

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 643**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/42** (2006.01)

**A61L 15/44** (2006.01)

**A61L 15/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2014 PCT/GB2014/051543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14188174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2014 E 14726729 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2908872**

54 Título: **Sistema de apósito**

30 Prioridad:

**20.05.2013 GB 201309091**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.04.2018**

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**

**Observaciones :**

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

**ES 2 661 643 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 apósito

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a apósitos para la piel que son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con la isquemia tisular y lesiones de la piel tales como úlceras de pie diabético, quemaduras y heridas quirúrgicas.

10 Antecedentes de la invención

El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador, sintetizado y liberado por las células endoteliales vasculares y desempeña un papel importante en la regulación de la resistencia vascular local y del flujo sanguíneo. Biológicamente, el óxido nítrico (NO) se genera a partir de L-arginina mediante enzimas NO sintasa y realiza una variedad de funciones, que incluyen la vasodilatación y la defensa del huésped. NO se produce también en las superficies epiteliales (tales como la boca y el estómago, y sobre la superficie de la piel) en seres humanos mediante la reducción secuencial de nitrato y nitrito. Esto se basa en la síntesis de nitrito mediante la reducción bacteriana del nitrato inorgánico presente en la saliva, secreciones mucosas o sudor. El nitrito se reduce adicionalmente a NO en un ambiente ácido.

20 La combinación de ácido y nitrito es eficaz para destruir una amplia variedad de patógenos por la generación de NO y óxidos de nitrógeno. Es probable que el NO generado de esta manera tenga un papel significativo en la defensa del huésped contra los patógenos microbianos, muchos de los cuales se conocen por ser susceptibles a este agente.

25 Se ha concebido anteriormente un sistema que imita este mecanismo endógeno de generación de NO, usando nitrito inorgánico y un ácido orgánico para producir NO sobre la superficie de la piel. El método se basa en mantener los componentes separados hasta que se aplican directamente sobre la piel. Cuando se usa de esta manera, el sistema es eficaz para tratar enfermedades infecciosas de la piel y para aumentar el flujo sanguíneo de la piel. Individualmente, estos componentes no suscitan efectos significativos.

35 El documento WO 2000/053193 se refiere al uso de nitrito acidificado como un agente para producir una producción local de óxido nítrico en la superficie de la piel para el tratamiento de la isquemia periférica y afecciones asociadas tales como el fenómeno de Raynaud y heridas tales como heridas postoperatorias y quemaduras. En algunas realizaciones, una barrera que consiste en una membrana permite la difusión de los iones nitrito mientras que previene el contacto directo de la piel y el agente acidificante.

Sumario de la invención

40 Los presentes inventores han desarrollado un sistema de apósito mejorado que es útil en el tratamiento de afecciones asociadas con la isquemia tisular y lesiones de la piel tales como úlceras de pie diabético, quemaduras y heridas quirúrgicas. El apósito utiliza un hidrogel para proporcionar el efecto acidificante sobre un nitrito para la producción de NO. El uso de un hidrogel es ventajoso puesto que se puede poner directamente en contacto con la piel y puede absorber los exudados de las heridas.

45 Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención proporciona un sistema de apósito para la piel que comprende:

- 50 (i) una capa en contacto con la piel que contiene un nitrito; y
- (ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno

en el que el sistema de apósito no contiene una fuente de iones  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  y/o  $\text{Fe}^{2+}$ , en el que el sistema no contiene un tiol o un agente reductor; adicionalmente, en el que la capa en contacto con la piel que contiene un nitrito no es un hidrogel.

55 Descripción detallada de la invención

60 El sistema de la invención es un sistema de apósito. Un "apósito", como un experto en la materia conocerá bien, es algo que se aplica a la piel de un ser humano o animal para cubrir, proteger y/o tratar una lesión de la piel del ser humano o animal. Un apósito es adecuado para el uso en relación con cualquier rotura o interrupción en la barrera cutánea, que puede ser causada, por ejemplo, por úlceras, cirugía, quemaduras, cortes, laceraciones, traumatismo y/o abrasiones.

65 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 ( $\text{H}^+$ ) y, por tanto, tiene un pH ácido. Los dos componentes pueden, de hecho, considerarse como

dos apósitos separados. Cuando los dos componentes se ponen en contacto entre sí, tiene lugar una reacción química para producir óxido nítrico (NO). Los dos componentes se describirán en detalle a continuación.

5 El primer componente del sistema de la invención comprende o es una capa que contiene un nitrito. La capa es permeable (totalmente permeable o al menos semipermeable) a la difusión de óxido nítrico, que se forma cuando el primer y segundo componentes del apósito se ponen en contacto entre sí. El primer componente del sistema de la invención se pone en contacto directo normalmente con la piel (es decir, sobre una herida o úlcera) durante el uso, y no debería adherirse a la piel y/o provocar daños al lecho de la herida o tejido de la herida friable. La capa puede, por lo tanto, describirse como una capa en contacto con la herida. La capa puede, por lo tanto, estar compuesta por cualquier material que sea adecuado para este fin y que pueda ser impregnado con, empapado con o contener de otra manera un nitrito. La capa es normalmente, pero no se limita a, una malla, guata no tejida, película, espuma, alginato o una membrana.

15 En una realización, la capa es una malla. Una malla consiste en hebras conectadas de material sólido, normalmente flexible, que forman un entramado con orificios o espacios 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 compuesta normalmente por un material polimérico. Un material polimérico es adecuado, por ejemplo, viscosa, poliamida, poliéster, polipropileno o combinaciones de los mismos, pero un material polimérico preferido 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 empapadas con un nitrito, por ejemplo, como una solución de nitrito. Normalmente, cuando se utiliza una pluralidad de capas, cada una de las capas se forma por el mismo material, por ejemplo, una malla.

En una realización, la capa no es una membrana y/o un gel. La capa no es un hidrogel.

30 La capa contiene una sal de nitrito en forma sólida o en disolución. Normalmente, el nitrito está en forma de una solución de nitrito. La capa está normalmente empapada o impregnada con el nitrito, por ejemplo, por remojo 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 la misma.

35 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 facilita la aplicación del apósito en la piel y/o herida.

40 La fuente farmacológicamente aceptable de iones nitrito puede ser un nitrito de metal alcalino o un nitrito de metal alcalinotérreo. Por ejemplo,  $\text{LiNO}_2$ ,  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{KNO}_2$ ,  $\text{RbNO}_2$ ,  $\text{CsNO}_2$ ,  $\text{FrNO}_2$ ,  $\text{Be}(\text{NO}_2)_2$ ,  $\text{Mg}(\text{NO}_2)_2$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ ,  $\text{Sr}(\text{NO}_2)_2$ ,  $\text{Ba}(\text{NO}_2)_2$ , o  $\text{Ra}(\text{NO}_2)_2$ . En una realización preferida, el nitrito es nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ ).

45 De manera alternativa, se puede usar un precursor de nitrito como la fuente de 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 metal alcalino o metal alcalinotérreo capaces de realizar la conversión enzimática a nitrito. Por ejemplo,  $\text{LiNO}_3$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{RbNO}_3$ ,  $\text{CsNO}_3$ ,  $\text{FrNO}_3$ ,  $\text{Be}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ , o  $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$ .

50 La concentración de la fuente de iones nitrato/nitrito puede ser hasta el 20 % p/p, convenientemente, del 0,25 al 15 %, convenientemente, del 2 al 12 %, convenientemente, del 4 al 10 %, por ejemplo, del 5 al 8 %. Una concentración particularmente preferida es del 6 % al 7 % p/p.

55 Convenientemente, la concentración final de iones nitrito presente en la composición es de hasta el 20 % p/p, generalmente, en el intervalo del 0,25 % al 15 % p/p, por ejemplo, del 0,5 % al 14 % p/p, del 1 % al 13 % p/p, convenientemente, del 2 % al 12 % p/p, convenientemente, del 3% al 11% p/p, convenientemente, del 4 al 10 % p/p o del 5 al 8 % p/p. Una concentración particularmente preferida de iones nitrito es del 6 % al 7 % p/p.

