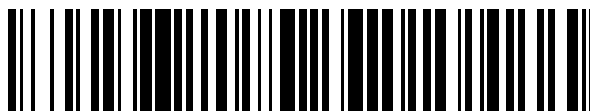


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 309**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/21** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011 E 11748571 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2467128**

54 Título: **Uso de trinitrato de glicerilo para el tratamiento de edema traumático**

30 Prioridad:

**03.08.2010 DE 102010033182**

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

**12.09.2016**

73 Titular/es:

**G. POHL-BOSKAMP GMBH & CO. KG (100.0%)  
Kieler Strasse 11  
25551 Hohenlockstedt, DE**

72 Inventor/es:

**BOSKAMP, MARIANNE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 582 309 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Uso de trinitrato de glicerilo para el tratamiento de edema traumático

5 La presente invención se refiere a trinitrato de glicerilo (FTN) para su uso en el tratamiento de edema traumático, en donde el edema traumático se caracteriza por la aparición temporal de condiciones de hinchazón después de fracturas óseas, contusiones, esguinces, luxaciones, impactos, golpes o caídas, en donde el edema traumático no es el linfedema secundario postraumático, y en donde se aplica por vía tópica el trinitrato de glicerilo (GTN).

10 De acuerdo con la presente solicitud, el término "edema traumático" se entiende que significa la aparición temporal de condiciones de hinchazón después de fracturas óseas, contusiones, esguinces, luxaciones y quemaduras. El edema traumático se caracteriza por una manifestación instantánea del edema en la posición del trauma. Es causado por la ruptura de pequeños vasos linfáticos y sanguíneos, que es perceptible en el hematoma con frecuencia concomitante. A menudo, edemas traumáticos desaparecen espontáneamente después de un período de días a semanas. Es importante reducir rápidamente el edema traumático con el fin de aliviar el dolor, disminuir las complicaciones de edema, y restaurar la aptitud para el trabajo. Además, para fracturas óseas no se puede realizar un procedimiento quirúrgico requerido hasta que desaparezca la hinchazón en el sitio de la fractura.

15 El edema traumático se debe diferenciar de los linfedemas secundarios, postraumáticos, que son causadas únicamente por un mal funcionamiento del sistema linfático. Estos resultan de un trauma severo con rupturas de grandes canales linfáticos o de la eliminación de los vasos linfáticos causada por cirugías de cáncer. Además, el linfedema secundario puede ser resultado de la radiación, la inflamación crónica recurrente de los canales linfáticos o, en los hemisferios tropicales, por enfermedades parasitarias del sistema linfático por filarias. Los linfedemas secundarios postraumáticos se curan muy lentamente o nada en absoluto. En general, los edemas linfáticos exhiben un color normal de la piel y se pueden diagnosticar fácilmente.

Durante las fases de cicatrización de los hematomas que acompañan a los edemas traumáticos, diversas decoloraciones en la piel se producen debido a la descomposición de los residuos de la sangre por el cuerpo. Una distinción puede hacerse entre las siguientes fases:

- 25 1. Rojo: estallido de los capilares, flujo de sangre hacia el tejido
- 2. Rojizo oscuro -azul: Coagulación de la sangre
- 3. Parduzco-negro: Descomposición enzimática de la hemoglobina para formar coeglobina/verdoglobina
- 4. Verde oscuro: Descomposición enzimática de la hemoglobina para formar biliverdina
- 5. Amarillento-marrón: Descomposición enzimática de hemoglobina para formar la bilirrubina

30 El edema traumático es tratado actualmente por drenaje linfático manual, compresión, refrigeración y elevación.

El trinitrato de glicerilo (nitroglicerina), abreviado a continuación como GTN, es una sustancia activa utilizada para el tratamiento de la angina de pecho, entre otras condiciones. Se utiliza sobre todo en situaciones de emergencia en la forma de cápsulas masticables o como un aerosol sublingual, con la sustancia activa que penetra la mucosa oral. Aerosoles sublinguales se comercializan en el mercado como aerosoles propelentes y como atomizadores de bomba. Composiciones de aerosol que contienen propelentes se describen, por ejemplo, en US 3,155,574, Solicitud de la Patente Europea EP 0 461 505, y Solicitud de la Patente no examinada Alemana DE 32 460 81. Composiciones libres de propelente que contienen GTN se describen en Solicitudes de la Patente Europea EP 0 448 961 y EP 0 471 161.

