peróxido de hidrógeno migra hacia el componente hidratado.
- 10 2. Sistema de administración según la reivindicación 1, en el que el componente de peróxido de hidrógeno está en estado seco antes de su uso.
- 15 3. Sistema de administración según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es un apósito cutáneo y los dos componentes son componentes del apósito.
4. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente de peróxido de hidrógeno comprende un material de polímero.
- 20 5. Sistema de administración según la reivindicación 4, en el que el material de polímero comprende poli(alcohol vinílico).
6. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente de peróxido de hidrógeno está en forma de una lámina, capa o película.
- 25 7. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el peróxido de hidrógeno está en forma de un complejo de peróxido de hidrógeno-urea.
8. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente hidratado comprende un hidrogel hidratado.
- 30 9. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente hidratado comprende iones yoduro.
10. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente hidratado está en forma de una lámina, capa o película.
- 35 11. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el componente hidratado está en forma de una loción o un gel amorfo.
- 40 12. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende iones zinc.
13. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los dos componentes se envasan por separado antes de su uso.

FIGURA 1

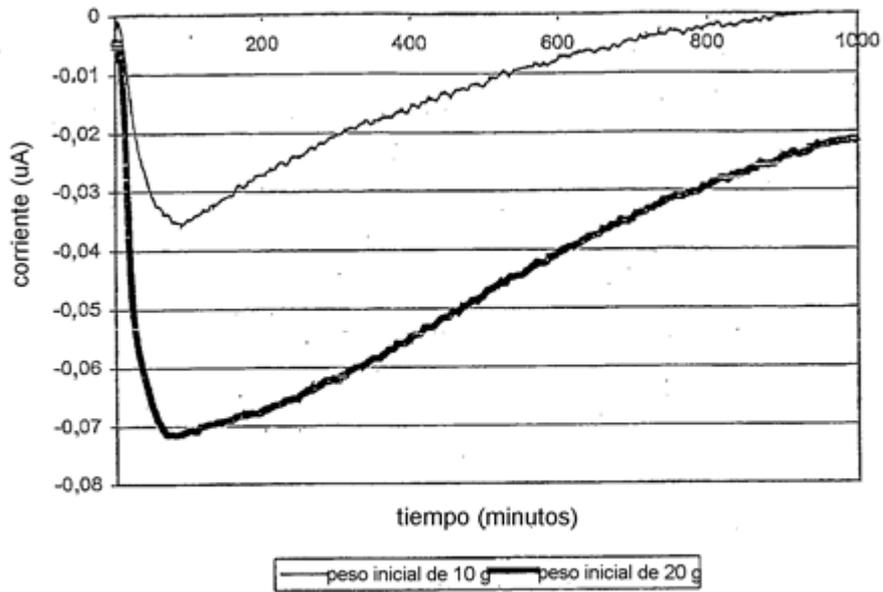
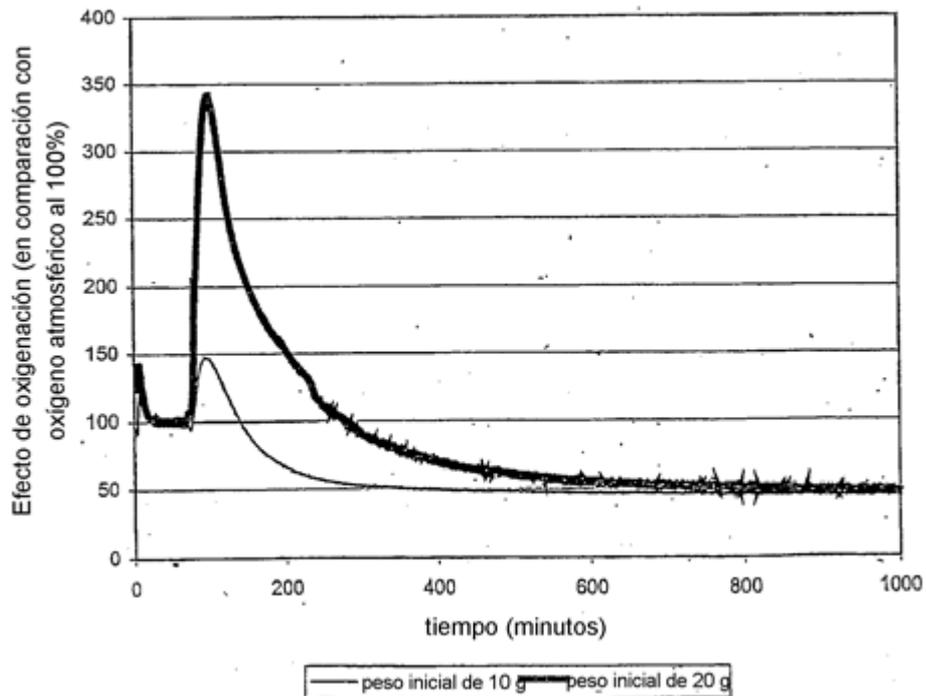