Si se usa 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, alrededor de 0,7 M, 0,8 M, 0,9 M, 1 M, 1,1 M, 1,2 M o 1,3 M.

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

65 En ciertas realizaciones de la invención, que pueden opcionalmente comprender un agente reductor, la cantidad (peso o volumen) de solución de nitrito se puede usar para controlar la cantidad de óxido nítrico producida en el transcurso del tiempo. Las cantidades preferidas de solución de nitrito de sodio son de 5 mg a 100 mg por  $\text{cm}^2$  del

área de la capa que contiene nitrato (por ejemplo, malla) en contacto con el hidrogel donante de iones hidrógeno, por ejemplo, de 10 mg a 85 mg por cm<sup>2</sup>, de 20 mg a 75 mg por cm<sup>2</sup>, de 30 mg a 60 mg por cm<sup>2</sup> o de 10 mg a 85 mg por cm<sup>2</sup>.

- 5 El segundo componente del sistema de apósito de la invención es un hidrogel que contiene iones hidrógeno (H<sup>+</sup>) y por lo tanto es ácido. Los iones hidrógeno (H<sup>+</sup>) pueden ser denominados alternativamente protones. Debido a la presencia de iones hidrógeno, el hidrogel reduce el pH en el sitio de aplicación. El intervalo de pH preferido 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, alrededor de pH 4, por ejemplo, de pH 4,2 a pH 4,6. Cuando el hidrogel se pone en contacto con la capa que  
10 contiene un nitrito, el ambiente ácido creado por el hidrogel permite que tenga lugar la reacción química que produce óxido nítrico a partir de nitrito. De este modo, cuando el hidrogel se pone en contacto con la capa que contiene un nitrito, se produce óxido nítrico que se difunde a través de la capa que contiene un nitrito y sobre o dentro de la piel o lecho de la herida del paciente.
- 15 Se puede ver por lo tanto que los dos componentes del sistema de la invención se mantienen separados hasta su uso, para impedir prevenir que el óxido nítrico se genere prematuramente.

20 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, cuando el hidrogel se coloca encima del primer componente del sistema (la capa o las capas que contienen un nitrito), los iones hidrógeno (que están normalmente unidos dentro del gel) se liberan y difunden hasta un gradiente de concentración a través del hidrogel y dentro de la capa que contiene un nitrito, donde reaccionan con el nitrito para producir óxido nítrico. Un segundo proceso ocurre cuando el hidrogel absorbe la solución de nitrito o capa que contiene el nitrito y tiene lugar la reacción en la superficie de o dentro del hidrogel; el óxido nítrico se libera a partir del hidrogel a través de la capa que contiene el nitrito al interior del tejido.

25 Los hidrogeles adecuados para el uso en apósitos de heridas son normalmente redes tridimensionales de polímeros hidrófilos reticulados que son insolubles en agua e interaccionan con soluciones acuosas hinchándose. Son muy conformables y permeables y pueden absorber cantidades variables de fluido dependiendo de su composición. En algunas realizaciones, el hidrogel de la invención pertenece a la categoría de materiales descritos como superabsorbentes.

30 El hidrogel para su uso en la presente invención contiene iones hidrógeno (H<sup>+</sup>). Los hidrogeles adecuados para su uso en la presente invención incluyen por lo tanto uno o más componentes que son donadores de protones (ion H<sup>+</sup>), por ejemplo, grupos ácido carboxílico. Normalmente el monómero o uno de los monómeros (cuando el hidrogel es un copolímero) presente en el hidrogel actúa como un donador de protones. En la presente invención, el contraíón para el ion hidrógeno se une normalmente en la red polimérica tridimensional del hidrogel y no se libera dentro de la herida.

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

40 Otro componente adecuado del hidrogel cuando es un copolímero es ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico (AMPS™, Lubrizol Corporation).

45 El pK<sub>a</sub> del ácido acrílico es de 4,3 a 4,4, que es similar al pH del hidrogel. Por consiguiente, en una realización, el pK<sub>a</sub> del monómero o uno de los monómeros en el hidrogel está dentro de 1 unidad del pH, normalmente el pH superficial, del hidrogel. Por consiguiente, en una realización, el pK<sub>a</sub> del monómero o uno de los monómeros en el hidrogel es igual o esencialmente igual que el pH del hidrogel, normalmente el pH superficial del hidrogel.

50 En una realización, el hidrogel está parcialmente hidratado, es decir, contiene algo de agua. Esto significa que el hidrogel proporciona un ambiente húmedo que ayuda en la cicatrización de una herida o úlcera. En ciertas realizaciones, el hidrogel contiene del 5 % al 50 %, por ejemplo, del 10 % al 40 %, por ejemplo, del 15% al 35%, por ejemplo, del 20 % al 30 % o alrededor del 30 % de agua en peso del hidrogel.

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

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 cuales se compone su estructura polimérica. Pueden estar presentes componentes adicionales tales como el glicerol. Tales componentes adicionales pueden constituir una cantidad considerable del hidrogel. Por ejemplo, el hidrogel puede

contener del 5% al 50%, por ejemplo, del 10 % al 40 %, por ejemplo, del 15% al 35%, por ejemplo, del 20 % al 30 % o alrededor del 30 % de glicerol en peso del hidrogel.

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

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

Este hidrogel comprende aproximadamente el 40 % de un copolímero aniónico reticulado, aproximadamente el 30 % de agua y aproximadamente el 30 % de glicerol.

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

20 En una realización, el hidrogel contiene una capa sólida dentro del mismo para proporcionar resistencia mecánica, por ejemplo, para fines de procesamiento. La capa sólida puede estar hecha de cualquier material adecuado y en una realización es una malla, formada convenientemente por un polímero, convenientemente, una malla de polipropileno. La capa sólida se proporciona convenientemente en medio del hidrogel, por ejemplo, en forma de un "sándwich" en la que la capa sólida se encuentra intercalada entre dos capas de hidrogel.

25 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 de adhesivo, en una de sus superficies externas, normalmente en la superficie que se expondrá al aire cuando esté en uso. Esta capa normalmente proporciona una barrera bacteriana.

30 En uso, el segundo componente del sistema de apósito se coloca encima del primer componente del sistema de apósito. El segundo componente tiene varias funciones. En primer lugar, debido a la presencia de iones hidrógeno, el segundo componente crea un ambiente ácido para la conversión de nitrito en óxido nítrico. Además, el segundo componente del sistema de apósito es normalmente más grande que el primer componente, y tiene un tamaño y una forma adecuados que cuando se superpone al primer componente cubre completamente el primer componente, de modo que hay un área sobre uno o más de sus bordes, y normalmente por todo alrededor del primer componente, que está en contacto con la piel del paciente. El segundo componente es adhesivo y por tanto, en esta configuración, el segundo componente retiene el primer componente en su lugar sobre la piel de un paciente, normalmente sobre una úlcera o herida, de forma análoga a la de una tirita (o BandAid™).

40 Puesto que el sistema de la invención es un apósito útil para el tratamiento de úlceras y heridas, está adaptado para la administración transdérmica. Los componentes del sistema de la invención se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, 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 una realización, el sistema de la invención no contiene ningún otro componente. En esta realización, el sistema de la invención no contiene ningún otro componente. En esta realización, el sistema 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 ( $H^+$ ) hidrógeno. En una realización, el primer componente consiste en o consiste esencialmente en una capa o una pluralidad de capas (normalmente permeables) que contienen un nitrito. En otra realización, el segundo componente consiste en o consiste esencialmente en un hidrogel que contiene iones hidrógeno ( $H^+$ ).

50 El sistema de la invención preferentemente no contiene ciertas otras sustancias. En particular, el sistema mismo o uno o ambos de sus componentes preferentemente no contiene un tiol y/o un agente reductor, normalmente un agente reductor sin tiol, o solo contiene estas sustancias en cantidades traza, es decir, inferiores al 0,05 %, normalmente, inferiores al 0,01 %, más normalmente, inferiores al 0,005 % en peso del sistema, o uno o ambos de sus componentes. 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. Agentes reductores sin tiol incluyen anión yoduro, hidroquinona butilada, tocoferol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y betacaroteno, eritrobato o  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico (vitamina C). El sistema mismo o uno o ambos de sus componentes no contiene una fuente de iones  $Cu^{2+}$   $Zn^{2+}$  y/o  $Fe^{2+}$ .

