

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 149**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61L 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2008 PCT/GB2008/050564**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2009 WO09019498**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2008 E 08776199 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2173390**

54 Título: **Mejoras referentes a apósitos para la piel**

30 Prioridad:

09.08.2007 GB 0715556

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

07.02.2019

73 Titular/es:

**INSENSE LIMITED (100.0%)
Colworth Science Park
Sharnbrook, Bedford MK44 1LQ, GB**

72 Inventor/es:

**JEZEK, JAN y
WATSON, LYNNE PATRICIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 699 149 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

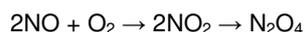
Mejoras referentes a apósitos para la piel

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a apósitos para la piel para su aplicación a una parte corporal de un ser humano o de un animal para tratamiento de la piel (para fines terapéuticos o cosméticos) y se refiere, en particular (pero no exclusivamente), a apósitos para heridas para el tratamiento de la piel afectada, en particular lesiones de la piel, es decir, cualquier ruptura de la superficie de la piel, ocasionada por lesión o enfermedad, incluyendo úlceras de la piel, quemaduras, cortes, pinchazos, laceraciones, traumatismos contundentes, lesiones por acné, furúnculos, etc. El término «apósito para la piel» cubre apósitos tales como parches, emplastos, vendas y gasas, etc., para uso en relación con el suministro transdérmico de agentes. El término incluye también material en forma amorfa o líquida. El término cubre apósitos para su aplicación a superficies corporales en general, incluyendo tejidos internos y externos, en particular la piel, incluyendo el cuero cabelludo. La invención se basa en las propiedades beneficiosas del óxido nítrico (NO).

Antecedentes de la invención

15 En condiciones normales, el óxido nítrico (NO) es una sustancia gaseosa inestable, efímera. Su inestabilidad se debe al electrón desapareado del nitrógeno. Como sustancia inestable con un electrón desapareado, el óxido nítrico puede describirse como un radical libre. Sin embargo, comparado con los radicales libres típicos (por ejemplo, el radical hidroxilo o superóxido), cuya vida es del orden de milisegundos, el óxido nítrico es relativamente estable. Típicamente, se convierte en una especie química más estable en segundos desde su producción. Así, por ejemplo, si se pone en contacto con el aire, el óxido nítrico gaseoso reacciona rápidamente con el oxígeno para generar dióxido de nitrógeno como sigue:



25 En algunas condiciones, por ejemplo, en estado gaseoso puro, el NO puede almacenarse sin pérdidas significativas durante mucho tiempo. El NO es un compuesto muy hidrófobo y su solubilidad en agua es, por lo tanto, limitada. La máxima solubilidad en agua que se puede conseguir en condiciones normales es aproximadamente 1,7 mM, siendo la solubilidad similar a la del oxígeno. La oxidación del óxido nítrico disuelto por el oxígeno disuelto ocurre en soluciones acuosas. Sin embargo, dadas las constantes de velocidad y las bajas concentraciones del NO y el O₂ disueltos, esta reacción es considerablemente menos rápida que en el estado gaseoso, donde la concentración de oxígeno es muy alta.

30 El óxido nítrico puede producirse por reducción química de ácido nitroso. Pueden usarse muchos agentes reductores diferentes para reducir el ácido nitroso, ejemplos fisiológicamente aceptables de dichos agentes reductores incluyen anión yoduro, ácido ascórbico, quinona butilada, tocoferol, etc. El ácido nitroso es un ácido débil con pK_a 3,4. Esto significa que a pH 3,4 el ácido nitroso existe como una mezcla equimolar de ácido nitroso (HNO₂) y nitrito (NO₂⁻). A un pH mayor, el equilibrio se desplaza a favor del anión nitrito y a un pH menor el equilibrio se desplaza a favor del ácido nitroso. Puesto que solo el ácido nitroso puede reducirse químicamente a óxido nítrico, la eficacia de la conversión de nitrito en óxido nítrico se incrementa al disminuir el pH. Así, mientras a pH 6 la velocidad de dicha conversión es insignificante, transcurre lentamente a pH 5 y es muy rápida a pH < 4 y, especialmente, a pH < 3.

