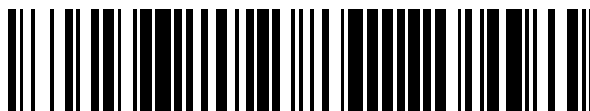


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 037**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2014 PCT/GB2014/051544**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14188175**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2014 E 14727614 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2908873**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica**

30 Prioridad:

20.05.2013 GB 201309092

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

08.03.2018

73 Titular/es:

**EDIXOMED LIMITED (33.3%)
10 Lochside Place Edinburgh Park
Edinburgh EH12 9RG, GB;
FIRST WATER LIMITED (33.3%) y
QUEEN MARY UNIVERSITY OF LONDON (33.3%)**

72 Inventor/es:

**WOOD, CHRISTOPHER, BARRY;
MUNRO, HUGH, SEMPLE;
BOOTE, NICHOLAS, DAVID;
STEWART, JOANNE, ELLEN y
TUCKER, ARTHUR, TUDOR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 658 037 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 administración transdérmica

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a sistemas para la administración transdérmica de agentes farmacéuticamente activos.

10 Antecedentes de la invención

La penetración de sustancias a través de la piel es importante desde ambos puntos de vista toxicológico y terapéutico. La administración pasiva de la mayoría de los compuestos a través de los epitelios está limitada debido a las excelentes propiedades de barrera ofrecidas por estos epitelios. El estrato córneo es la principal barrera respecto a la penetración de la mayoría de productos químicos.

Por lo tanto, los sistemas de administración tópica convencionales están restringidos a cualquiera de las sustancias de efectos locales o a sustancias altamente potentes, pequeñas, lipófilas para efectos sistémicos. También es difícil administrar fármacos iónicos y de alto peso molecular en cantidades terapéuticamente suficientes para los sistemas convencionales. A modo de ejemplo, muchos procedimientos médicos y quirúrgicos requieren anestesia local. Sin embargo, los anestésicos locales no penetran fácilmente en la piel intacta.

El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador sintetizado y liberado por las células endoteliales vasculares y desempeña un papel fundamental en la regulación de la resistencia vascular local y el flujo sanguíneo. Biológicamente, el óxido nítrico (ON) se genera a partir de L-arginina por medio de enzimas ON sintasa y realiza una variedad de funciones, incluyendo vasodilatación y defensa del huésped. ON también se fabrica en las superficies epiteliales (tales como en la boca y el estómago, y en la superficie de la piel) de los seres humanos por medio de la reducción secuencial de nitrato y nitrito. Esto se basa en la síntesis de nitrito por la reducción bacteriana de nitrato inorgánico presente en la saliva, secreciones mucosas o sudor. El nitrito se reduce aún más a ON en un ambiente ácido.

Se ha descubierto previamente que un sistema que imita este mecanismo endógeno de la generación de ON, usando nitrito inorgánico y un ácido orgánico para producir ON en la superficie de la piel, se puede usar para la administración transdérmica de agentes farmacéuticamente activos.

El documento WO 02/17881 desvela un sistema de administración transdérmica que comprende un agente farmacéuticamente activo y nitrito acidificado como agente para producir una producción local de óxido nítrico en la superficie de la piel. También se desvela el uso de una barrera que consiste en una membrana que permite la difusión del agente farmacéuticamente activo e iones nitrito mientras evita el contacto directo de la piel y del agente acidificante.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han desarrollado un sistema mejorado que es útil para la administración transdérmica de agentes farmacéuticamente activos. El sistema recurre a un hidrogel para proporcionar el efecto acidificante sobre un nitrito para la producción de ON. El uso de un hidrogel es ventajoso, ya que se puede poner directamente en contacto con la piel y puede absorber exudados de las heridas.

En consecuencia, en una primera realización, la presente invención proporciona un sistema para la administración transdérmica de un agente farmacéuticamente activo que comprende:

- (i) una capa que contiene un nitrito; y
- (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno;

en el que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo y en el que el sistema no contiene una fuente alguna de iones Cu^{2+} , Zn^{2+} y/o Fe^{2+} .

Descripción detallada de la invención

El sistema de la invención es un sistema de dos componentes, que comprende un primer componente que comprende una capa que contiene un nitrito y un segundo componente que comprende un hidrogel que contiene iones hidrógeno (H^+). O bien el primer componente o bien el segundo componente también contiene un agente farmacéuticamente activo. Cuando los dos componentes se ponen en contacto uno con otro, una reacción química tiene lugar para producir óxido nítrico (ON). Los dos componentes se describirán ahora con detalle.

65

- 5 El primer componente del sistema de la invención comprende o es una capa que contiene un nitrito. La capa es permeable (completamente permeable o al menos semi-permeable) a la difusión de óxido nítrico, que se forma cuando el primer y segundo componentes del sistema se ponen en contacto entre sí. La capa también es permeable (completamente permeable o al menos semi-permeable) al paso del agente farmacéuticamente activo. El primer componente del sistema de la invención se pone normalmente en contacto directo con la piel durante su uso, y así puede fabricarse de cualquier material que sea adecuado para este fin y puede impregnarse con, embeberse en o de otra manera contiene un nitrito. La capa es normalmente, pero no se limita a, una malla, una paleta no tejida, una película, una espuma, un alginato, un hidrogel amorfo, un hidrogel reticulado, una membrana o una película disoluble.
- 10 En una realización, la capa es una película disoluble. La expresión "película disoluble" incluye polímeros con una solubilidad en agua. Los ejemplos incluyen polímeros a base de alcoholes polivinílicos o polivinilpirrolidonas y celulosa, por ejemplo hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa.
- 15 Dicha película puede estar fabricada de cualquier material adecuado, por ejemplo celulosa.
- En otra realización, la capa es una malla. Una malla consiste en hebras conectadas de material sólido, normalmente flexible, que forman una estructura reticular con orificios o huecos a través de los cuales pueden pasar ciertas sustancias. La malla puede ser tejida o no tejida, pero es normalmente no tejida.
- 20 La malla está fabricada normalmente de un material polimérico. Cualquier material polimérico es adecuado, por ejemplo viscosa, poliamida, poliéster, polipropileno o combinaciones de estos, pero un material polimérico preferente es polipropileno.
- 25 En algunas realizaciones, el sistema de la invención comprende una pluralidad de (es decir, más de una) capas que contienen un nitrito. Por ejemplo, el sistema de la invención puede comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más capas que contienen un nitrito. Por ejemplo, el sistema de la invención puede comprender una pluralidad de mallas o películas disolubles embebidas en un nitrito, por ejemplo como una solución de nitrito. Normalmente, cuando se usa una pluralidad de capas, cada una de las capas está formada por el mismo material, por ejemplo una malla o una película disoluble.
- 30 En una realización, la capa no es una membrana y/o un gel, por ejemplo un hidrogel.
- 35 La capa contiene una sal de nitrito en forma sólida o solución. Normalmente, el nitrito se encuentra en forma de una solución de nitrito. La capa está normalmente embebida o impregnada con el nitrito, por ejemplo, por inmersión de la capa en una solución del nitrito. El nitrito es normalmente una fuente farmacológicamente aceptable de iones nitrito o un precursor de nitrito de los mismos.
- 40 La capa (tal como una malla) funciona para retener la solución de nitrito esencialmente dentro de una región definida por el área de la capa (tal como una malla). Esto proporciona la facilidad de aplicación del apósito a la piel y/o herida.
- 45 La fuente farmacológicamente aceptable de iones nitrito puede ser un nitrito de metal alcalino o un nitrito de metal alcalinotérreo. Por ejemplo, LiNO_2 , NaNO_2 , KNO_2 , RbNO_2 , CsNO_2 , FrNO_2 , $\text{Be}(\text{NO}_2)_2$, $\text{Mg}(\text{NO}_2)_2$, $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$, $\text{Sr}(\text{NO}_2)_2$, $\text{Ba}(\text{NO}_2)_2$, o $\text{Ra}(\text{NO}_2)_2$. En una realización preferente, el nitrito es nitrito de sodio (NaNO_2).
- 50 Alternativamente, un precursor de nitrito se puede usar como la fuente de los iones nitrito en la composición, tal como por ejemplo una solución diluida de ácido nitroso. Otras fuentes de iones nitrito son iones nitrato derivados de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos capaces de la conversión enzimática a nitrito. Por ejemplo, LiNO_3 , NaNO_3 , KNO_3 , RbNO_3 , CsNO_3 , FrNO_3 , $\text{Be}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, o $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$.
- 55 La concentración de la fuente de iones nitrato/nitrito puede ser de hasta 20 % en p/p, adecuadamente 0,25 a 15 %, adecuadamente 2 a 12 %, adecuadamente 4 a 10 %, por ejemplo 5 a 8 %. Una concentración particularmente preferente es 6 % a 7 % en p/p.
- 60 Adecuadamente, la concentración final de iones nitrito presente en la composición es de hasta un 20 % en p/p, adecuadamente 0,25 a 15 % en p/p, por ejemplo 0,5 % a 14 % en p/p, 1 % a 13 % en p/p, adecuadamente 2 a 12 % en p/p, adecuadamente 3 % a 11 % en p/p, adecuadamente 4 a 10 % en p/p, por ejemplo 5 a 8 % en p/p. Una concentración particularmente preferente es 6 % a 7 % en p/p.
- Si se está usando una solución de iones nitrito, la molaridad de la solución es normalmente de 0,01 M a 2 M, por ejemplo de 0,1 M a 2 M, por ejemplo de 0,2 M a 1,8 M, de 0,3 M a 1,7 M, de 0,4 M a 1,6 M, de 0,5 M a 1,5 M, por ejemplo aproximadamente de 0,7 M, 0,8 M, 0,9 M, 1 M, 1,1 M, 1,2 M o 1,3 M.