40 Además, se conoce la eficacia de GTN administrada por vía transdérmica para el tratamiento de la tendinopatía de Aquiles. Paolini et al. (Paolini et al., The Journal of Bone and Joint Surgery, Volume 86/A, No. 5, 2004) informa sobre el éxito del tratamiento de la tendinitis de Aquiles no insertional crónica por administración tópica de GTN. Gary J. McCleane describe en el manejo del dolor: Consumo de las opciones farmacológicas (Wiley-Blackwell, 2008, Chapter 4) y manejo clínico de dolor de los huesos y de las articulaciones (The Haworth Press, 2007, Chapter 5) el tratamiento eficaz del dolor asociado a diversas enfermedades del sistema músculo-esquelético, por ejemplo, supraespinoso, tendinitis del extensor, o la osteoartritis, mediante administración tópica de GTN. Agrawal et al. (Agrawal et al., Diabetes Research and Clinical Practice, 77 (2007) 161-167) informa sobre el uso exitoso de aplicación tópica de GTN para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. US 5,698,589 revela la eficacia de la GTN aplicada por vía tópica para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina y la anorgasmia femenina, y para ayudar en la cicatrización de heridas de cortes. La Solicitud de Patente Internacional WO 2004/064779 informa sobre el tratamiento de los calambres musculares nocturnos mediante la aplicación tópica de GTN a los sitios afectados. Por último, se conoce por la Solicitud de Patente Internacional WO 01/43735 que se aplica por vía tópica asistencias GTN en el proceso de cicatrización de fisuras anales.

WO 88/05306 describe un método de tratamiento de las disfunciones de volumen de fluido craneales incluyendo edema, hidrocefalia y glaucoma.

US2007/0053966 A1 describe un sistema y un método para tratar tejido músculo-esquelético dañado que incluye un soporte ortopédico y una composición que contiene nitroglicerina.

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que la aplicación tópica de GTN acelera enormemente la cicatrización del edema traumático. Edemas traumáticos se involucran en la aparición temporal de condiciones de hinchazón después de fracturas óseas, contusiones, esguinces, luxaciones, impactos, golpes o caídas. Además, los edemas traumáticos se caracterizan por la piel intacta o cerrada.

10 La composición utilizada de acuerdo con la invención contiene GTN además de al menos un excipiente tal como un solvente o un portador sólido, por ejemplo. La composición puede contener opcionalmente otros excipientes, por ejemplo, aceleradores de penetración que promuevan la transferencia de la sustancia activa en el tejido dañado, y conservantes y antioxidantes que son capaces de prolongar la vida útil de la composición, o, en el caso de una formulación de aerosol o atomizador sin bomba, propelentes que facilitan la aplicación de la sustancia activa.

15 En el sentido de la invención, las composiciones particularmente apropiadas son aerosoles que se pueden formular como un aerosol propelente, así como libre de propelente en la forma de un atomizador de bomba. Las composiciones aseguran convenientemente la aplicación uniforme de una película de sustancia activa homogénea en los sitios afectados en la piel. Geles o pomadas, así como sistemas transdérmicos tales como parches, son también apropiados.

La composición utilizada es preferiblemente por vía tópica aplicada a las áreas afectadas de la piel.

20 Se ha demostrado que la administración única o múltiple de una dosis de 1.2 a 6 mg de GTN en el día de la lesión, seguido de la aplicación diaria de 0.8 a 1.6 mg de GTN, reduce y/o previene la hinchazón típica y oscurecimiento de las zonas de la piel afectadas y da lugar a una rápida cicatrización de la lesión. La detumescencia de la hinchazón asociada con un edema traumático se acelera; en lugar de oscurecimiento de la piel, la cicatrización se produce con una coloración verde, seguida de un amarillo, de la zona de la piel afectada. Se ha determinado que las fases de cicatrización individuales se acortan significativamente, y el período de cicatrización total de los edemas tratados se reduce a la mitad, en comparación con un edema sin tratar.

25 En el sentido de la invención, aerosoles propelentes que contienen GTN preferidos contienen, para 100 mg de la composición total, de 0.2 a 2.0 mg (0.2 a 2.0 por ciento en peso), preferiblemente 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, o 1.8 mg de GTN, 40 a 70 mg (40 a 70 por ciento en peso), preferiblemente 45, 50, 55, 60, o 65 mg, propelente, y 30 a 60 mg (30 a 60 por ciento en peso), preferiblemente 35, 40, 50, o 55 mg, de un solvente apropiado. Los solventes preferidos en los aerosoles de propelentes son isopropanol, etanol, n-pentano, propilenglicol, agua, triglicéridos de cadena media y sus mezclas. Como otros aditivos, se pueden añadir de 0.01 a 2 mg (0.01 a 2 por ciento en peso) de un conservante y/o fragancias o aromas apropiados a la composición. Por ejemplo, n-butano, isobutano y propano, así como mezclas de los mismos son apropiados como propelentes.