60 El primer componente no contiene un tiol y/o un agente reductor, normalmente un agente reductor sin tiol. El segundo componente no contiene un tiol y/o un agente reductor, normalmente un agente reductor sin tiol. Tanto el primer componente como el segundo componente no contienen un tiol y/o un agente reductor, normalmente un agente reductor sin tiol.

65

El primer componente no contiene una fuente de iones  $\text{Cu}^{2+}$   $\text{Zn}^{2+}$  y/o  $\text{Fe}^{2+}$ . El segundo componente no contiene una fuente de iones  $\text{Cu}^{2+}$   $\text{Zn}^{2+}$  y/o  $\text{Fe}^{2+}$ . Tanto el primer componente como el segundo componente no contienen una fuente de iones  $\text{Cu}^{2+}$   $\text{Zn}^{2+}$  y/o  $\text{Fe}^{2+}$ .

5 El sistema de apósito de la invención tiene dos componentes activos: el hidrogel que contiene iones  $\text{H}^+$ ; y el nitrito. No es necesario ningún otro componente activo para el funcionamiento del sistema de apósito de la presente invención.

10 El sistema de apósito de la presente invención tiene varias ventajas sobre aquellos conocidos 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 puede ponerse en contacto con la piel, a diferencia de los sistemas del estado de la técnica donde el agente acidificante es normalmente inadecuado para el contacto directo con la piel y por lo tanto se sugiere con frecuencia proporcionar una membrana para prevenir el contacto del agente acidificante con la piel. Por otro lado, el sistema de la presente invención puede mantenerse en contacto con la piel durante periodos de tiempo  
15 prolongados, lo que representa una ventaja significativa. Esta característica del hidrogel y también sus propiedades físicas significa que se puede usar para asegurar, retener o fijar en su sitio sobre la piel de un paciente la capa empapada con nitrito subyacente, de manera análoga a aquella de una tirita adhesiva (o BandAid™), permitiendo de esta manera el correcto posicionamiento de la capa que contiene nitrito. Esto también tiene la ventaja de que la cantidad de óxido nítrico producida se puede controlar cambiando el volumen de la solución de nitrito empapada por la capa o las capas que contienen el nitrito, que se mantiene(n) en su sitio por el hidrogel, como se demuestra en los Ejemplos 6 y 7. Esto es una ventaja del uso de una solución de nitrito junto con un hidrogel. Otra ventaja del uso del hidrogel es que es útil para absorber exudados (es decir, sangre, plasma y otros fluidos) de heridas y por lo tanto se puede usar para mantener la herida limpia. El hidrogel también mantiene la humedad de la herida (sin permitir que se vuelva "mojada"), lo que promueve la cicatrización. Otra ventaja del sistema de apósito de la invención es que no  
20 se producen burbujas, creando de esta manera un apósito agradable estéticamente. El sistema de apósito de la presente invención proporciona de esta manera un sistema que es fácil de aplicar, bien tolerado por los pacientes y proporciona un ambiente controlado para la reacción química en la que se produce NO.

30 Los presentes inventores también han encontrado sorprendentemente que la cantidad y perfil de liberación de óxido nítrico no es necesariamente lineal con la cantidad o molaridad de la solución de nitrito, como se muestra en los Ejemplos 6 y 7. El índice y cantidad de óxido nítrico producido por el sistema de apósito de la invención puede por lo tanto ser controlado variando la cantidad de nitrito en la capa o capas que forman el primer componente del sistema de la invención, por ejemplo, usando una pluralidad de capas empapadas con la solución de nitrito, cambiando la molaridad de la solución de nitrito o cambiando el espesor de la capa o capas empapadas con una solución de  
35 nitrito.

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 afección asociada con la isquemia tisular o una herida. Este aspecto de la invención también se extiende al uso de una capa que contiene un nitrito y un hidrogel que contiene iones hidrógeno en la producción de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida.

45 También se describen en el presente documento:

Una capa que contiene un nitrito para su uso en el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida, en la que dicha capa se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con un hidrogel que contiene iones hidrógeno.

50 Un hidrogel que contiene iones hidrógeno para su uso en el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida, en el que dicho hidrogel se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con una capa que contiene un nitrito.

55 Uso de una capa que contiene un nitrito en la producción de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida, en la que dicha capa se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con un hidrogel que contiene iones hidrógeno.

60 El uso de un hidrogel que contiene iones hidrógeno en la producción de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida, en el que dicho hidrogel se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con una capa que contiene un nitrito.

65 Un sistema que comprende una capa que contiene un nitrito y un hidrogel que contiene iones hidrógeno como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida que comprende administrar un sistema del primer aspecto de la invención a un sujeto que lo necesite. El sujeto es un paciente que tiene una afección asociada con la isquemia tisular o una herida, tal como se ha descrito en el presente documento. El método normalmente comprende la administración al paciente del primer componente descrito en el presente documento y después secuencialmente la administración del segundo componente descrito en el presente documento, encima del primer componente. La isquemia tisular es una restricción del suministro sanguíneo en los tejidos. En algunas realizaciones, la isquemia tisular es una isquemia periférica, es decir, donde la circulación periférica está restringida, por ejemplo, la isquemia cutánea.

En algunas circunstancias, el daño en la piel conduce a la isquemia tisular ya que el suministro sanguíneo se reduce o impide por los mecanismos de reparación o defensa del propio organismo.

Las afecciones asociadas con la isquemia tisular incluyen el síndrome de Raynaud, vasoespasmos primarios severos e isquemia tisular causada por choque séptico o irradiación, así como la isquemia tisular post-quirúrgica.

La presente invención también es útil en el tratamiento de heridas. Las heridas no incluyen úlceras, sitios donantes de piel, heridas quirúrgicas (postoperatorias), quemaduras (por ejemplo, escaldaduras, quemaduras superficiales, de espesor parcial y de espesor total), laceraciones y abrasiones, y pueden ser crónicas o graves. Algunas quemaduras (por ejemplo, quemaduras de espesor total y algunas de espesor parcial) están también asociadas con la isquemia tisular. Las úlceras pueden ser de diversos orígenes, por ejemplo, de origen venoso o arterial, e incluyen úlceras de la pierna, úlceras de decúbito, úlceras venosas y úlceras diabéticas tales como úlceras de pie diabético.

Las dosis de óxido nítrico, que es el principio activo producido por el sistema de la presente invención, pueden variar entre límites amplios, dependiendo de la enfermedad o trastorno que se debe tratar, la gravedad de la afección, y la edad y salud del individuo que se debe tratar, etc. y un médico determinará en última instancia las dosis apropiadas que se deben usar. El sistema está configurado de manera que libere óxido nítrico en una cantidad terapéuticamente activa, que es una cantidad que mejora o elimina los síntomas de la afección (tal como una úlcera o herida) que está siendo tratada. Como se ha descrito en el presente documento, el sistema de la presente invención se puede usar para controlar la cantidad y la duración de liberación de óxido nítrico.

Esta dosis se puede repetir con tanta frecuencia como sea apropiado. Si se desarrollan efectos secundarios, la cantidad y/o frecuencia de la dosificación se puede reducir o de otro modo alterar o modificar, de acuerdo con la práctica clínica normal.

El sistema de la invención se puede formular para el uso en el ser humano o para medicina veterinaria. La presente solicitud debería interpretarse como que es igualmente de aplicación a seres humanos así como a animales, a menos que el contexto claramente implique lo contrario.

También se describe en el presente documento un kit que comprende una capa que contiene un nitrito y un hidrogel que contiene iones de hidrógeno como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial para tratar una afección asociada con la isquemia tisular o una herida. El kit está provisto adecuadamente con instrucciones para su uso en el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida.