En una realización específica, el primer componente del sistema de apósitos es una malla de polipropileno o una pluralidad de mallas de polipropileno impregnadas con nitrito sódico, normalmente como una solución de nitrito sódico.

5 En ciertas realizaciones de la invención, que pueden comprender opcionalmente un reductor, la cantidad (peso o volumen) de solución de nitrito se puede usar para controlar la cantidad de óxido nítrico producida con el tiempo. Las cantidades preferentes de solución de nitrito sódico son de 5 mg a 100 mg por cm² del área de nitrato que contiene una capa (por ejemplo malla) en contacto con el hidrogel que dona un ion hidrógeno, por ejemplo de 10 mg a 85 mg por cm², de 20 mg a 75 mg por cm², de 30 mg a 60 mg por cm² o de 10 mg a 85 mg por cm².

10 En una realización, la capa también contiene un agente farmacéuticamente activo. La capa es normalmente embebida o impregnada con el agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, por inmersión de la capa en una solución del agente farmacéuticamente activo. Esto se puede efectuar al mismo tiempo al embeber o impregnar la capa con el nitrito. Por ejemplo, la capa puede ser remojada en una solución que comprende una mezcla de un nitrito y el agente farmacéuticamente activo para este fin.

15 El sistema de la invención puede ser usado para la administración transdérmica de cualquier agente farmacéuticamente activo.

20 El agente farmacéuticamente activo puede comprender cualquier fármaco adecuado o combinación de fármacos para tratar una enfermedad en un paciente. El agente puede ser inmediatamente activo en la forma administrada o puede llegar a ser activo en el cuerpo del paciente después de la administración, tal como por ejemplo por hidrólisis o por la acción de una enzima endógena.

25 Terapéuticamente, el sistema de la invención facilita la administración de una amplia serie de sustancias sistémicamente activas. Las sustancias activas incluyen, entre otros, antibióticos, hormonas, proteínas, péptidos, proteoglicanos, nucleótidos, oligonucleótidos (tales como ADN, ARN, etc.), vitaminas, minerales, factores de crecimiento, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y vacunas. En una realización preferente, el sistema de administración de la presente invención se puede usar para administrar anestésicos, analgésicos, hormonas, inmunosupresores o formulaciones de esteroides. Otros agentes farmacéuticos incluyen, entre otros, agentes analgésicos, tales como ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, paracetamol, propranolol, metoprolol, oxycodona, hormona liberadora de tiroides, hormonas sexuales, tales como estrógeno, progesterona y testosterona, insulina, verapamil, vasopresina, hidrocortisona, escopolamina, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, antihistamínicos (tales como terfenadina), clonidina y nicotina, fármacos inmunosupresores no esteroideos (tales como ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenilato, ciclofosfamida, antagonistas del FNT), anticonvulsivos y otros fármacos para la demencia/enfermedad de Alzheimer/Parkinson, tales como apamorfona y rivastigmina, y esteroides.

40 El anestésico puede ser cualquier anestésico adecuado para anestesia local y se puede proporcionar en forma acuosa o en polvo, por ejemplo, lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína o cocaína, o una mezcla de los mismos, preferentemente en forma de clorhidrato.

45 El intervalo de concentración es en general de aproximadamente 1 a 4 %, hasta 10 % en p/p, aunque cantidades mayores o menores pueden ser determinadas empíricamente por un médico. Las concentraciones adecuadamente preferentes son tetracaína (0,01 a 10 % en p/p, adecuadamente 1 a 8 % en p/p, preferentemente 2 % en p/p), lidocaína (0,01 a 10 % en p/p, adecuadamente 1 a 8 % en p/p, preferentemente 5 % o 10 % en p/p) y cocaína (1 a 4 % en p/p). Generalmente, las dosificaciones seguras aceptadas de tales compuestos para anestesia tópica en un adulto sano de 70 kg son 750 mg de lidocaína, 200 mg de cocaína y 50 mg de tetracaína. Otros anestésicos adecuados están dentro de la competencia del médico y también se pueden usar en el sistema de la presente invención en las concentraciones pertinentes.

50 Los métodos de la técnica anterior de mejora de anestesia local han sugerido el uso de bajas concentraciones de vasoconstrictores, tales como fenilefrina (0,005 %). Sin embargo, las composiciones de la presente invención usan una propiedad previamente desconocida de una composición de nitrito acidificado para producir ON, un vasodilatador, que acelera la transferencia de anestésico en la dermis. La combinación del sistema de generación de ON y anestésico promoverá el cumplimiento por parte del paciente de venopunción y técnicas de extracción de sangre mediante la reducción del dolor experimentado durante el procedimiento y la reducción de la infección asociada.

60 La elección del agente farmacéuticamente activo puede ser determinada por su idoneidad para el régimen de tratamiento de la enfermedad o afección médica en cuestión y puede hacerse referencia a los trabajos de referencia convencionales, tales como Martindale, el Índice de Merck, Goodman & Gilman "*The Pharmacological Basis of Therapeutics*", 10ª edición (2001), McGraw Hill y el Formulario Nacional británico (<http://www.bnf.org/bnf/index.htm>).

65

Se debe enfatizar que el sistema de la invención se usa normalmente para administrar un agente farmacéuticamente activo distinto del óxido nítrico, es decir, el agente farmacéuticamente activo no es óxido nítrico.