FIGURA 2



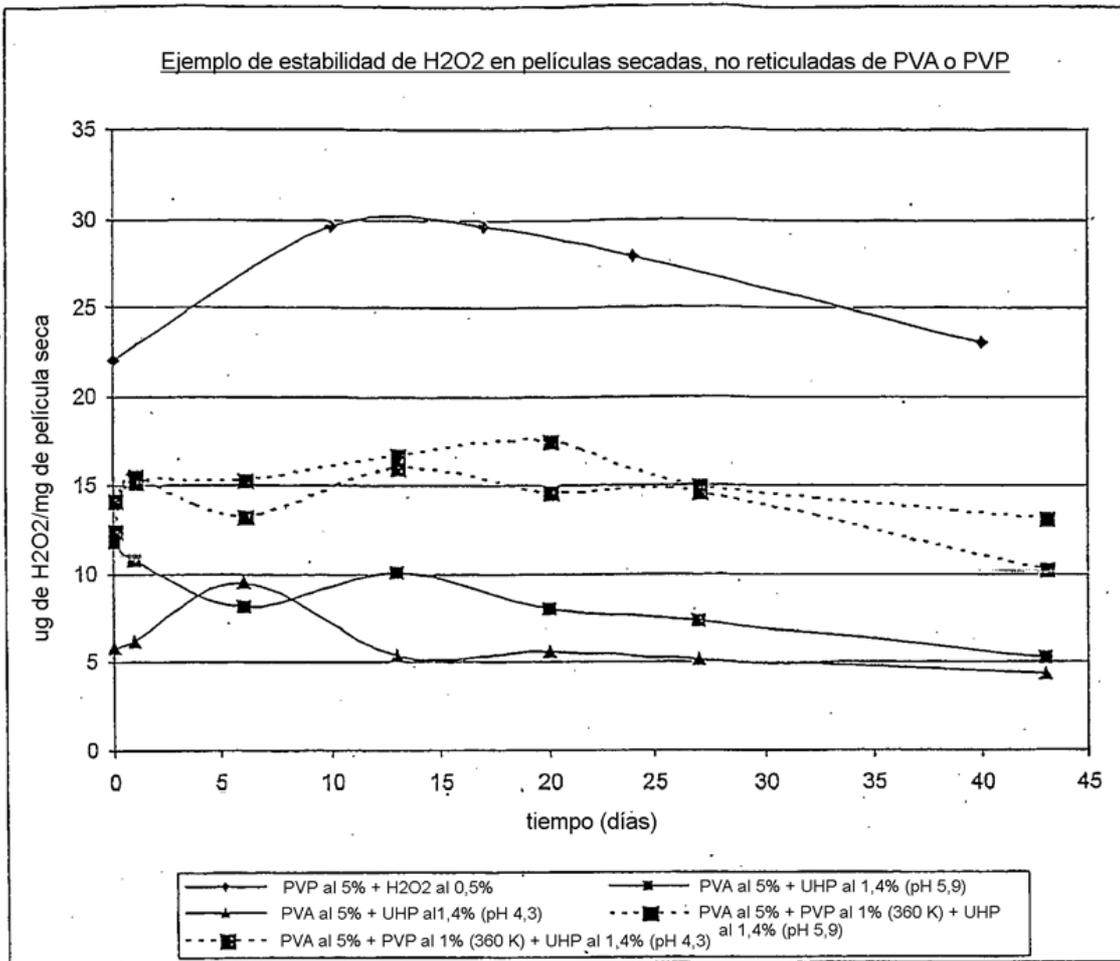


FIGURA 3

FIGURA 4