Los presentes inventores han encontrado también que cuando se aplica como un pretratamiento, un sistema de apósito de la invención funciona para aumentar la efectividad de un anestésico soluble en medio acuoso aplicado por vía tópica. El sistema de la invención también puede por tanto usarse en combinación con un fármaco soluble en medio acuoso tal como un anestésico cuando el sistema de apósito se administra simultáneamente con el fármaco (tal como un anestésico) o después del fármaco (tal como un anestésico).

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona el sistema del primer aspecto de la invención en combinación con un fármaco soluble en medio acuoso para el uso en medicina.

Por "fármaco soluble en medio acuoso" se indica uno que para cada parte del fármaco requerirá 1000 partes o menos de un disolvente acuoso para solubilizarlo. En otras palabras, el fármaco es al menos ligeramente soluble de acuerdo con la definición dada en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 30-NF 25, 2007 y en la Farmacopea Británica, 2009. Por ejemplo, el clorhidrato de lidocaína es soluble en esta escala que requiere 20 partes de agua para 1 parte de lidocaína.

Ejemplos de fármacos solubles en medio acuoso para su uso de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen los antihipertensores, Atenolol, los antibióticos solubles en agua, Ampicilina, Estreptomina, Penicilina y las vitaminas naturalmente solubles en agua, específicamente B y C.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el sistema del primer aspecto de la invención en combinación con un anestésico para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor.

El anestésico puede ser cualquier anestésico apropiado para la anestesia local y se selecciona normalmente del grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de las mismas. El anestésico se proporciona normalmente en forma acuosa o en polvo. Por ejemplo, los anestésicos tales como el clorhidrato de lidocaína se pueden proporcionar en forma de una pulverización del fármaco en forma acuosa.

El tratamiento o prevención del dolor es normalmente la anestesia local pero puede ser el tratamiento o prevención de cualquier tipo de dolor. El dolor incluye dolor crónico o agudo, dolor postoperatorio y dolor neuropático. El tratamiento incluye tanto la mejora como la prevención (profilaxis) del dolor.

El intervalo de concentración general es alrededor del 1 al 4 %, hasta el 10 % p/p, aunque se pueden determinar empíricamente por un médico cantidades superiores o inferiores. Las concentraciones preferidas adecuadamente son tetracaína (del 0,01 al 10 % p/p, adecuadamente del 1 al 8 % p/p, preferentemente, el 2 % p/p), lidocaína (del 0,01 al 10 % p/p, adecuadamente del 1 al 8 % p/p, preferentemente el 5 % o el 10 % p/p) y cocaína (del 1 al 4 % p/p). Las dosis seguras generalmente aceptadas de tales compuestos para anestesia tópica en un adulto sano de 70 kg son 750 mg para lidocaína, 200 mg para cocaína, y 50 mg para tetracaína. Otros anestésicos adecuados están dentro de la competencia de un médico practicante y pueden también usarse en el sistema de la presente invención en las concentraciones relevantes.

Este aspecto de la invención también se extiende a:

Un sistema del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor, en el que dicho sistema se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con un anestésico.

El uso de un sistema del primer aspecto de la invención en la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención del dolor, en el que dicho sistema se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con un anestésico.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento o prevención del dolor que comprende administrar un sistema del primer aspecto de la invención y un anestésico a un sujeto que lo necesite.

El sujeto es un paciente que padece dolor, o uno que probable que padezca dolor en el futuro (y por tanto necesita un anestésico). El método normalmente comprende administrar al paciente el sistema del primer aspecto de la invención (como un pretratamiento) y después, secuencialmente, administrar un fármaco soluble en medio acuoso tal como un anestésico, o bien administrar al paciente el sistema del primer aspecto de la invención. De manera alternativa, el sistema del primer aspecto de la invención y el fármaco soluble en medio acuoso tal como un anestésico se administran simultáneamente.

Las características preferidas para el segundo y posteriores aspectos de la invención son como para el primer aspecto *mutatis mutandis*.

Se describirá ahora la presente invención a modo de ilustración solo con referencia a los siguientes Ejemplos y Figuras, en los que:

La Figura 1 es un diagrama esquemático del sistema de la presente invención

La Figura 2 muestra cambios en el flujo sanguíneo en los pies tratados y sin tratar en un paciente con diabetes y una úlcera del pie en un pie.

La Figura 3 muestra cambios a corto plazo en el pH después de la aplicación del apósito de gel de NOx.

La Figura 4 muestra cambios en el pH a lo largo de 72 horas después de la aplicación del apósito de gel de NOx.

La Figura 5 muestra un flujo sanguíneo máximo en el lecho de la herida de las úlceras de pie diabético como % de valor basal en pacientes tratados con un sistema de apósito de la invención.

La Figura 6 muestra la reducción en tamaño de 4 úlceras diabéticas en el transcurso del tiempo como % del área de la herida original.

La Figura 7 muestra la cantidad de óxido nítrico liberada a partir de soluciones de nitrito de sodio 0,1 M en el transcurso del tiempo cuando se varía la cantidad (en peso) de solución de nitrito de sodio en contacto con el hidrogel.

La Figura 8 muestra la cantidad de óxido nítrico liberada a partir de soluciones de nitrito de sodio 0,1 M y 1,02 M en el transcurso del tiempo.

Ejemplo 1 - Producción del sistema de apósito de la invención

Capa primaria: Malla en contacto con la herida (conteniendo Nitrito de Sodio 1 M)

5 La Malla es una malla de polipropileno (RKW-Group), empapada con una solución de Nitrito de Sodio 1 M, de Nitrito de Sodio Extra Puro de Merck, Farmacopea Europea (ph Eur) y Americana (USP), y agua desionizada.

*Descripción del Proceso de Producción*

10 Se pesa nitrito de sodio en un recipiente de tamaño adecuado y después se transfiere cuidadosamente a un volumen conocido de agua desionizada, que se agita después hasta que la disolución se completa para preparar una solución de concentración adecuada. En esta realización, la solución de nitrito de sodio se dispensa sobre la malla y después se coloca en cada placa de Petri durante un tiempo mínimo para empapar la malla con la solución de nitrito de sodio. Los productos acabados se esterilizan por irradiación.

15

Capa Secundaria: Capa Superior de Hidrogel

20 El hidrogel elegido para este estudio tiene una capacidad elevada de absorción y facilita un ambiente de cicatrización de heridas húmedo. El hidrogel comprende un copolímero aniónico reticulado, aproximadamente el 30 % de agua y aproximadamente el 30 % de glicerol. Tiene una película de poliuretano íntegra que proporciona una barrera bacteriana y una superficie externa estéticamente agradable al apósito. El gel tiene un pH superficial de aproximadamente 4,2-4,6 que surge de la presencia de algunos grupos ácido carboxílico. Estos grupos proporcionan la acidez para la conversión de Nitrito de Sodio en Óxido Nítrico. Como los grupos ácido carboxílico se unen de forma covalente a la red del hidrogel no se liberan dentro de la herida.

25

*Descripción del Proceso de Producción*

30 El hidrogel se produce a partir de la lista de ingredientes expuesta a continuación. El proceso de producción es conforme a las patentes EP1100555B1 y EP110556B1, que se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad.

35 Los ingredientes se dispensan en un recipiente de mezclado adecuado (la dispensación se controla en peso) y se agita durante la noche. Una vez mezclados, una porción de la solución líquida se dispensa sobre un sustrato en movimiento (película de poliuretano transparente, Inspire 2304) con el peso de recubrimiento requerido. Después, una malla hecha de polipropileno (RKW 20 g/m<sup>2</sup>) se pone sobre la parte superior de la formulación líquida, que se expone después a luz UV y se cura. Una segunda capa se recubre encima de la primera con el peso de recubrimiento requerido y se expone a luz UV, haciendo de esta manera un "sándwich" con la malla en el medio.

40 Se corta el hidrogel con el tamaño requerido y se embolsa, se sella y se esteriliza. Los productos acabados se esterilizan por irradiación gamma.