5 El segundo componente del sistema de la invención es un hidrogel que contiene iones hidrógeno (H^+) y es por lo tanto ácido. Los iones hidrógeno (H^+) pueden ser referidos alternativamente como protones. En virtud de la presencia de iones hidrógeno, el hidrogel reduce el pH en el sitio de aplicación. El intervalo de pH preferente es de pH 2 a pH 7, preferentemente de pH 3 a pH 6, más preferentemente de pH 3,5 o pH 4 a pH 5, más preferentemente de manera aproximada pH 4, por ejemplo de pH 4,2 a pH 4,6. Cuando el hidrogel se pone en contacto con la capa que contiene un nitrito, el entorno ácido creado por el hidrogel permite que la reacción química que produce óxido nítrico a partir de nitrito tenga lugar. Así, cuando el hidrogel se pone en contacto con la capa que contiene un nitrito, se produce óxido nítrico que se dispersa a través de la capa que contiene un nitrito y sobre o en la piel o base de la herida del paciente.

15 Por lo tanto, puede apreciarse que los dos componentes del sistema de la invención se mantienen normalmente separados hasta su uso, para prevenir que el óxido nítrico se genere prematuramente.

20 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, cuando el hidrogel se coloca en la parte superior del primer componente del sistema (la capa o capas que contienen un nitrito y un agente farmacéuticamente activo), iones hidrógeno (que normalmente están unidos en el gel) se liberan y dispersan bajo un gradiente de concentración a través del hidrogel y en la capa que contiene un nitrito y un agente farmacéuticamente activo, en la que reaccionan con el nitrito para producir óxido nítrico. Un segundo proceso se produce cuando el hidrogel absorbe la solución de nitrito o la capa que contiene el nitrito y la reacción tiene lugar en la superficie o en el hidrogel; el óxido nítrico se libera del hidrogel a través de la capa que contiene el nitrito en el tejido.

25 Los hidrogeles adecuados para su uso en apósitos son normalmente redes tridimensionales de polímeros hidrófilos reticulados que son insolubles en agua e interactúan con soluciones acuosas por hinchazón. Son altamente conformables y permeables y pueden absorber cantidades variables de fluido en función de su composición. En algunas realizaciones, el hidrogel de la invención pertenece a la categoría de materiales descritos como super-absorbentes.

30 El hidrogel para su uso en la presente invención contiene iones hidrógeno (H^+). Los hidrogeles adecuados para su uso en la presente invención incluyen por lo tanto uno o más componentes que son donantes de protones (iones H^+), por ejemplo, grupos de ácido carboxílico. Normalmente, el monómero o uno de los monómeros (cuando el hidrogel es un co-polímero) presente en el hidrogel actúa como un donante de protones. En la presente invención, el contraión correspondiente al ion hidrógeno está normalmente unido a la red polimérica tridimensional del hidrogel y no se libera en la herida.

35 En una realización, el hidrogel es un co-polímero, es decir, un polímero compuesto de dos o más diferentes componentes monómeros. Como se ha descrito anteriormente, el hidrogel incluye componentes que son donantes de protones, por ejemplo grupos ácido carboxílico. Por lo tanto, los hidrogeles adecuados incluyen polímeros y co-polímeros de ácidos carboxílicos, tales como ácido acrílico (ácido etilencarboxílico) y ácido metacrílico (ácido 2-metil-2-propenoico).

45 Otro componente adecuado del hidrogel cuando se trata de un co-polímero es ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico (AMPS™, Lubrizol Corporation).

50 El pK_a del ácido acrílico es 4,3 a 4,4, que es similar al pH del hidrogel. En consecuencia, en una realización, el pK_a del monómero o uno de los monómeros en el hidrogel está dentro de 1 unidad del pH, normalmente el pH de la superficie, del hidrogel. Por consiguiente, en una realización, el pK_a del monómero o uno de los monómeros en el hidrogel es idéntico o esencialmente idéntico que el pH del hidrogel, normalmente el pH de la superficie del hidrogel.

55 En una realización, el hidrogel está parcialmente hidratado, es decir, que contiene una determinada cantidad de agua. En ciertas realizaciones, el hidrogel contiene de 5 % a 50 %, por ejemplo de 10 % a 40 %, por ejemplo de 15 % a 35 %, por ejemplo de 20 % a 30 % o aproximadamente 30 % de agua en peso.

El hidrogel contiene normalmente el polímero como su componente principal. Por ejemplo, el hidrogel puede contener de 10 % a 60 %, por ejemplo de 20 % a 50 %, por ejemplo de 30 % a 45 %, por ejemplo aproximadamente 40 % del polímero en peso.

60 El hidrogel puede contener otros componentes, según se desee.

65 Por ejemplo, el hidrogel puede contener otros componentes además del monómero o monómeros de los que se compone su estructura polimérica. Los componentes adicionales tales como glicerol pueden estar presentes. Tales componentes adicionales pueden constituir una cantidad sustancial del hidrogel. Por ejemplo, el hidrogel puede contener de 5 % a 50 %, por ejemplo de 10 % a 40 %, por ejemplo de 15 % a 35 %, por ejemplo de 20 % a 30 % o aproximadamente 30 % de glicerol en peso.

El hidrogel puede contener un tampón de pH para mantener el pH en el intervalo de 2-7. Sin embargo, normalmente no se requiere la adición de un tampón de pH.

5 En una realización específica, el hidrogel es un co-polímero reticulado de un sulfonato y ácido acrílico o ácido metacrílico y, en particular, el co-polímero de hidrogel disponible de First Water Ltd como la clase FW206 de hidrogeles.

10 Este hidrogel comprende alrededor del 40 % de un copolímero aniónico reticulado, alrededor del 30 % de agua y alrededor del 30 % de glicerol.

El espesor del hidrogel es normalmente de hasta 4 mm, normalmente 0,5-2 mm, más normalmente de 1-2 mm, incluso más normalmente 1-1,6 mm.

15 En una realización, el hidrogel contiene una capa sólida dentro de éste para proporcionar resistencia mecánica, por ejemplo con fines de procesamiento. La capa sólida puede fabricarse de cualquier material adecuado y en una realización es una malla, fabricada adecuadamente de un polímero, adecuadamente una malla de polipropileno. La capa sólida se proporciona adecuadamente en el centro del hidrogel, por ejemplo en la forma de un "sándwich" en el que la capa sólida se intercala entre dos capas de hidrogel.

20 En una realización, el hidrogel tiene una capa de barrera, por ejemplo una película tal como una película de poliuretano o una película de poliuretano recubierta con adhesivo, sobre una de sus superficies externas, normalmente en la superficie que se expondrá al aire en el momento de su uso. Esta capa proporciona normalmente una barrera bacteriana.

25 En una realización, el agente farmacéuticamente activo está presente en el hidrogel. El agente farmacéuticamente activo se incorpora normalmente en el hidrogel, o está presente en la superficie del hidrogel, en cualquier formato adecuado.

30 En uso, el segundo componente del sistema se coloca en la parte superior del primer componente del sistema. El segundo componente tiene una serie de funciones. En primer lugar, en virtud de la presencia de iones hidrógeno, el segundo componente crea un entorno ácido para la conversión de nitrito a óxido nítrico. También, el segundo componente del sistema es normalmente mayor que el primer componente, y es de un tamaño y forma adecuados que cuando se superpone al primer componente cubriendo por completo el primer componente, de tal manera que hay un área en uno o más de sus bordes, y normalmente todo el primer componente, que está en contacto con la piel del paciente. El segundo componente es adhesivo y así, en esta configuración, el segundo componente retiene el primer componente en su lugar en la piel de un paciente de una manera análoga al de un emplasto (o BandAid™).