30 También se pueden utilizar éter de dimetilo y monocloroetano, así como propelentes no combustibles tales como hidrofluoroalcanos 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) o 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a).

Atomizador de bomba preferida de acuerdo con la invención comprenden soluciones acuosas, oleosas o alcohólicas de la sustancia activa, que, además de 0.2 a 2.0, preferiblemente de 0.3 a 0.6, por ciento en peso de GTN contienen de 30 a 50 por ciento en peso de agua, o de 30 a 80 por ciento en peso de un solvente alcohólico. Las cantidades preferidas de GTN en los atomizadores de bomba de acuerdo con la invención son 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, o 1.8 por ciento en peso. Cantidades preferidas de agua en las soluciones acuosas son 35, 40, o 45 por ciento en peso, mientras que las cantidades preferidas de solventes alcohólicos en las soluciones alcohólicas son 40, 50, 60 o 70 por ciento en peso. Ingredientes adicionales en soluciones acuosas son solventes alcohólicos, que están contenidos en una cantidad de 20 a 70 por ciento en peso, preferiblemente en una cantidad de 30, 40, 50, o 60 por ciento en peso. Las soluciones también pueden contener de 20 a 30 por ciento en peso, preferiblemente 22, 24, 26, o 28 por ciento en peso, de glicerol, 5 a 25 por ciento en peso, preferiblemente 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, o 23 por ciento en peso, de propilenglicol, 5 a 25 por ciento en peso, preferiblemente 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 por ciento en peso de triglicéridos de cadena media (por ejemplo, triglicéridos de ácidos grasos saturados C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>), 5 a 15 por ciento en peso, preferiblemente 6, 8, 10, 12, o 14 por ciento en peso de diisosteato de triglicerina, monoetiléter de dietilenglicol, o mezclas de los mismos, y 0.15 a 2.5 por ciento en peso de mentol y/o aceite de eucalipto. Solventes alcohólicos apropiados contienen alcoholes con 2 a 4 átomos de carbono, etanol e isopropanol o mezclas de los mismos siendo particularmente apropiados. Además, las soluciones pueden contener opcionalmente una solución reguladora, tal como lactato de sodio, fosfato disódico monohidrógeno, fosfato de sodio y estearato de calcio en una cantidad de menos de 0.5% en peso como se revela en la Patente de los Estados Unidos US 7,872,049.

Los geles preferidos para el uso de acuerdo con la invención contienen de 0.5 a 2 por ciento en peso, preferiblemente 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, o 1.8 por ciento en peso, GTN, 70 a 95 por ciento en peso,

preferiblemente 75, 80, o 90 por ciento en peso, de un triglicérido de cadena media comercializado, por ejemplo, bajo el nombre de Miglyol® 812, de 2 a 6 por ciento en peso de sílice, de 2 a 12 por ciento en peso de etanol, y, opcionalmente, de 0.01 a 2 por ciento en peso de una fragancia y/o aroma.

5 Un ungüento apropiado en el sentido de la invención contiene 0.2 a 2.0 por ciento en peso, preferiblemente 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8, 1.0, 1.4, 1.6, o 1.8 por ciento en peso de GTN, de 2 a 10 por ciento en peso de un triglicérido de cadena media apropiado (Miglyol® 812 o 840, por ejemplo), y de 90 a 98 por ciento en peso de una base de ungüento libre de agua, tal como ungüento de lanolina alcohol, vaselina blanca, o grasa endurecida semisólida, por ejemplo.

10 Para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención se usa preferiblemente GTN como concentrados estabilizados en un portador líquido tal como propilenglicol o triglicéridos de cadena media.

15 En algunas realizaciones, se proporciona GTN para su uso en un método para acelerar la cicatrización del edema poniéndose en contacto con una superficie externa en el sitio del edema con una composición que incluye: trinitrato de glicerilo en una cantidad entre aproximadamente 0.2 por ciento en peso y aproximadamente 2.0 por ciento en peso; un triglicérido de cadena media y un alcohol, en donde el triglicérido de cadena media y el alcohol se mezclan en una relación de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10; un componente para mejorar la penetración de la superficie externa por trinitrato de glicerilo en una cantidad entre aproximadamente 5.0 por ciento en peso y aproximadamente 20 por ciento en peso; y, opcionalmente, agua. La superficie externa en el sitio del edema se pone en contacto con una cantidad de la composición efectiva para acelerar la cicatrización del edema cuando la piel en la superficie externa está intacta. La composición puede estar en la forma de una solución de atomizador de bomba. El  
20 triglicérido de cadena media puede ser un triglicérido de origen vegetal o semisintético, un triglicérido de ácido graso C8 saturado a C12, un triglicérido de ácido graso C6 saturado a C12, o una combinación de cualquiera de dos o más de los anteriores. En diversas realizaciones, el alcohol es isopropanol y/o el componente para mejorar la penetración es trigliceroldiioestearato.