Los componentes del componente del hidrogel son:

- 45 Monómero, Sodio AMPS 2405A (58 % de solución 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)  
 50 Malla, no tejida, cardada 20 g/m<sup>2</sup> (RKW-Group)  
 Inspire 2304, película de poliuretano (Exopack)  
 70 micrómetros, polietileno de baja densidad, siliconado (Adcoat)  
 "NeoCarta", laminado pelable (Safta)

Los componentes de la capa de nitrito son:

- 55 Malla, no tejida, cardada 20 g/m<sup>2</sup> (RKW-Group)  
 "NeoCarta", laminado pelable (Safta)  
 Nitrito de Sodio, extra puro (Merck), Farmacopea Europea (Ph Eur) y Americana (USP),  
 Agua desionizada (First Water Ltd)

60

Ejemplo 2 - Tratamiento de úlcera de pie diabético

Un paciente con úlcera de pie diabético se trató con un apósito de acuerdo con la presente invención. El paciente fue una mujer de 62 años con diabetes de larga duración y una úlcera en el dorso de su pie izquierdo que había estado presente durante un año. La úlcera prácticamente había cicatrizado pero todavía estaba presente y la piel alrededor de la úlcera estaba hinchada y tenía poca calidad.

65

El apósito de NOx se aplicó durante 1 hora y las mediciones del flujo sanguíneo se hicieron en los puntos temporales de 0, 20 minutos y 60 minutos. Para la comparación, el flujo sanguíneo se midió también en el pie contralateral, en los mismos puntos temporales.

5 En el pie contralateral, el flujo sanguíneo permaneció invariable durante el periodo de prueba. En comparación, el flujo sanguíneo en el pie tratado aumentó en más del 500 % en el plazo de 20 minutos, y permaneció 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 permaneció leve y lento. Sin embargo, el flujo sanguíneo en el pie tratado no solo aumentó en volumen sino que adquirió también una forma "pulsátil". Esto es vasomotilidad y es perfectamente normal en la piel sana. Es una combinación del latido del corazón, que también se vio claramente en las trazas después del tratamiento con el apósito de NOx, y el efecto de la respiración.

Ejemplo 3 - Efecto acidificante del apósito para heridas

15 Aunque la piel normal es ácida, una herida es un ambiente alcalino. La reacción química que se produce en los apósitos para heridas de la invención depende del ácido que reacciona con el nitrito. Los ensayos se realizaron por tanto para asegurar que el apósito fuera eficaz en un ambiente de herida alcalino típico.

20 En primer lugar, se realizaron estudios para evaluar el apósito en un modelo de herida de la piel estático. En este experimento, el apósito de NOx se aplicó a una almohadilla de celulosa mojada en una solución de Hanks (pH 7,1-7,5) que refleja los cambios en el pH. En el plazo de cinco minutos, el pH de la solución en el papel de filtro había bajado hasta 5,65 (3-sigma, 5,41-5,89). En el plazo de 15 minutos, el pH de la almohadilla de filtro había bajado hasta 5,08 (3-sigma, 4,62-5,54). El pH de los controles permaneció entre 7-8 (7,27-7,85 desde 7,04-7,62) durante el marco de tiempo del experimento. La solución de Hanks contiene rojo de fenol, que a pH <6,8 es amarillo, de 6,8 a 8,2 es rojo y >8,2 es púrpura. Dos muestras con gel colocadas sobre ellos se volvieron amarillas en el plazo de cinco minutos; el control siguió siendo rojo.

30 El experimento con las almohadillas celulósicas es un experimento estático. En un escenario *in vivo*, la herida exudará constantemente fluido de un pH alcalino. Por lo tanto, el apósito debe ser capaz de modificar continuamente el ambiente cuando se infunde fluido alcalino. Para evaluar esto, el apósito de gel de NOx se colocó en un Modelo Dinámico de Herida ("DWM", por sus siglas en inglés *Dynamic Wound Model*, Modelo WRAP (Surgical Materials Testing Laboratory, Reino Unido)). El DWM simula una herida mediante la infusión continua de una solución de Hanks en un lecho de herida (dos papeles de filtro celulósicos) durante un periodo de tiempo asignado. El apósito tiene 5 kg de peso colocados sobre el mismo para simular un apósito de compresión. El pH se controló durante las primeras 6 horas (Figura 3)

40 El apósito se dejó sobre el modelo de herida durante 72 horas y el pH del "lecho de la herida" se midió en varios puntos temporales (Figura 4). La velocidad de infusión fue 0,7 ml/hora, lo que significó que un total de 50 ml de solución alcalina se suministró al apósito.

Estos hallazgos fueron importantes porque muestran que el apósito proporciona un efecto acidificante, a pesar del ambiente alcalino de una herida.

Ejemplo 4 - Aumento del flujo sanguíneo dentro del lecho de la herida de una úlcera de pie diabético

45 El flujo sanguíneo dentro del lecho de la herida de una úlcera de pie diabético, tal como se midió usando Flujometría por láser Doppler (LDF por sus siglas en inglés *Laser Doppler Fluxmetry*), aumentó significativamente desde el valor basal usando un apósito generador de óxido nítrico de 2 partes en ausencia de un agente reductor.

50 6 pacientes con úlceras de pie diabético, de al menos 25 mm<sup>2</sup> que habían estado presentes durante más de 6 semanas, consintieron unirse al estudio clínico. En unidades de perfusión de ambiente controlado, la medida aceptada de flujo sanguíneo, se midieron usando un Moor VMS LDF2 dentro del centro de la herida y alrededor del lecho de la herida. Las mediciones se tomaron en un valor basal sobre el pie afectado y en un sitio equivalente del pie contralateral. La capa primaria y la capa superior de hidrogel secundaria, tal como se describe en el Ejemplo 1, se aplicaron a la herida. Después de 30 minutos el apósito se retiró y el flujo sanguíneo se midió dentro y alrededor del lecho de la herida y en el sitio del pie contralateral. El apósito se volvió a aplicar durante 30 minutos más antes de retirarse y se tomaron de nuevo mediciones del flujo sanguíneo dentro y alrededor del sitio de la herida y en el sitio del pie contralateral.

60 El aumento promedio en unidades del flujo sanguíneo fue 74,8 PU (p=0,012) sin embargo como el valor basal de flujo sanguíneo en los sujetos de estudio se encontraba en el intervalo de 24,6 a 294,9, cabe también indicar que el porcentaje promedio de aumento de flujo sanguíneo fue 82,8 % (p=0,016). El intervalo completo de aumentos se puede ver en la Figura 5.

Ejemplo 5 - Estimulación de la cicatrización en úlceras de pie diabético

El apósito generador de óxido nítrico, de 2 capas, libre de agente reductor, estimuló la cicatrización en úlceras de pie diabético en un estudio clínico.

5 En un estudio clínico controlado aleatorio en curso que examinaba la cicatrización en úlceras mayores de 25 mm<sup>2</sup> en el área con isquemia media o moderada, 4 pacientes al principio del reclutamiento habían mostrado ya una respuesta significativa medida por la reducción del área. Las úlceras de los pacientes se midieron en el valor basal usando una cámara SilhouetteStar™ y software, que mide de forma precisa el perímetro y el área de la úlcera. Los  
10 pacientes se tratan usando una capa primaria y una capa superior de hidrogel secundaria, tal como se describe en el Ejemplo 1. El sistema de apósito se cambió al menos cada 48 horas. Los pacientes se volvieron a examinar semanalmente durante el primer mes y cada 2 semanas posteriormente. Las imágenes y mediciones se tomaron en cada reexaminación usando la cámara SilhouetteStar™.

15 Los resultados iniciales son:

Úlcera 1, en un paciente de 58 años había estado presente 6 semanas antes del tratamiento. En el valor basal la úlcera medía 0,9 cm<sup>2</sup>. La úlcera cicatrizó completamente transcurridas 5 semanas desde el comienzo del  
20 tratamiento con el apósito de óxido nítrico.

Úlcera 2, en un paciente de 58 años había estado presente 22 semanas antes del tratamiento. En el valor basal la úlcera medía 4,3cm<sup>2</sup>. La úlcera todavía estaba cicatrizando y medía 0,3 cm<sup>2</sup> (7 % del área original) después de  
25 12 semanas de la aplicación del apósito de óxido nítrico.