40 El sistema de la invención está adaptado para la administración transdérmica. Los componentes del sistema de la invención se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, y se preparan normalmente en condiciones estériles.

45 El sistema de la invención es un sistema de dos componentes, que comprende un primer componente que comprende una capa o una pluralidad de capas que contienen un nitrito y un segundo componente que comprende un hidrogel que contiene iones hidrógeno (H^+), en el que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo. En una realización, el sistema de la invención no contiene ningún otro componente. En la presente realización, el sistema consiste en, o consiste esencialmente en un primer componente que comprende una capa o una pluralidad de capas que contienen un nitrito y un segundo componente que comprende un hidrogel que contiene iones hidrógeno (H^+), además de un agente farmacéuticamente activo en el primer o segundo componente. En una realización, el primer componente consiste en, o consiste esencialmente en una capa (normalmente permeable) o una pluralidad de capas que contienen un nitrito, en algunas realizaciones junto con un agente farmacéuticamente activo. En otra realización, el segundo componente consiste o consiste esencialmente en un hidrogel que contiene iones hidrógeno (H^+), en algunas realizaciones junto con un agente farmacéuticamente activo.

55 El sistema de la invención no contiene preferentemente otras sustancias determinadas. En particular, el propio sistema o uno o ambos de sus componentes preferentemente no contiene tiol y/o reductor, normalmente un reductor que no contiene tiol o sólo contiene estas sustancias en cantidades traza, es decir, menos de 0,05 %, normalmente menos de 0,01 %, más normalmente menos de 0,005 % en peso del sistema, o uno o ambos componentes de los mismos. Los tioles incluyen glutatión (normalmente L-glutatión), 1-tioglicerol, 1-tioglicosa, cisteína, y éster metílico o etílico de cisteína, N-acetilcisteína, mercaptoetilamina y ácido 3-mercaptopropanoico. Los reductores que no contienen tiol incluyen anión yoduro, hidroquinona butilada, tocoferol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y beta-caroteno, eritrobato o α -tocoferol, ácido ascórbico (vitamina C). El sistema no contiene una fuente alguna de iones Cu^{2+} , Zn^{2+} y/o Fe^{2+} .

65

En una realización, el primer componente no contiene tiol y/o reductor, normalmente un reductor que no contiene tiol. En otra realización, el segundo componente no contiene tiol y/o reductor, normalmente un reductor que no contiene tiol. En otra realización, tanto el primer componente como el segundo componente no contienen tiol y/o reductor, normalmente un reductor que no contiene tiol.

5 Tanto el primer componente como el segundo componente no contienen una fuente alguna de iones Cu^{2+} , Zn^{2+} y/o Fe^{2+} .

10 El sistema de la invención tiene tres componentes activos; el hidrogel que contiene iones H^{+} , el nitrito y un agente farmacéuticamente activo. Otros componentes activos no son necesarios para el funcionamiento del sistema de la presente invención.

15 El sistema de la presente invención tiene una serie de ventajas sobre las conocidas en la técnica. En primer lugar, el uso del hidrogel para proporcionar el componente acidificante para la producción del óxido nítrico tiene la ventaja de que se puede poner en contacto directo con la piel, a diferencia de los sistemas de la técnica anterior en la que el agente acidificante no es normalmente adecuado para el contacto directo con la piel y por lo tanto a menudo se sugiere proporcionar una membrana para evitar el contacto del agente acidificante con la piel. En cambio, el sistema de la presente invención se puede mantener en contacto con la piel durante periodos de tiempo prolongados, lo que representa una ventaja significativa. Esta característica del hidrogel y también sus propiedades físicas significa que puede ser usado para asegurar, atrapar o fijar la capa embebida en nitrito subyacente en su lugar sobre la piel de un paciente), de una manera análoga a la de un emplastro adherente (o BandAid™), permitiendo de este modo la correcta colocación de la capa que contiene nitrito. Esto también tiene la ventaja de que la cantidad de óxido nítrico producido se puede controlar cambiando el volumen de solución de nitrito embebido en la capa o capas que contienen el nitrito, que es/son entonces mantenida(s) en su lugar por el hidrogel, como se demuestra en los Ejemplos 4 y 5. Esto es una ventaja del uso de una solución de nitrito junto con un hidrogel. Una ventaja adicional del sistema de la invención es que no se producen burbujas, creando así un apósito estéticamente más agradable.

25 El sistema de la presente invención es fácil de aplicar, bien tolerado por los pacientes, proporciona un entorno controlado para la reacción química en la que se produce ON y proporciona la administración transdérmica rápida del agente farmacéuticamente activo.

30 Los presentes inventores también han descubierto sorprendentemente que la cantidad y el perfil de liberación de óxido nítrico no es necesariamente lineal con la cantidad o la molaridad de la solución de nitrito, como se muestra en los Ejemplos 4 y 5. La tasa y cantidad de óxido nítrico producidas por el sistema de apósitos de la invención se puede controlar por lo tanto variando la cantidad de nitrito en la capa o capas que forman el primer componente del sistema de la invención, por ejemplo mediante el uso de una pluralidad de capas embebidas en una solución de nitrito, el cambio de la molaridad de la solución de nitrito o cambiando el espesor de la capa o capas embebidas en una solución de nitrito.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el sistema del primer aspecto de la invención para su uso en medicina.

40 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el sistema del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica. Las afecciones médicas que pueden ser tratadas usando el sistema de la presente invención incluyen dolor, en el que el sistema de la invención se usa para proporcionar anestesia local, y rechazo al trasplante, en el que el sistema de la invención se usa para proporcionar el efecto de inmunosupresión. El dolor incluye dolor crónico y agudo, dolor post-operatorio y dolor neuropático. Las enfermedades adecuadas para el tratamiento usando el sistema de la presente invención incluyen, entre otros, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas o enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson), epilepsia, trastornos psiquiátricos (p. ej., esquizofrenia), inflamación (p.ej., artritis reumatoide, osteoartritis, asma, gota), en particular inflamación tópica, hipertensión, arritmia, hiperlipoproteinemias, trastornos gastrointestinales (p. ej., úlceras pépticas), enfermedad renal, infecciones parasitarias (p. ej., infección protozoaria, helmintiasis, amebiasis, giardiasis, thichomoniasis, leishmaniasis, tripanosomiasis, malaria), infección microbiana (p. ej., levaduras, hongos, bacterias), infección viral, cáncer, inmunosupresión, trastornos de la sangre (coágulos de sangre, etc.), trastornos endocrinos (p. ej., hormonales) (p. ej., problema de la tiroides, hipoglucemia), diabetes, trastornos dermatológicos (p. ej., psoriasis). Se entenderá que la enfermedad a ser tratada usando el sistema de la invención dependerá de la naturaleza del agente farmacéuticamente activo que va a ser administrado por vía transdérmica usando el sistema de la presente invención.

45 En una realización, la presente invención proporciona el sistema del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento del dolor, en el que el agente farmacéuticamente activo es un anestésico seleccionado entre el grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de los mismos. En la presente realización, el tratamiento del dolor es normalmente anestesia local.

Asimismo se describe en la presente memoria el uso de una capa que contiene un nitrito y un agente farmacéuticamente activo y un hidrogel que contiene iones hidrógeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección médica. En particular, se describe en la presente memoria el uso de una capa que contiene un nitrito y un agente farmacéuticamente activo y un hidrogel que contiene iones hidrógeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en el que el agente farmacéuticamente activo es un anestésico seleccionado entre el grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de los mismos.