25 En algunas realizaciones, se proporciona GTN para su uso en un método para acelerar la cicatrización del edema poniéndose en contacto con una superficie externa en el sitio del edema con una composición que incluye: trinitrato de glicerilo en una cantidad entre aproximadamente 0.2 por ciento en peso y aproximadamente 2.0 por ciento en peso; al menos un solvente; un componente para mejorar la penetración de la superficie externa por trinitrato de glicerilo en una cantidad entre aproximadamente 5.0 por ciento en peso y aproximadamente 20 por ciento en peso; y, opcionalmente, agua. La superficie externa en el sitio del edema se pone en contacto con una cantidad de la  
30 composición efectiva para acelerar la cicatrización del edema cuando la piel en la superficie externa está intacta. La composición puede estar en forma de una solución de pulverización de la bomba. En algunas realizaciones, el solvente puede ser seleccionado de propilenglicol, isopropanol, y combinaciones de los anteriores, y/o el componente para mejorar la penetración puede ser éter monoetilico de dietilenglicol.

35 Las composiciones descritas en el presente documento son útiles para tratar, aliviar y/o disminuir la formación de edemas, lo que resulta en una aceleración significativa del proceso de cicatrización correspondiente. El progreso de cicatrización se puede evaluar mediante el control de volumen del tejido, microcirculación subcutánea (por ejemplo, a una profundidad de tejido de 2 mm a 8 mm), presión de llenado post capilar venoso, flujo de sangre capilar, velocidad del flujo de sangre, y saturación de oxígeno en la zona del tejido afectado. Estos son datos característicos de la proporción del suministro de sangre local en comparación con el volumen total y un medio apropiado para la descripción de estasis, isquemia e hiperemia venosa.  
40

A menos que se indique lo contrario, porcentaje en peso siempre se refiere al peso de la composición.

La presente invención se describe con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 1 (aerosol propelente)**

| Ingrediente  | Cantidad en g |
|--|---------------|
| Propelente: Isobutano/n-butano/propano *                               | 50            |
| n-Pentano  | 20            |
| Etanol absoluto  | 29.4          |
| GTN  | 0.6           |
| *Por ejemplo, en las siguientes relaciones molares: 14.83:29, 75:55.42 |               |

**Ejemplo 2 (aerosol propelente)**

| Ingrediente   | Cantidad en g |
|---|---------------|
| Propelente: Isobutano/n-butano/propano *                              | 70            |
| Etanol absoluto   | 29.4          |
| GTN   | 0.6           |
| *Por ejemplo, en las siguientes relaciones molares:14.83:29, 75:55.42 |               |

**Ejemplo 3 (aerosol propelente)**

| Ingrediente   | Cantidad en g |
|---|---------------|
| Propelente: Isobutano/n-butano/propano*                                 | 50            |
| Etanol absoluto   | 49            |
| Mentol  | 0.7           |
| Ingrediente   | Cantidad en g |
| GTN   | 0.3           |
| * Por ejemplo, en las siguientes relaciones molares: 14.83:29, 75:55.42 |               |

**5 Ejemplo 4 (aerosol propelente)**

| Ingrediente    | Cantidad en g |
|----------------|---------------|
| Dimetil éter   | 50            |
| Agua           | 20            |
| Propilenglicol | 29.7          |
| GTN            | 0.3           |

**Ejemplo 5 (aerosol propelente)**

| Ingrediente         | Cantidad en g |
|---------------------|---------------|
| Monocloroetano      | 50            |
| Aceite de eucalipto | 0.5           |
| Etanol absoluto     | 49.2          |
| GTN                 | 0.3           |

**Ejemplo 6 (aerosol propelente)**

| Ingrediente  | Cantidad en g |
|--|---------------|
| Propelente: n-butano / propano*                                | 50.0          |
| Isopropanol  | 29.4          |
| Triglicéridos de cadena media**                                | 20.0          |
| GTN  | 0.6           |
| * Por ejemplo en las siguientes relaciones molares: 10 : 53.90 |               |
| **Marca comercial: Miglyol® 812                                |               |

5 Para la preparación de las composiciones de acuerdo con los Ejemplos 1 a 6, la GTN se disolvió primero en los respectivos solventes, mientras se agita. A continuación, se adicionaron los excipientes adicionales, y la solución se agitó hasta homogeneidad. La solución se envasó en recipientes apropiados, que a continuación se cerraron herméticamente. A continuación, los propelentes licuados a presión se adicionaron a través de las válvulas