35 Una categoría especial de agentes reductores que reaccionan con nitrito en entorno ácido son los tioles. La reacción entre los tioles y el nitrito en entorno ácido no da como resultado reducción de ácido nitroso y generación inmediata de óxido nítrico, como en el caso de otros agentes reductores. En su lugar, los tioles son nitrosilados por el catión nitrosonio (NO⁺) que es otra especie generada a partir de nitrito en condiciones ácidas.

40 El óxido nítrico presenta una multitud de efectos en los tejidos vivos. El mecanismo de estos efectos se basa casi siempre en la interacción del óxido nítrico con un componente metálico (típicamente hierro) o con grupos tiol de enzimas clave y otras proteínas. Dependiendo de la enzima particular, dicha interacción puede conducir a activación o inhibición de la proteína. Un ejemplo de un efecto basado en la activación de una enzima es el de la vasodilatación: el óxido nítrico se une al hierro hemo de la enzima guanilato ciclasa, que da como resultado un cambio conformacional que expone el sitio catalítico de la enzima. Esto conduce a la conversión catalítica de GTP en cGMP. Esta conversión inicia la cascada completa de reacciones que conducen a la fosforilación de proteínas y la relajación muscular (vasodilatación). Otros efectos basados en la activación de las enzimas o los factores de crecimiento por óxido nítrico incluyen la estimulación de la división celular (proliferación) y la maduración celular, estimulación de la diferenciación celular y formación de receptores celulares, neovascularización, formación de fibroblastos en la herida y activación, de ese modo, de la formación de colágeno, etc.

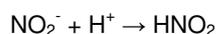
45 El suministro tópico de óxido nítrico puede ser una característica muy útil en varias aplicaciones terapéuticas o cosméticas incluyendo la curación de heridas, el tratamiento de infecciones de la piel o las uñas, disfunción sexual, etc.

55 La Patente de EE. UU. 6,103,275 describe un método para aplicar terapéuticamente el óxido nítrico, comprendiendo

el método poner en contacto una sal de nitrito, un reductor y un ácido con pK_a entre 1 y 4 en un sitio corporal.

No se especifica el intervalo de pH en el que debería usarse el método. Sin embargo, el hecho de que los componentes del tampón se refieran como ácidos puede indicar que estos compuestos están presentes predominantemente en forma protonada, por lo tanto, el pH de la composición debería ser sustancialmente menor que 4. La presencia de ácidos con pK_a entre 1 y 4 asegura una buena capacidad de tamponamiento de la formulación al pH requerido. Mientras la incorporación de dichos ácidos es una manera conveniente de asegurar que se mantiene el pH a un nivel tal que se mantiene una eficacia continua de conversión de nitrito en óxido nítrico, hay desventajas por la introducción de estos ácidos en el sistema. La exposición prolongada de la piel a cualquier aplicación tópica que esté fuertemente tamponada a pH entre 1 y 4 es potencialmente perjudicial y debería evitarse.

Se han descrito otros sistemas de liberación de óxido nítrico. Por ejemplo, la Patente de EE. UU. 6,709,681 describe un método para tratar infecciones microbianas, comprendiendo el método mezclar agente acidificante con una fuente de nitrito. En principio, este método es muy similar al descrito en la Patente de EE. UU. 6,103,275, es decir, mezclar una fuente de nitrito con ácidos de pK_a entre 1 y 4. Mayormente, la ausencia de agentes reductores fuertes en la formulación descrita en la Patente de EE. UU. 6,709,681 no asegura suficiente poder reductor en la formulación. Por consiguiente, la generación de óxido nítrico estará acompañada de generación directa de dióxido de nitrógeno según el siguiente mecanismo:



Mientras el dióxido de nitrógeno puede ejercer buenas propiedades antimicrobianas, no presenta propiedades vasodilatadoras ni puede activar la proliferación celular. Generalmente, por lo tanto, es deseable detener la generación directa de dióxido de nitrógeno por incorporación del agente reductor.