Además, se describe en la presente memoria:

Una capa que contiene un nitrito para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en la que dicha capa se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con un hidrogel que contiene iones hidrógeno, en la que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo.

Un hidrogel que contiene iones hidrógeno para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en el que dicho hidrogel se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con una capa que contiene un nitrito, en el que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo.

El uso de una capa que contiene un nitrito en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección, en el que dicha capa se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con un hidrogel que contiene iones hidrógeno, en el que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo.

El uso de un hidrogel que contiene iones hidrógeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección, en el que dicho hidrogel se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con una capa que contiene un nitrito, en el que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo.

Un sistema que comprende (i) una capa que contiene un nitrito y (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección, en el que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo.

La enfermedad o afección es normalmente dolor y el agente farmacéuticamente activo es un anestésico seleccionado entre el grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de los mismos.

Asimismo se describe en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad o afección que comprende la administración de un sistema del primer aspecto de la invención a un sujeto en necesidad del mismo.

El método comprende normalmente administrar al paciente el primer componente descrito en la presente memoria y después administrar, posteriormente, el segundo componente descrito en la presente memoria, en la parte superior del primer componente. El sujeto es normalmente un paciente que padece dolor. En la presente realización, el agente farmacéuticamente activo es normalmente un anestésico seleccionado entre el grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de los mismos.

Las dosificaciones del agente farmacéuticamente activo que son administradas por el sistema de la presente invención pueden variar entre amplios límites, dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar, la gravedad de la afección, y la edad y salud del individuo a tratar, etc., y un médico determinará finalmente las dosificaciones apropiadas a usar. El sistema está configurado de manera que se administre el agente farmacéuticamente activo en una cantidad terapéuticamente activa, que es una cantidad que mejora o elimina los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Esta dosificación puede repetirse tan a menudo como sea apropiado. Si se desarrollan efectos secundarios, la cantidad y/o frecuencia de la dosificación pueden ser reducidas o alteradas o modificarse, según la práctica clínica normal.

El sistema de la invención puede formularse para su uso en humanos o para la medicina veterinaria.

La presente solicitud debe interpretarse por aplicarse por igual a los seres humanos, así como a los animales, a menos que el contexto exprese claramente lo contrario.

Asimismo se describe en la presente memoria un kit que comprende (i) una capa que contiene un nitrito, y (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel

comprende un agente farmacéuticamente activo. La enfermedad o afección es normalmente dolor y el agente farmacéuticamente activo es normalmente un anestésico seleccionado entre el grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de los mismos. El kit se proporciona adecuadamente con instrucciones de uso en el tratamiento de la enfermedad o afección.

Las características preferentes para el segundo y subsiguientes aspectos de la invención son como para el primer aspecto, *mutatis mutandis*.

La presente invención se describirá ahora a modo de ilustración solamente con referencia a los siguientes Ejemplos y Figuras, en los que:

La Figura 1 es un diagrama esquemático del sistema de la presente invención. Esta figura muestra la primera capa como una malla, pero alternativamente puede ser una capa disoluble.

La Figura 2 muestra los cambios en el flujo sanguíneo en pies tratados y no tratados en un paciente con diabetes y una úlcera de pie en un pie.

La Figura 3 muestra el flujo sanguíneo pico en la base de la herida de las úlceras del pie diabético como % del valor basal en los pacientes tratados con un sistema de apósitos que comprende: (i) una capa que contiene un nitrito; y (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno.

La Figura 4 muestra la cantidad de óxido nítrico liberada de soluciones de nitrito de sodio 0,1 M con el tiempo cuando la cantidad (en peso) de solución de nitrito sódico en contacto con el hidrogel es variada.

La Figura 5 muestra la cantidad de óxido nítrico liberada de soluciones de nitrito sódico 0,1 M y 1,02 M con el tiempo.

La Figura 6 muestra el Puntaje de Clasificación verbal (PCV). Los valores son categorías; n = 100; p <0,0001. (1) No hay dolor, (2) sensación mínima, (3) dolor leve, (4) dolor moderado, (5) dolor severo (incluyendo apartar la mano).

Ejemplo 1 - Producción del sistema de apósitos

Este Ejemplo describe la producción de un sistema de apósitos que comprende:

- (i) una capa que contiene un nitrito; y
- (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno.

Capa primaria: Malla de contacto con la herida (que contiene nitrito sódico 1 M)

La malla es una malla de polipropileno (Grupo RKW), embebida en una solución de nitrito sódico 1 M, a partir de nitrito sódico extrapuro Eur ph, USP Merck y agua desionizada.

Descripción del proceso de fabricación

El nitrito sódico se pesa en un recipiente de tamaño adecuado y después se transfiere cuidadosamente a un volumen conocido de agua desionizada, que se agita entonces hasta que la disolución se complete para preparar una solución de concentración apropiada. En la presente realización, la solución de nitrito sódico se distribuye sobre la malla y luego se coloca en cada placa de Petri durante un tiempo mínimo para embeber la malla en la solución de nitrito sódico. Los productos acabados se esterilizan por irradiación.

Capa secundaria: Capa superior con hidrogel

El hidrogel elegido para este estudio tiene una alta capacidad de absorción y facilita un ambiente húmedo de cicatrización. El hidrogel comprende un copolímero aniónico reticulado, alrededor de 30 % de agua y alrededor de 30 % de glicerol. Tiene una película de poliuretano integral que proporciona una barrera bacteriana y una superficie exterior estéticamente agradable para el apósito. El gel tiene un pH superficial de alrededor de 4,2 a 4,6 que surge de la presencia de algunos grupos ácido carboxílico. Estos grupos proporcionan la acidez para la conversión de nitrito sódico a óxido nítrico. A medida que los grupos de ácido carboxílico se unen covalentemente a la red de hidrogel, éstos no se liberan en la herida.

Descripción del proceso de fabricación

5 El hidrogel se fabrica a partir del listado de ingredientes que figuran a continuación. El proceso de fabricación es según indican las patentes EP1100555B1 y EP110556B1, que se incorporan por referencia en su totalidad en la presente memoria.

10 Los ingredientes se distribuyen en un recipiente de mezcla adecuado (la distribución se controla en peso) y se agitan durante la noche. Una vez mezclados, una porción de la solución líquida se distribuye sobre un sustrato en movimiento (película de poliuretano transparente, Inspire 2304) en el peso de la capa recubrimiento requerido. Posteriormente, una malla fabricada de polipropileno (RKW 20 g/m²) se establece sobre la parte superior de la formulación líquida, que se expone entonces a la luz UV y se cura. Una segunda capa se recubre en la parte superior de la primera con el peso de la capa de recubrimiento requerido y se expone a la luz UV, de modo que se realiza un "sándwich" con la malla en el centro.

15 El hidrogel se corta al tamaño requerido y se embolsa, sella y esteriliza. Los productos acabados se esterilizan por irradiación gamma.