**Ejemplo 7 (atomizador de bomba)**

| Ingrediente         | Cantidad en g |
|---------------------|---------------|
| Agua                | 30            |
| Isopropanol         | 32.4          |
| Aceite de eucalipto | 2             |
| Etanol absoluto     | 35            |
| GTN                 | 0.6           |

**Ejemplo 8 (atomizador de bomba)**

| Ingrediente         | Cantidad en g |
|---------------------|---------------|
| Agua                | 45            |
| Etanol absoluto     | 46            |
| Propilenglicol      | 8             |
| Mentol              | 0.5           |
| Aceite de eucalipto | 0.2           |
| GTN                 | 0.3           |

10 **Ejemplo 9 (atomizador de bomba)**

| Ingrediente                     | Cantidad en g |
|---------------------------------|---------------|
| Triglicéridos de cadena media*  | 22.7          |
| Etanol                          | 76            |
| Mentol                          | 0.7           |
| GTN                             | 0.6           |
| *Nombre comercial: Miglyol® 812 |               |

**Ejemplo 10 (atomizador de bomba)**

| Ingrediente         | Cantidad en g |
|---------------------|---------------|
| Agua                | 40            |
| Etanol absoluto     | 31.45         |
| Mentol              | 0.2           |
| Glicerol            | 27.6          |
| Aceite de eucalipto | 0.15          |
| GTN                 | 0.6           |

**Ejemplo 11 (atomizador de bomba)**

| Ingrediente                     | Cantidad en g |
|---------------------------------|---------------|
| Triglicéridos de cadena media*  | 19.4          |
| Isopropanol                     | 70            |
| Triglicerol diisoestearato      | 10            |
| GTN                             | 0.6           |
| *Nombre comercial: Miglyol® 812 |               |

**Ejemplo 12 (atomizador de bomba)**

| Ingrediente                      | Cantidad en g |
|----------------------------------|---------------|
| Propilenglicol                   | 21.4          |
| Isopropanol                      | 68            |
| Dietilenglicol monoetiléter*     | 10            |
| GTN                              | 0.6           |
| * Nombre comercial: Transcutol P |               |

- 5 Para la preparación de las soluciones de aerosol de acuerdo con los Ejemplos 7 a 12, la sustancia activa se disolvió primero en el solvente. A continuación, se adicionaron el agua y los otros excipientes, y la solución se agitó hasta homogeneidad. La solución se envasó en botellas de aerosol apropiadas.

**Ejemplo 13 (oleogel)**

| Ingrediente                      | Cantidad en g |
|----------------------------------|---------------|
| Silica altamente dispersante     | 36.0          |
| Triglicéridos de cadena media *  | 794.0         |
| Etanol absoluto                  | 50.0          |
| Aceite de eucalipto              | 10.0          |
| GTN                              | 10.0          |
| * Nombre comercial: Miglyol® 812 |               |

10 **Ejemplo 14 (ungüento)**

|  |               |
|--|---------------|
| Ingrediente  | Cantidad en g |
| GTN  | 0.2           |
| Triglicéridos de cadena media  | 3.8           |
| Ingrediente  | Cantidad en g |
| Base de ungüento anhidro**   | 96.0          |
| * Nombre comercial: Miglyol® 812   |               |
| ** Por ejemplo, ungüento de alcohol de lanolina, Vaselina blanca, o grasas semisólidas endurecidas (Softisan® 378, por ejemplo) se pueden utilizar como bases. |               |

**Ejemplo 15**

Un paciente varón de 30 años de edad con una fractura del antebrazo, en la que un hematoma asociado con edema traumático se ha desarrollado en el entorno de la zona de la fractura, se trató inicialmente después de la inmovilización del brazo en la zona afectada de la piel con 6 a 8 ráfagas de aerosol, que contiene 100 mg cada una, de la formulación de acuerdo con el ejemplo 8. El tratamiento se continuó durante 4 horas con la administración de 3 a 4 ráfagas de aerosol cada 30 minutos, que corresponde a una cantidad administrada de 1.8 a 2.4 mg por aplicación de GTN. Se continuó el tratamiento, incluyendo el segundo día después del comienzo del tratamiento, con una reducción de la frecuencia de aplicación. Se observó que la coloración azul oscura de la piel que ocurre generalmente en hematomas no estaba presente, y la inflamación traumática, que tarda normalmente hasta una semana en disminuir, desapareció en de dos días, lo que permitió un procedimiento quirúrgico temprano en la fractura. El paciente no experimentó efectos secundarios, en particular, sin dolores de cabeza.