Úlcera 3, en un paciente de 45 años había estado presente 12 semanas antes del tratamiento. En el valor basal la úlcera medía 0,3cm<sup>2</sup>. La úlcera cicatrizó completamente transcurridas 4 semanas desde el comienzo de la  
30 aplicación del apósito de óxido nítrico.

Úlcera 4, en un paciente de 75 años había estado presente durante más de 12 meses antes del tratamiento. En el valor basal la úlcera medía 0,3cm<sup>2</sup>. La úlcera cicatrizó completamente transcurridas 9 semanas desde el  
35 comienzo de la aplicación del apósito de óxido nítrico.

30 La Figura 6 muestra la cicatrización de las heridas en el transcurso del tiempo.

Ejemplo 6 - Producción de óxido nítrico a partir del sistema de apósito de la invención

35 La cantidad de Óxido Nítrico producida por los sistemas de apósito de la invención se determinó detectando el gas evolucionado a partir del sistema de apósito mediante la quimioluminiscencia de su reacción con ozono. La concentración de NO se determinó con un analizador de NOx (Thermo Scientific, Reino Unido).

Malla en contacto con la herida de la capa primaria (conteniendo Nitrito de Sodio 0,1 M)

40 La Malla es una malla de polipropileno (RKW-Group), empapada con una solución de Nitrito de Sodio 0,1 M, de Nitrito de Sodio Extra Puro de Merck, Farmacopea Europea (ph Eur) y Americana (USP), y agua desionizada.

*Descripción del Proceso de Producción*

45 Se pesa nitrito de sodio en un recipiente de tamaño adecuado y después se transfiere cuidadosamente a un volumen conocido de agua desionizada, que se agita después hasta que se completa la disolución para hacer una solución de concentración apropiada (0,1 M). En esta realización, la solución de nitrito de sodio se dispensa sobre la malla (25 cm<sup>2</sup>) y después se coloca en cada placa de Petri durante un tiempo mínimo para empapar la malla con la  
50 solución de nitrito de sodio. Los productos acabados se esterilizan por irradiación. El peso de la solución de nitrito atrapada en cada malla fue aproximadamente 0,4 g en este ejemplo.

Capa Secundaria: Capa Superior de Hidrogel

55 Un hidrogel de la lámina del Ejemplo 1 (100 cm<sup>2</sup>) se colocó sobre una de las mallas (15,6 mg de solución de nitrito por cm<sup>2</sup> de malla en contacto con el hidrogel) o 5 mallas (79,2 mg de solución de nitrito por cm<sup>2</sup> de malla en contacto con el hidrogel) recubriendo un vidrio sinterizado conduciendo al analizador de NOx. La evolución del óxido nítrico se controló durante un periodo de tiempo de diez minutos. Los datos obtenidos se muestran en la Figura 7. Como se puede ver en la Figura 7, la cantidad de óxido nítrico producida fue mucho mayor y la duración de la liberación  
60 mucho más larga en el experimento en el que se usaron 5 mallas.

Los datos en la Figura 7 muestran que la cantidad y duración de la liberación depende de la cantidad (peso) de solución de nitrito de sodio limitada al área de contacto con el hidrogel de la lámina acidificante.

Ejemplo 7 - Producción de óxido nítrico a partir del sistema de apósito de la invención

La cantidad de Óxido Nítrico producida por los sistemas de apósito de la invención se determinó detectando el gas evolucionado a partir del sistema de apósito mediante la quimioluminiscencia de su reacción con ozono. La concentración de NO se determinó con un analizador de NOx (Thermo Scientific, Reino Unido).

Capa primaria: Malla en contacto con la herida (conteniendo Nitrito de Sodio 0,1 M)

La Malla es una malla de polipropileno (RKW-Group), empapada con una solución de Nitrito de Sodio 0,1 M, de Nitrito de Sodio Extra Puro de Merck, Farmacopea Europea (ph Eur) y Americana (USP), y agua desionizada.

Descripción del Proceso de Producción

Se pesa nitrito de sodio en un recipiente de tamaño adecuado y después se transfiere cuidadosamente a un volumen conocido de agua desionizada, que se agita después hasta que se completa la disolución para hacer una solución con la concentración apropiada (0,1 M o 1,02 M). En esta realización, la solución de nitrito de sodio se dispensa sobre la malla (25 cm<sup>2</sup>) y después se coloca en cada placa de Petri durante un tiempo mínimo para empapar la malla con la solución de nitrito de sodio. Los productos acabados se esterilizan por irradiación. El peso de la solución de nitrito atrapada en cada malla fue aproximadamente 0,4 g en este ejemplo.

Capa Secundaria: Capa Superior de Hidrogel

Un hidrogel de la lámina del Ejemplo 1 (100 cm<sup>2</sup>) se colocó sobre una malla que comprendía 15,6 mg de solución de nitrito 0,1 M por cm<sup>2</sup> de malla en contacto con el hidrogel y o 15,6 mg de solución de nitrito 1,02 M por cm<sup>2</sup> de malla en contacto con el hidrogel que recubre un vidrio sinterizado conduciendo al analizador NOx. La evolución del óxido nítrico se controló durante un periodo de tiempo de diez minutos. Los datos obtenidos se muestran en la Figura 8.

Los datos en la Figura 8 muestran que la cantidad de liberación depende de la concentración de solución de nitrito de sodio limitada al área de contacto con el hidrogel de la lámina acidificante.

Ejemplo 8 - Uso del sistema de apósito de la invención como pretratamiento para anestésicoControl

En primer lugar, como control, se dispensaron 0,2 g de una pulverización anestésica de clorhidrato de lidocaína al 2 % (p/v) (Boots UK) sobre un área de aproximadamente 3 cm x 6 cm de la piel en la parte inferior del antebrazo izquierdo de un hombre sano voluntario y se dejó 5 minutos. Después de 5 minutos la piel se presionó por otra parte usando su dedo pulgar y dedo índice. Se pidió después al hombre sano voluntario que evaluara el nivel de dolor experimentado. El voluntario indicó que el nivel de dolor fue moderado a alto, evaluado en 5-6 en una escala análoga visual de 0-10 donde 0 es ningún dolor y 10 es el peor dolor posible.

Experimento

Se colocó una malla de 3 cm x 6 cm que comprendía 8 mg de solución de NaNO<sub>2</sub> 1,0 M por cm<sup>2</sup> sobre la piel intacta en la parte inferior del antebrazo derecho del mismo hombre sano voluntario tal como en el ejemplo anterior. Se colocó una lámina de 6 cm x 10 cm de hidrogel del Ejemplo 1 sobre la malla que contenía la solución de nitrito y se dejó en su sitio durante 5 minutos. El hidrogel de la lámina y la malla se retiraron. El área de la piel cubierta por la malla se volvió roja debido a la vasodilatación. Se dispensaron 0,2 g de una pulverización anestésica de clorhidrato de lidocaína al 2 % (p/v) (Boots UK) sobre el área vasodilatada de la piel previamente cubierta por la malla y se dejó 5 minutos. Después de 5 minutos la piel se presionó por otra parte usando el dedo pulgar y el dedo índice. Se pidió al hombre voluntario que evaluara el nivel de dolor experimentado. El experimento se repitió después en un área diferente del antebrazo. En ambos casos el voluntario notó una reducción significativa del dolor, evaluado en 2 en una escala análoga visual, cuando se comparó con el tratamiento del antebrazo izquierdo usando solo la pulverización anestésico de clorhidrato de lidocaína como tratamiento. La reducción del dolor experimentado por el voluntario indica que el apósito productor de óxido nítrico usado como pretratamiento aumenta la eficacia de un anestésico aplicado por vía tópica.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de apósito para la piel que comprende:

- 5 (i) una capa en contacto con la piel que contiene un nitrito; y  
(ii) un hidrogel que contiene iones hidrógeno;

10 en el que el sistema de apósito no contiene una fuente de iones  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  y/o  $\text{Fe}^{2+}$ , en el que el sistema no contiene un tiol o un agente reductor; adicionalmente, en el que la capa en contacto con la piel que contiene un nitrito no es un hidrogel.