Los componentes del componente de hidrogel son:

20 Monómero, sodio AMPS 2405A (solución al 58 % en agua) (Lubrizol)
 Monómero, ácido acrílico (BASF)
 Glicerina BP, EP (H. Fosters)
 Darocur 1173, 2-hidroxi-2-metilpropiofenona (BASF)
 SR 344, poli(etilenglicol)diacrilato (Sartomer)
 25 Malla, no tejida cardada 20 gsm (Grupo RKW)
 Inspire 2304, película de poliuretano (Exopack)
 70 micrómetros, polietileno de baja densidad, siliconado (Adcoat)
 "NeoCarta", laminado pelable (Safta)

30 Los componentes de la capa de nitrato son:

Malla, no tejida cardada 20 gsm (Grupo RKW)
 "NeoCarta", laminado pelable (Safta)
 Nitrato sódico, extrapuro, Ph Eur, USP (Merck)
 35 Agua desionizada (First Water Ltd)

Ejemplo 2 - Tratamiento de úlcera de pie diabético

40 Un paciente con ulceración del pie diabético se trató con un apósito que comprende:

- (i) una capa que contiene un nitrato; y
- (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno.

45 La paciente era una mujer de 62 años de edad con diabetes duradera y una úlcera en el dorso del pie izquierdo que había estado presente durante un año. La úlcera se había curado parcialmente, pero aún seguía presente y la piel que rodea la úlcera estaba hinchada y tenía una pésima calidad.

50 El apósito con NO_x se aplicó durante 1 hora y las mediciones de flujo sanguíneo se realizaron en el momento 0, 20 min y 60 min. Para la comparación, el flujo sanguíneo se midió también en el pie contralateral, en los mismos puntos temporales.

55 En el pie contralateral, el flujo sanguíneo se mantuvo sin cambios durante el periodo de ensayo. En comparación, el flujo sanguíneo en el pie tratado aumentó en más de 500 % en un plazo de 20 minutos, y se mantuvo casi al 300 % por encima del valor basal en 1 hora (Figura 2). Además, hubo un efecto muy notable en 1 hora. El flujo sanguíneo en el pie contralateral se mantuvo bajo y lento. Sin embargo, el flujo sanguíneo en el pie tratado no sólo aumentó en volumen, sino que también adquirió una forma "pulsátil". Esta es vasomotora y también es perfectamente normal en la piel sana. Es una combinación de los latidos del corazón, que también se aprecian claramente en las huellas después del tratamiento con el apósito de NO_x, y el efecto de la respiración.

60 Ejemplo 3 - Aumento del flujo sanguíneo en una base de la herida de úlcera de pie diabético

El flujo sanguíneo en la base de la herida de úlcera del pie diabético, tal como se mide usando un flujómetro láser Doppler (FLD), aumentó significativamente el valor basal usando un apósito generador de óxido nítrico en 2 partes en ausencia de un reductor.

65

6 pacientes con úlceras de pie diabético, de al menos 25 mm² que habían estado presentes durante más de 6 semanas, dieron su consentimiento para participar en el estudio clínico. En unas unidades de perfusión con entorno controlado, la medida aceptada de flujo sanguíneo, se controló usando un Moor VMS LDF2 en el centro de la herida y alrededor de la base de la herida. Las mediciones se realizaron en el valor basal sobre el pie afectado y en un lugar equivalente en el pie contralateral. La capa primaria y la capa superior de hidrogel secundaria, como se describe en el Ejemplo 1, se aplicaron a la herida. Después de 30 minutos, se retiró el apósito y se midió el flujo sanguíneo en y alrededor de la base de la herida y en el sitio del pie contralateral. El apósito se volvió a aplicar durante otros 30 minutos antes de ser retirado y de nuevo se tomaron mediciones de flujo sanguíneo en y alrededor del sitio de la herida y del sitio de pie contralateral.

El aumento medio de unidades de flujo sanguíneo era 74,8 PU ($p = 0,012$) sin embargo, como el flujo sanguíneo del valor basal en los sujetos de estudio osciló de 24,6 a 294,9, también es pertinente notificar que el porcentaje medio de aumento en el flujo sanguíneo era 82,8 % ($p = 0,016$). El intervalo completo de los aumentos se puede ver en la Figura 3.

Ejemplo 4 - Producción de óxido nítrico a partir del sistema de apósitos de la invención

La cantidad de óxido nítrico producida por sistemas de apósito que comprenden: (i) una capa que contiene un nitrito; y (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno se determinó mediante la detección del gas desprendido a partir del sistema de apósitos por la quimioluminiscencia de su reacción con ozono. La concentración de ON se determinó con un analizador de NOx (Thermo Scientific, R.U.).

Capa primaria: Malla de contacto con la herida (que contiene nitrito sódico 0,1 M)

La malla es una malla de polipropileno (Grupo RKW), embebida en una solución de nitrito sódico 0,1 M, a partir de nitrito sódico extrapuro ph Eur, USP Merck y agua desionizada.

Descripción del proceso de fabricación

El nitrito sódico se pesa en un recipiente de tamaño adecuado y después se transfiere cuidadosamente a un volumen conocido de agua desionizada, que se agita entonces hasta que la disolución se complete para realizar una solución de concentración apropiada (0,1 M). En la presente realización, la solución de nitrito sódico se distribuye sobre la malla (25 cm²) y después se coloca en cada placa de Petri durante un tiempo mínimo para embeber la malla en la solución de nitrito sódico. Los productos acabados se esterilizan por irradiación. El peso de la solución de nitrito atrapada en cada malla era de alrededor de 0,4 g en este ejemplo.

Capa secundaria: Capa superior de hidrogel

Un parche de hidrogel del Ejemplo 1 (100 cm²) se colocó sobre una malla (15,6 mg de solución de nitrito por cm² de malla en contacto con el hidrogel) o 5 mallas (79,2 mg de solución de nitrito por cm² de malla en contacto con el hidrogel) superponiendo un sinterizado de vidrio que conduce al analizador de NOx. El desprendimiento de óxido nítrico se controló durante un periodo de tiempo de diez minutos. Los datos obtenidos se muestran en la Figura 4. Como puede verse a partir de la Figura 4, la cantidad de óxido nítrico producida era mucho mayor y la duración de la emisión era más duradera en el experimento en el que se usaron las 5 mallas.

Los datos de Figura 4 muestran que la cantidad y duración de la emisión es dependiente de la cantidad (peso) de la solución de nitrito sódico limitada al área de contacto con el parche de hidrogel acidificante.

Ejemplo 5 - Producción de óxido nítrico a partir del sistema de apósitos de la invención

La cantidad de óxido nítrico producida por los sistemas de apósitos de la invención se determinó mediante la detección del gas desprendido del sistema de apósitos por la quimioluminiscencia de su reacción con ozono. La concentración de ON se determinó con un analizador de NOx (Thermo Scientific, R.U.).

Capa primaria de la malla de contacto con la herida (que contiene nitrito sódico 0,1 M)

La malla es una malla de polipropileno (Grupo RKW), embebida en una solución de nitrito sódico 0,1 M, a partir de nitrito sódico extrapuro ph Eur, USP Merck y agua desionizada.

Descripción del proceso de fabricación

El nitrito sódico se pesa en un recipiente de tamaño adecuado y después se transfiere cuidadosamente a un volumen conocido de agua desionizada, que se agita entonces hasta que la disolución se complete para realizar una solución de concentración apropiada (0,1 M o 1,02 M). En la presente realización, la solución de nitrito sódico se distribuye sobre la malla (25 cm²) y después se coloca en cada placa de Petri durante un tiempo mínimo para

embeber la malla en la solución de nitrito sódico. Los productos acabados se esterilizan por irradiación. El peso de la solución de nitrito atrapado en cada malla era de alrededor de 0,4 g en este ejemplo.

Capa secundaria: Capa superior de hidrogel

5 Un parche de hidrogel del Ejemplo 1 (100 cm²) se colocó sobre una malla que comprende 15,6 mg de solución de nitrito 0,1 M por cm² de malla en contacto con el hidrogel y o 15,6 mg de solución de nitrito 1,02 M por cm² de malla en contacto con el hidrogel superponiendo un sinterizado de vidrio que conduce al analizador de NOx. La emisión de óxido nítrico se controló durante un periodo de tiempo de diez minutos. Los datos obtenidos se muestran en la Figura 5.