En consecuencia, la administración tópica de una composición que contiene GTN reduce ventajosamente la extensión y grado del edema traumático, reduciendo el período necesario para la detumescencia de un edema traumático y un hematoma de acompañamiento y de este modo apoya eficazmente, por ejemplo, la cicatrización de una fractura ósea, en la medida en que una cirugía necesaria puede llevarse a cabo en un momento de tiempo anterior. Debido a que no se observó la coloración típica asociada con un edema traumático, por otra parte, se puede postular una aceleración de los procesos bioquímicos asociados con la formación y la cicatrización de un edema traumático y un hematoma correspondiente.

**Ejemplo 16**

Sobre la base de los datos clínicos preliminares un estudio en animales se realizó para evaluar la restitución de tejido blando bajo la aplicación tópica de GTN a un trauma grande del tejido blando utilizando un modelo de rata. Tanto los cambios clínicos como en la microcirculación de la regeneración de los tejidos blandos se examinan, en particular con respecto a un edema traumático y el hematoma, después de una lesión traumática del tejido blando. Se utiliza un modelo (rata) de animales estandarizado de lesiones cerradas graves de tejidos blandos. Sobre la base de este modelo nuevas opciones terapéuticas para la restitución de los tejidos blandos pueden ser evaluadas después de la aplicación de la nitroglicerina y sus efectos sobre la microcirculación del músculo esquelético y el tejido blando circundante después de un severo trauma cerrado del tejido blando.

Se llevan a cabo las siguientes observaciones:

1. Examen clínico de la restitución de los tejidos blandos, en particular con respecto a la formación, y la cicatrización del edema traumático y hematoma, bajo la aplicación tópica de nitroglicerina después del trauma.
2. Caracterización del efecto de la aplicación tópica de nitroglicerina después del trauma del tejido blando sobre la microcirculación de la piel y los músculos del esqueleto con la ayuda de la técnica de Doppler láser combinado y fotoespectrometría de tejido.

Este estudio se realiza en dos fases. En primer lugar, se examinan los efectos de dos formulaciones diferentes que contienen nitroglicerina donante de NO en la microcirculación, en particular en la presión de llenado venoso post-capilar, en una profundidad del tejido de 2 y 8 mm en comparación con una solución placebo.

En segundo lugar, la restitución de los tejidos blandos se evalúa después de trauma severo de tejido blando en condiciones estandarizadas. Los procesos de cicatrización de los animales tratados con una formulación de nitroglicerina se comparan con los tratados con una solución placebo.

Se espera que la aplicación tópica de nitroglicerina resulte en un efecto positivo sobre la restitución de los tejidos blandos, en particular con respecto a la formación y la cicatrización de edemas y hematomas traumáticos, resp. Sin desear estar limitado por la teoría, este efecto podría explicarse por las propiedades vasodilatadoras de nitroglicerina y óxido nítrico (NO), resp., por ejemplo, por un aumento del drenaje venoso post-capilar.

Diseño del estudio:

Ambas fases del estudio están diseñadas como investigaciones experimentales doble ciego, controladas con placebo, y aleatorias en un modelo animal.

Se investiga el efecto de una formulación de nitroglicerina que se aplica por vía tópica sobre la formación y cicatrización de edemas y hematomas, y la microcirculación en una profundidad del tejido de 2 mm y 8 mm de tejido blando traumatizado de la pierna de las ratas se compara con un placebo. El criterio de valoración principal es la evaluación de edema y el hematoma de la pierna inferior de la rata mediante la medición diaria del volumen de la pierna inferior y mediante la inspección de la pierna visualmente durante un periodo de 14 días después de la lesión. Por otra parte, se lleva a cabo una documentación fotográfica diaria del proceso de cicatrización.



5 Como criterios de valoración secundarios se determinan los parámetros de la microcirculación en 2 mm y 8 mm de profundidad del tejido, estos son la presión de llenado venoso post capilar, el flujo de sangre capilar, la velocidad del flujo de sangre, y la saturación de oxígeno del tejido. Estos son datos característicos de la proporción del suministro de sangre local en comparación con el volumen total y un medio apropiado para la descripción de estasis, isquemia e hiperemia venosa. Las dimensiones de estos parámetros se definen como unidades arbitrarias.

Medicación del estudio:

Dos formulaciones de nitroglicerina y sus respectivas soluciones de placebo sirven como medicación de estudio. Se caracterizan como una formulación no polar de acuerdo con el ejemplo 11 y una formulación más polar de acuerdo con el ejemplo 12.

10 Animales:

Ratas machos Sprague-Dawley con un peso entre 250 y 300 g.