2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa en contacto con la piel es una malla.

3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la malla está formada por un polímero.

4. El sistema de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el polímero es polipropileno.

5. El sistema de acuerdo una con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- 20 (a) el nitrito es un nitrito de metal alcalino o un nitrito de metal alcalinotérreo; y/o  
(b) el sistema comprende una pluralidad de capas en contacto con la piel que contienen un nitrito; y/o  
(c) el nitrito está presente como una solución de nitrito.

6. El sistema de acuerdo con la reivindicación 5 parte (a), en el que el nitrito es nitrito de sodio.

7. El sistema de acuerdo una con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- 30 (a) el hidrogel está parcialmente hidratado; y/o  
(b) el hidrogel está reticulado; y/o  
(c) el hidrogel es un copolímero.

8. El sistema de acuerdo con la reivindicación 7 parte (c), en el que el hidrogel es un copolímero de polisulfonato y ácido acrílico.

9. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en medicina.

10. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una afección asociada con la isquemia tisular o una herida.

11. El sistema para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que:

- 45 (a) la herida es una úlcera; o  
(b) la herida es un sitio donante de piel, una herida quirúrgica, una quemadura, una laceración o una abrasión; o  
(c) la afección asociada con la isquemia tisular es el síndrome de Raynaud o la isquemia tisular causada por choque septicémico.

12. El sistema para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 parte (a), en el que la úlcera es una úlcera de la pierna, úlcera de decúbito o úlcera diabética.

13. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un fármaco soluble en medio acuoso para su uso en medicina.

14. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un anestésico para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor.

15. El sistema para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que:

- 60 (a) el sistema se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con dicho anestésico; y/o  
(b) el anestésico se selecciona del grupo que consiste en lignocaína (lidocaína), ametocaína (tetracaína), xilocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, mepivocaína, cocaína o una mezcla de las mismas.

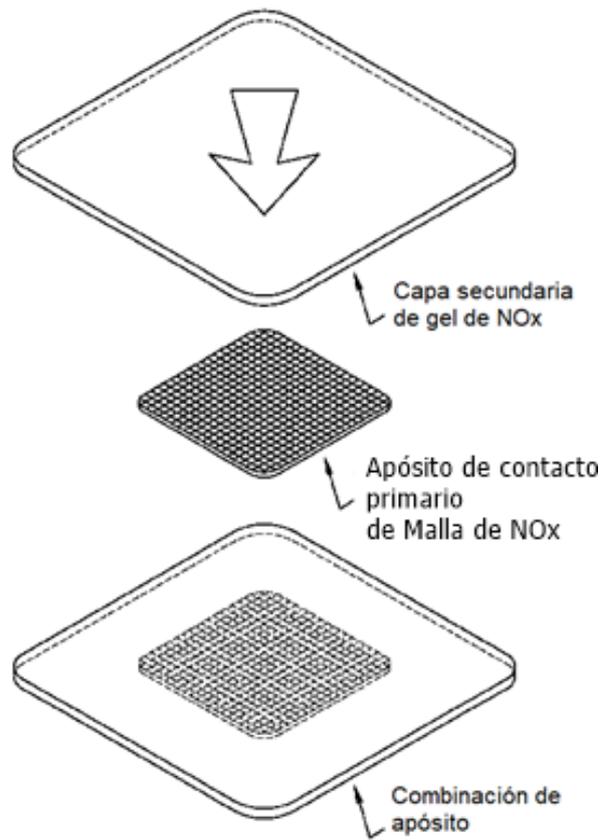


Fig. 1

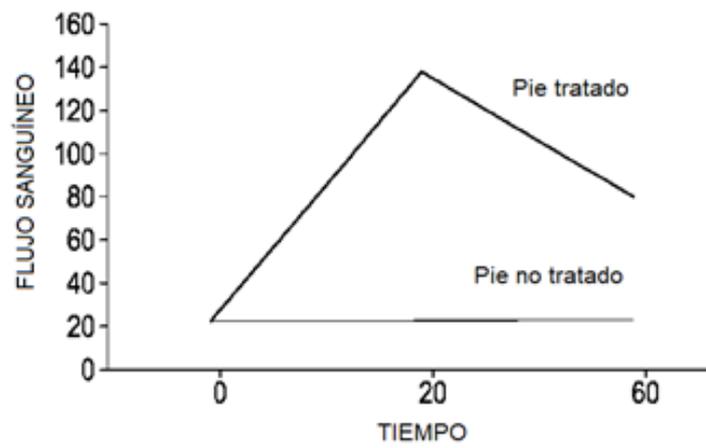


Fig. 2

pH de "lecho de la herida" en Modelo de Herida Dinámico con Apósito de Gel de NOx: Solución salina de Hanks, 0,7 ml/hora, Compresión de 5 kg, Bloqueado

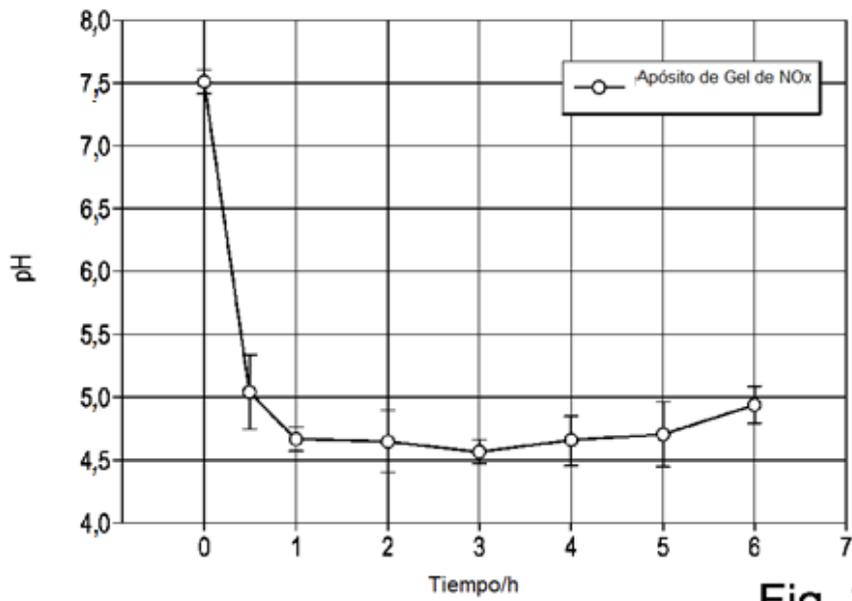


Fig. 3

pH de "lecho de la herida" en Modelo de Herida Dinámico con Apósito de Gel de NOx: Solución salina de Hanks, 0,7 ml/hora, Compresión de 5 kg, Bloqueado