Los datos de Figura 5 muestran que la cantidad de emisión depende de la concentración de la solución de nitrito sódico limitada al área de contacto con el parche de hidrogel acidificante.

15 Ejemplo 6 - Un ensayo doble ciego controlado con placebo de un anestésico local percutáneo combinado y un sistema de generación de óxido nítrico para venopunción

Esta es una versión abreviada de los datos presentados en el Ejemplo 8 del documento WO 02/17881 y describe un estudio que usa un sistema de generación de óxido nítrico que no está en conformidad con la presente invención.

20 El estudio fue un ensayo controlado doble ciego con placebo controlado. Un centenar de voluntarios sanos normotensos fueron reclutados.

25 Un sistema de generación de óxido nítrico se preparó mezclando dos soluciones viscosas (A y B). La solución A se prepara en un lubricante estéril KY jelly™ (Johnson & Johnson Ltd), al que se añadió nitrito sódico calidad Analar™ para fabricar un 10 % en (v/p) de gel en un crisol espécimen de plástico estéril. La solución B se preparó mediante la adición de ácido ascórbico de calidad Analar (vitamina C) de KY jelly™ para realizar un 10 % en (v/p) de gel en un crisol de plástico estéril distinto.

30 El gel generador de ON se denominó el tratamiento con placebo, y cuando se suplementa además con lidocaína en crema acuosa para producir una concentración final de 5 % de anestésico local, se denominó el tratamiento activo.

35 El tratamiento activo se aplica a la superficie dorsal de una mano seleccionada al azar y el tratamiento con placebo se aplicó simultáneamente a la mano contralateral. Después de 10 min de aplicación, una vena de cada mano en el área de tratamiento se canuló, a continuación, usando una aguja de mariposa de 20 G.

La intensidad del dolor se evaluó por un sistema de clasificación de dolor PCV y una escala analógica visual (EAV).

40 Resultados

La clasificación del dolor PCV registró diferencias significativas en las puntuaciones medias (Fig. 6). El tratamiento activo dio lugar a una mayor reducción de la respuesta del dolor a la canulación que el tratamiento con placebo (p <0,0001). La formulación activa también produjo una reducción estadísticamente significativa en la media de la puntuación de dolor EAV de 40,3 % (p <0,001).

45 Este Ejemplo demuestra que un sistema de generación de óxido nítrico, aunque no conforme la presente invención, puede ser usado para administrar un agente farmacéuticamente activo, lidocaína.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para la administración transdérmica de un agente farmacéuticamente activo que comprende:

- 5 (i) una capa que contiene un nitrito; y
(ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno;

en el que la capa que contiene un nitrito y/o el hidrogel comprende un agente farmacéuticamente activo, y en el que el sistema no contiene fuente alguna de iones Cu^{2+} , Zn^{2+} y/o Fe^{2+} .

- 10 2. El sistema según la reivindicación 1, en el que la capa es una película soluble.
3. El sistema según la reivindicación 2, en el que la película soluble se forma por un polímero a base de alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, celulosa o por una celulosa.
- 15 4. El sistema según la reivindicación 1, en el que la capa es una malla.
5. El sistema según la reivindicación 4, en el que la malla está formada por un polímero.
- 20 6. El sistema según la reivindicación 5, en el que el polímero es polipropileno.
7. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el nitrito es un nitrito de metal alcalino o un nitrito de metal alcalinotérreo.
- 25 8. El sistema según cualquier reivindicación 7, en el que el nitrito es nitrito sódico.
9. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que:
- 30 (a) el sistema comprende una pluralidad de capas que contienen un nitrito; y/o
(b) el nitrito está presente como una solución de nitrito.
10. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que:
- 35 (a) el hidrogel está parcialmente hidratado; y/o
(b) el hidrogel está reticulado; y/o
(c) el hidrogel es un co-polímero.
- 40 11. El sistema según la reivindicación 10 parte (c), en el que el hidrogel es un co-polímero de polisulfonato y ácido acrílico.
12. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema no contiene tiol o reductor.
- 45 13. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en medicina.
14. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento del dolor, en el que el agente farmacéuticamente activo es un anestésico seleccionado entre el grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de los mismos.
- 50 15. El sistema según la reivindicación 14, en el que el tratamiento del dolor es anestesia local.