Dispositivo de medición:

15 La microcirculación se determina de una manera no invasiva por el dispositivo de Oxygen-to-see (O2C, LEA Medizintechnik, Gießen, Alemania). Este dispositivo combina la técnica de Doppler láser con espectrofotometría de tejido y determina la relación de flujo de sangre, la velocidad del flujo sanguíneo, la cantidad relativa de hemoglobina, y la cantidad de oxígeno de la hemoglobina de forma simultánea en dos profundidades de tejido (2 y 8 mm) en tiempo real.

Procedimiento de prueba:

20 Después de la llegada, los animales son aclimatados durante 7 días antes del estudio. A lo largo de todo el estudio los animales tienen libre acceso a agua fresca y comida seca. Se mantiene un ciclo de 12/12 horas de luz y oscuridad. Los animales se mantienen de acuerdo con las directrices apropiadas. Durante el examen los animales se anestesian.

1. Fase de estudio

25 Los animales se asignan a la medicación del ensayo y el esquema de tratamiento de manera aleatoria. El algoritmo de tratamiento se basa en el cuadrado de Williams. En este diseño cada tratamiento se produce sólo una vez en cada secuencia y en cada período. En este orden de los tratamientos un posible efecto período está equilibrado de una manera óptima.

Un diseño ejemplar del juicio durante cuatro días se da en la siguiente tabla:

|           | Periodo |       |       |       |
|-----------|---------|-------|-------|-------|
| Secuencia | día 1   | día 2 | día 3 | día 4 |
| 1         | A       | B     | C     | D     |
| 2         | B       | D     | A     | C     |
| 3         | C       | A     | D     | B     |
| 4         | D       | C     | B     | A     |

30 A Preparación de nitroglicerina polar

B Preparación de nitroglicerina no polar

C Placebo de la preparación polar

D Placebo del período de preparación no polar

35 Las preparaciones se pipetearon a la piel sana del muslo trasero izquierdo de las ratas. En el tiempo 0 (antes de la aplicación de las preparaciones) una medición de referencia se lleva a cabo seguida de mediciones repetidas a partir de 30 segundos hasta 30 minutos después de la aplicación. La microcirculación de la piel de la rata viva se analiza utilizando el dispositivo Oxygen-to-see (véase antes). Sólo un tratamiento diario con las preparaciones se lleva a cabo asegurando un período de lavado de 24 horas. Así, cualquier efecto remanente puede ser excluido.

2. Fase del estudio

1. Grupo: Grupo de control, trauma, aplicación tópica de placebo, medición de la microcirculación con el dispositivo Oxygen-to-see, evaluación clínica.

5 2. Grupo: Grupo de tratamiento, trauma, aplicación tópica de la formulación de nitroglicerina, medición de la microcirculación con el dispositivo Oxygen-to-see, evaluación clínica.

10 Los animales se anestesiaron y las patas traseras izquierdas se afeitan. Los datos biométricos del muslo izquierdo se determinan como valor de referencia para la evaluación clínica de trauma. Después de la fijación del muslo, se lleva a cabo una medición de referencia de la microcirculación en el área predefinida del compartimento del muslo antero-lateral durante 2 minutos. Después de que se aplica un ritmo definido a la parte media del compartimento antero-lateral del muslo izquierdo, usando la técnica de lesión por impacto controlado con un perno de metal a gas (diámetro: 1 cm, velocidad de 7 m/s, tiempo de contacto con el tejido: 1 s). Una lesión del tejido contundente grave, pero cerrada (sin fractura, sin perforación de la piel) se forma con este método establecido. Directamente después de la medición de la microcirculación con el dispositivo Oxygen-to-see se repite durante 5 minutos en todos los grupos.

15 Los animales de ensayo se establecen de nuevo a sus jaulas y se despiertan de la narcosis. Tres horas más tarde se realiza la primera evaluación clínica del trauma y se lleva a cabo la aplicación tópica de cualquiera de la formulación de nitroglicerina en el grupo terapéutico o placebo en el grupo de control resp. a la zona traumatizada con un atomizador de bomba. El tratamiento se continúa tres veces al día con intervalos de tres horas durante dos semanas. Cada día antes del primer tratamiento la magnitud de los edemas y hematomas se documenta por la fotografía, el volumen del muslo es examinado por volumetría arquímedico, se evalúa la tolerancia de la piel, y la microcirculación se mide con el dispositivo Oxygen-to-see.

20 Se espera que el tratamiento de los animales con las composiciones para uso en los métodos de la presente invención aliviará y/o disminuirá la formación de un edema traumático que resulta en una aceleración significativa del proceso de cicatrización correspondiente después de un edema traumático y/o el hematoma correspondiente. Se espera, además, que uno o más de los criterios de valoración clínica se mejorarán, mostrando así la eficacia de las preparaciones.