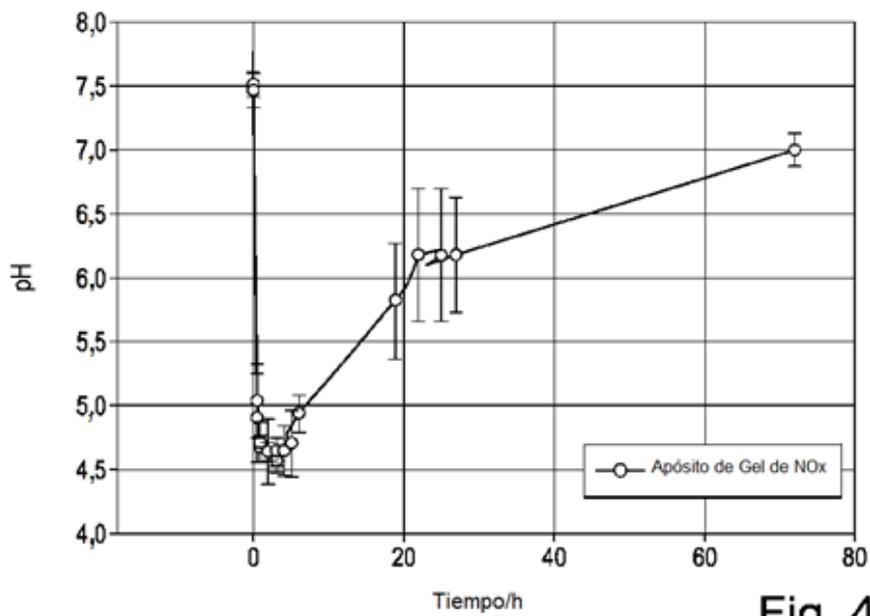


Fig. 4

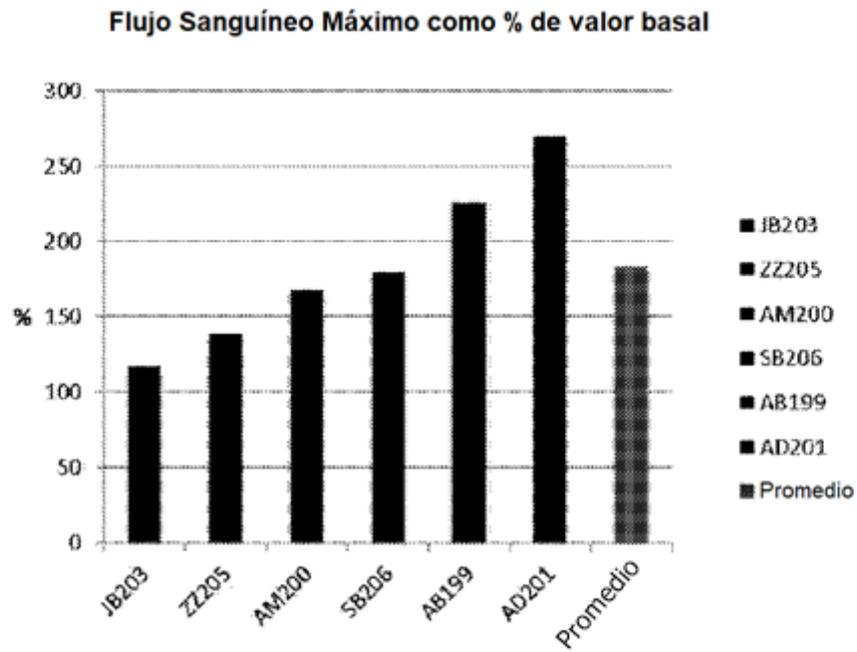


Fig. 5

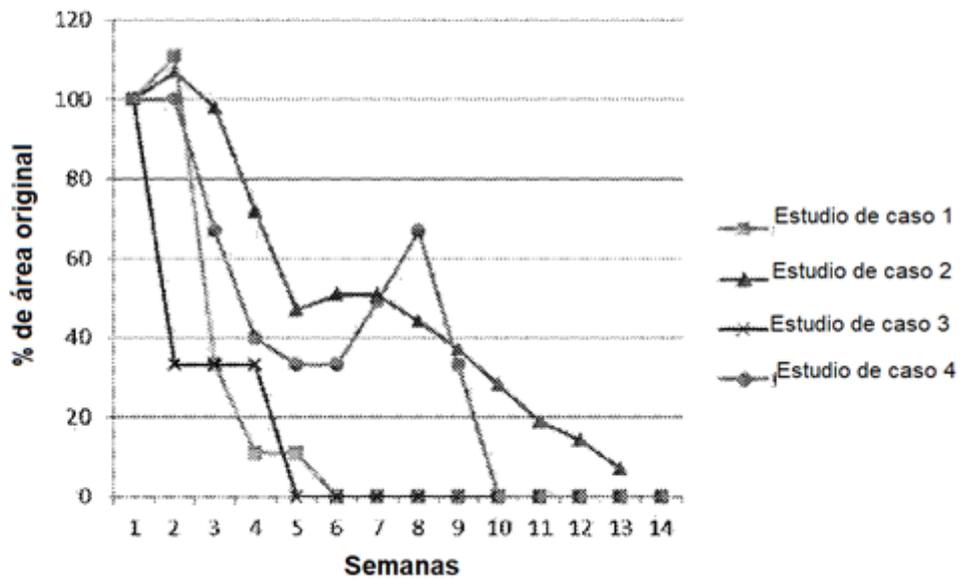


Fig. 6

**Liberación de óxido nítrico de soluciones de NaNO<sub>2</sub> 0,1 M**

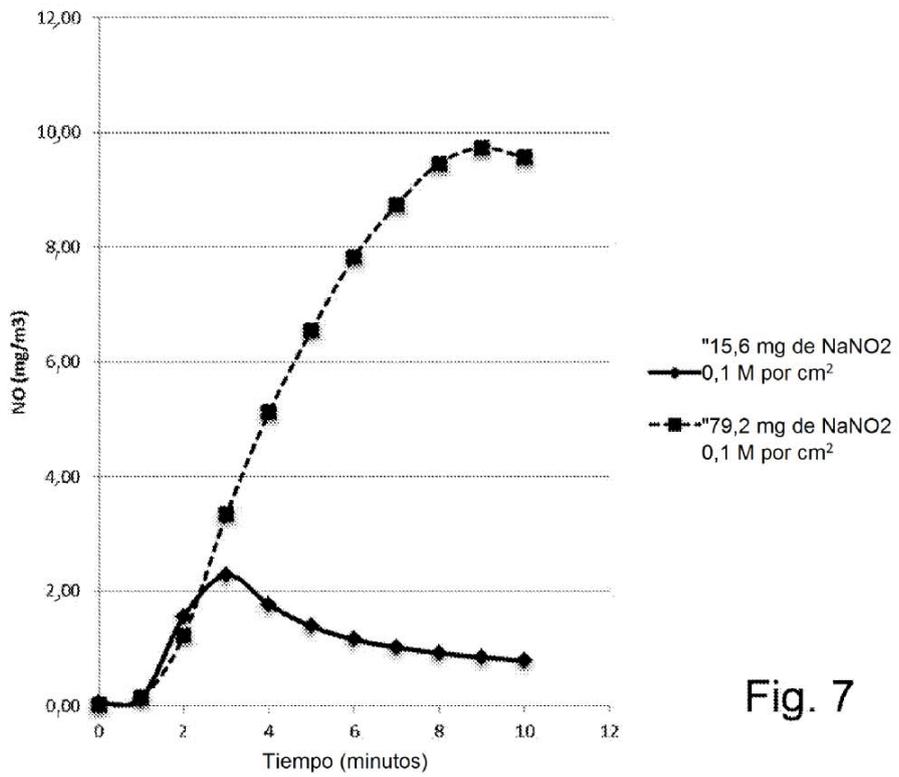


Fig. 7

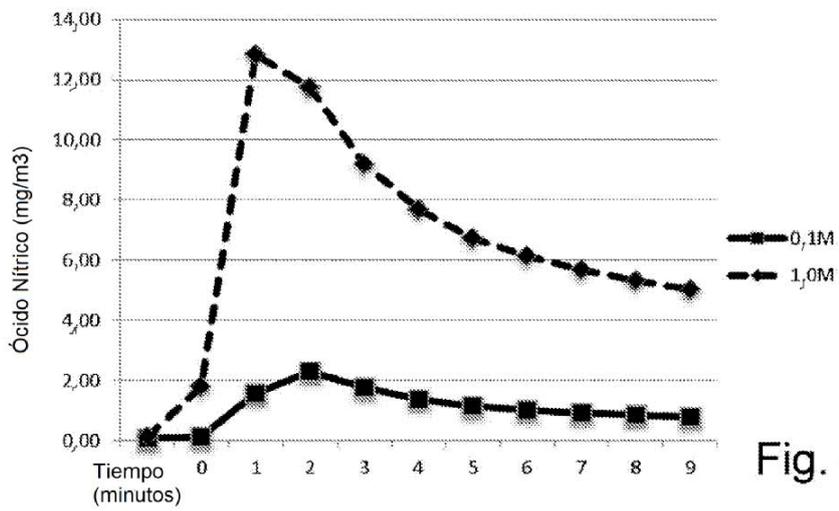


Fig. 8