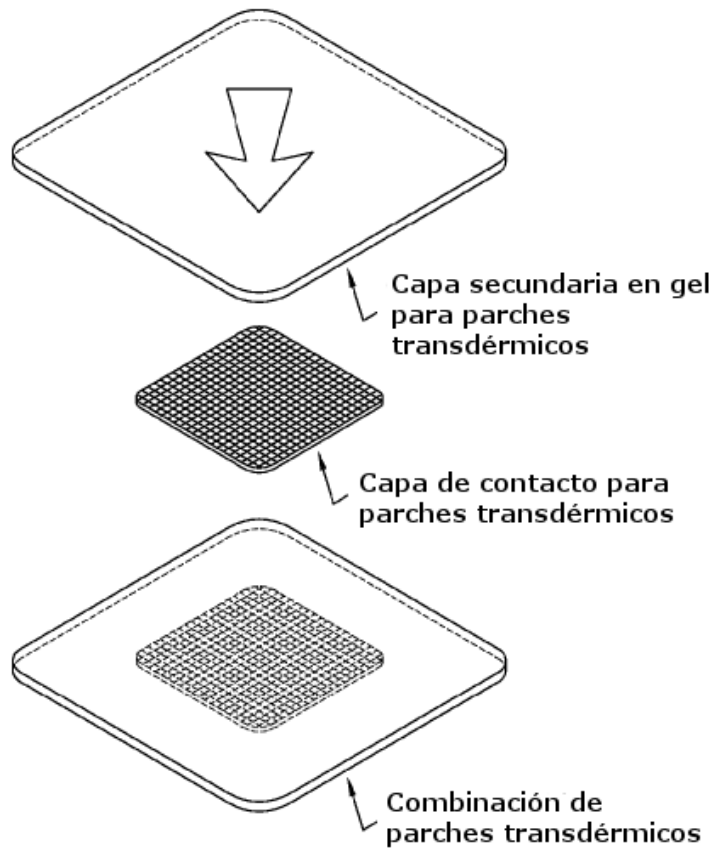


Fig. 1

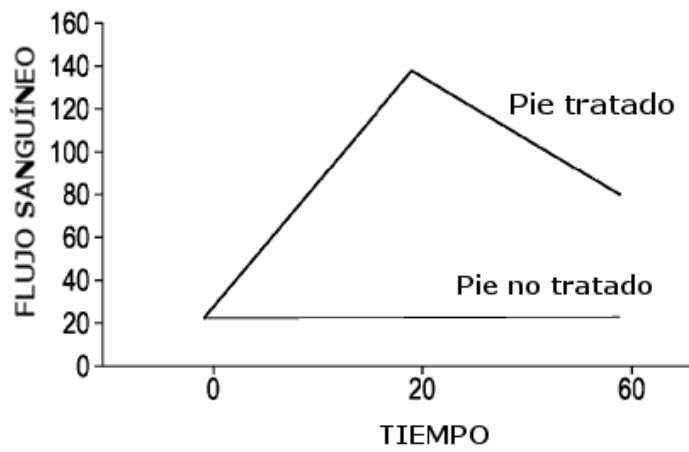


Fig. 2

Flujo sanguíneo pico como % del valor basal

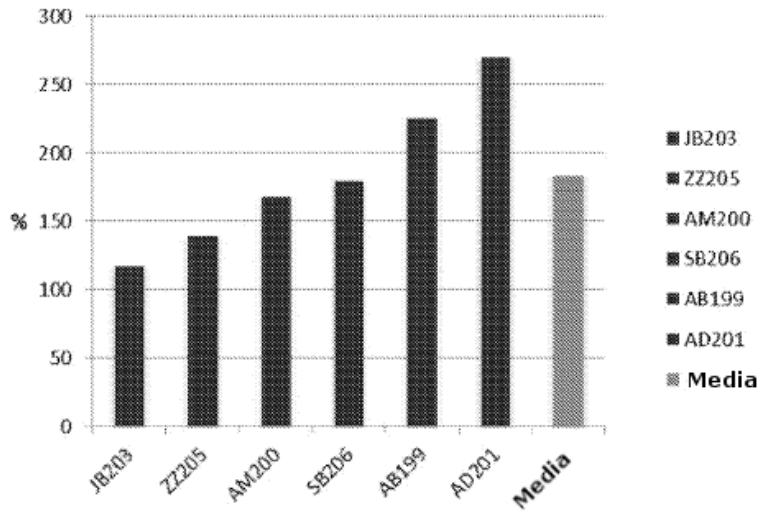


Fig. 3

Liberación de óxido nítrico de soluciones NaNO₂ 0,1 M

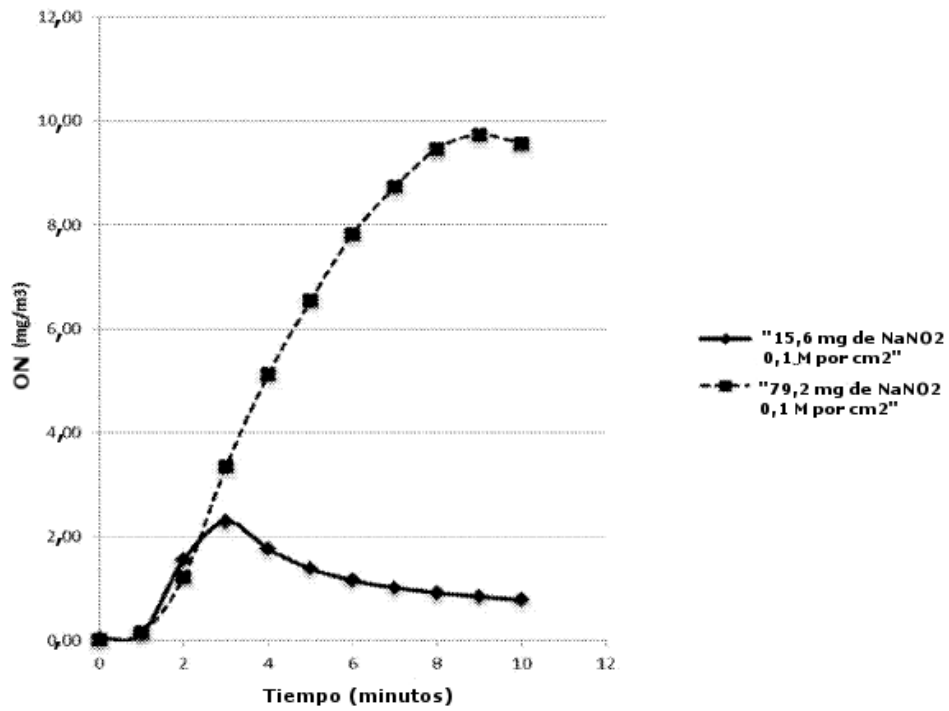


Fig. 4

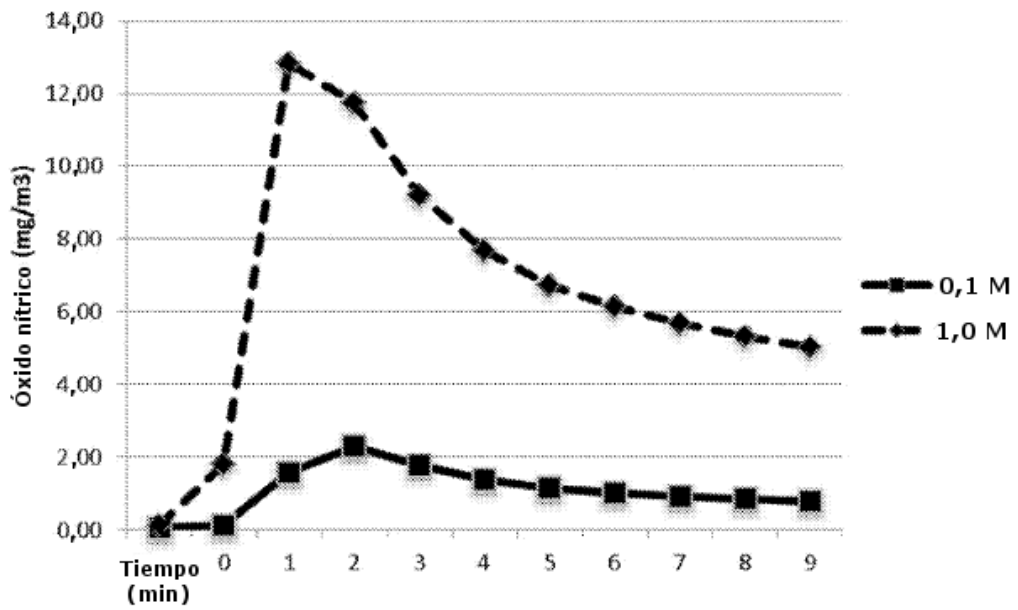


Fig. 5

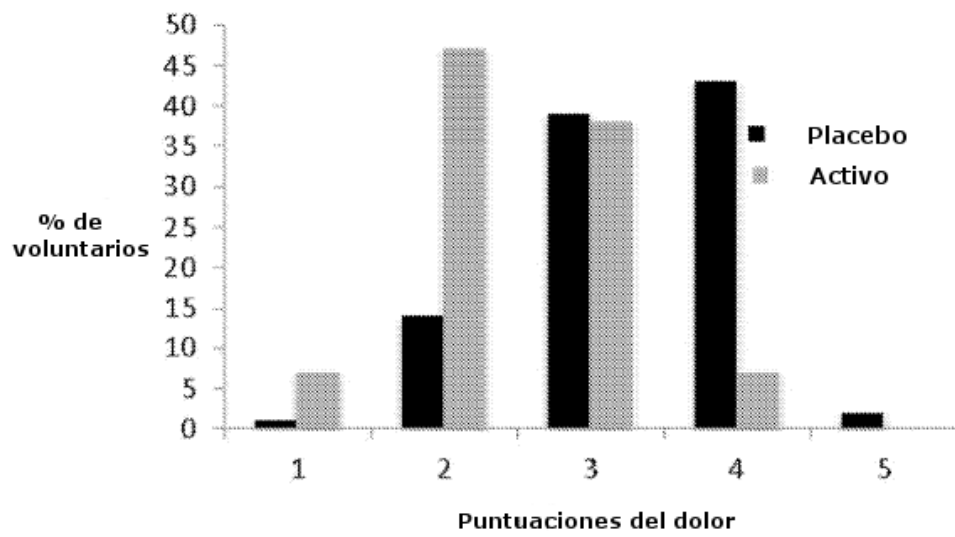


Fig. 6