Los aspectos, realizaciones, características y ejemplos de la invención se deben considerar ilustrativos en todos los aspectos

30 A lo largo de la solicitud, donde se describen composiciones que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde se describen procesos que tienen, incluyen o comprenden etapas del proceso específicas, se contempla que las composiciones de las presentes instrucciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados, y que los procesos de las presentes instrucciones también consisten esencialmente en o consisten en, las etapas de proceso citado.

35 En la aplicación, donde se dice que un elemento o componente se incluye en y/o selecciona de una lista de elementos o componentes citados, se debe entender que el elemento o componente puede ser cualquiera de los elementos o componentes citados y puede ser seleccionado de un grupo que consta de dos o más de los elementos o componentes citados.

El uso de los términos "incluyen", "incluye", "que incluye", "tener", "tiene" o "que tiene" deben entenderse en general como de composición abierta y no limitativa, a no ser que se especifique lo contrario.

40 El uso del singular incluye el plural en el presente documento (y viceversa) a menos que se especifique lo contrario. Por otra parte, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen formas plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, cuando el uso del término "aproximadamente" es antes de un valor cuantitativo, las presentes instrucciones también incluyen el valor cuantitativo específico en sí, a menos que se especifique lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a una variación de  $\pm 10\%$  del valor nominal, a menos que se indique lo contrario.

45 Se debe entender que el orden de las etapas u orden para realizar ciertas acciones es irrelevante, siempre que las presentes instrucción se puedan seguir usando. Además, dos o más etapas o acciones se pueden realizar simultáneamente.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso en el tratamiento del edema traumático, en donde el edema traumático se caracteriza por la aparición temporal de las condiciones de hinchazón después de fracturas óseas, contusiones, esguinces, luxaciones, impactos, golpes o caídas, en donde el edema traumático no es linfedema postraumático secundario, y en donde se aplica por vía tópica el trinitrato de glicerilo (GTN).
2. Trinitrato de glicerilo (GTN) para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trinitrato de glicerilo (GTN) se administra por vía tópica en forma de una composición que comprende 0.2 a 2.0 por ciento en peso de trinitrato de glicerilo.
- 10 3. Trinitrato de glicerilo (GTN) para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición comprende al menos un excipiente.
4. Trinitrato de glicerilo (GTN) para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende triglicéridos de cadena media, solventes orgánicos, emulsionantes, agua, propelentes, conservantes, y sustancias de asistencia a la penetración.
- 15 5. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la composición está presente en forma de un aerosol propelente, o un atomizador de bomba.
- 20 6. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la composición está presente en la forma de un aerosol propelente que contiene 40 a 70 por ciento en peso de un propelente y de 30 a 60 por ciento en peso de un solvente apropiado seleccionado del grupo que comprende triglicéridos de cadena media, agua, etanol, n-pentano, y propilenglicol, y mezclas de los mismos, en cada caso con respecto a la composición total.
7. Trinitrato de glicerilo (GTN) para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el aerosol propelente contiene además una fragancia.
- 25 8. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la composición está presente en forma de un atomizador de bomba que contiene 30 a 50 por ciento en peso de agua y de 20 a 70 por ciento en peso de un solvente alcohólico en cada caso con respecto a la composición total.
9. Trinitrato de glicerilo (GTN) para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición contiene adicionalmente de 20 a 30 por ciento en peso de glicerina, 5 a 10 por ciento en peso de propilenglicol, y 0.15 a 4 por ciento en peso de fragancia, en cada caso en relación con la composición total.
- 30 10. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la composición está presente como un atomizador de bomba que contiene 30 a 80 por ciento en peso de isopropanol, 5 a 25 por ciento en peso de triglicéridos de cadena media y 5 a 15 por ciento en peso de trigliceroldiisostearato, en cada caso con respecto a la composición total.
- 35 11. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la composición está presente como un atomizador de bomba que contiene 30 a 80 por ciento en peso de isopropanol, 5 a 25 por ciento en peso de propilenglicol y 5 a 15 por ciento en peso de dietilenglicol monoetiléter, en cada caso con respecto a la composición total.
- 40 12. Trinitrato de glicerilo (GTN) para uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde la composición contiene además una solución reguladora en una concentración de menos de 0.5 por ciento en peso, en cada caso con respecto a la composición total.
13. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una dosis de 1.2 a 6 mg de trinitrato de glicerilo se aplica a la zona afectada.
14. Trinitrato de glicerilo (GTN) para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde una dosis de 0.8-1.6 mg de trinitrato de glicerilo se aplica por vía tópica, en un día posterior, al edema traumático.