La patente de EE. UU. 2003012816 describe una composición de macrómeros polimerizables biocompatibles que comprende un macrómero que tiene al menos una región portadora de óxido nítrico o compuesto modulador de óxido nítrico en donde se libera el óxido nítrico o el compuesto modulador de óxido nítrico del macrómero y en donde el macrómero comprende además una o más regiones seleccionadas del grupo que consiste en una región soluble en agua, un ligando de adhesión celular y una región polimerizable. Los macrómeros descritos incluyen macrómero de acrilolil-PEG-Cys-NO, macrómero de acrilolil-PEG-Lys5-NO, macrómero de PEG-DETA-NO, macrómero de PVA-NH2-NO, macrómero de PVA-Cys-NO y macrómero de PVA-NO-bFGF.

La patente internacional WO02/20026 describe una composición generadora de óxido de nitrógeno que comprende dos o tres agentes reaccionantes esenciales, siendo éstos, en general, un nitrito, un ácido y/o un agente reductor.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un apósito para la piel que comprende un primer componente que comprende una fuente de protones, un segundo componente que comprende una sal de nitrito, comprendiendo el apósito un reductor no tiol y siendo la sal de nitrito el único componente con un pK_a de desde 1,0 a 4,0, de manera que, cuando se ponen en contacto el primer y segundo componentes y se aplican a un sitio de la piel, el nitrito reacciona generando óxido nítrico, incrementando el pH del apósito en contacto con la piel desde un valor ácido a un valor más neutro.

Se reconocerá que el nitrito es un compuesto con pK_a de 3,4 (a 25 °C). Así, el nitrito puede actuar como tampón en el sistema, capaz de mantener el pH en el intervalo entre aproximadamente 3 y 4.

Después de poner en contacto los dos componentes y aplicarse a un sitio de la piel, el nitrito entra a un entorno ácido y empezará la generación de óxido nítrico. Mayormente, el propio nitrito mantendrá el pH ácido. A medida que transcurre la generación de óxido nítrico y disminuya la concentración de nitrito, disminuirá la capacidad de tamponamiento en el sistema. De manera simultánea, se consumen protones durante la conversión de nitrito en óxido nítrico. Por consiguiente, el pH del sistema activado se incrementará a valores próximos a la neutralidad a medida que transcurre la conversión de nitrito hasta la terminación. El sistema presenta, así, una autorregulación del pH, asegurando un pH más moderado de la aplicación tópica una vez que se consigue un aumento suficiente de óxido nítrico.

Dicha autorregulación puede ocurrir de una manera relativamente rápida o de manera más gradual dependiendo de las concentraciones de agentes activos en los dos componentes del sistema. Mayormente, la velocidad de dicha autorregulación será proporcional a la velocidad de conversión del nitrito en óxido nítrico.

El apósito, típicamente en su uso sobre la piel, funciona, así, como donador de óxido nítrico, liberándose óxido nítrico en la piel que se está tratando o en sus alrededores. Esto puede conseguirse mientras se evite la exposición prolongada del sitio corporal (piel, herida, etc.) a una aplicación del apósito ácida, fuertemente tamponada.

Si se requiere una descarga rápida de óxido nítrico, entonces, el pH de la composición, inmediatamente después de

la activación, será posiblemente relativamente bajo, alrededor de 3,5, pero, debido al bajo pH, el nitrito se convierte rápidamente en óxido nítrico, dando como resultado un rápido incremento del pH. Si se requiere una conversión más gradual del nitrito entonces no se requerirá que el pH de la composición, inmediatamente después de la activación, sea demasiado ácido (posiblemente entre 4 y 4,5) y el desplazamiento hacia valores de pH más neutros será más gradual.

Por ejemplo, si se requiere una pronta generación de óxido nítrico para conseguir una vasodilatación localizada y el consiguiente incremento del flujo sanguíneo, entonces el pH de la formulación inmediatamente después de la activación debe ser de manera que se convierta eficazmente nitrito en óxido nítrico. Como esta reacción transcurre rápidamente, el pH se eleva a valores próximos a la neutralidad. Mientras dicho incremento de pH ralentizaría o detendría la conversión de nitrito en óxido nítrico, ya no se requiere dicha reacción ya que se ha convertido ya la mayor parte del nitrito. El apósito ejerce, así, una función autorreguladora.

Por lo tanto, como el nitrito reacciona para formar óxido nítrico, el pH del apósito se incrementa. El pH del apósito puede incrementarse, por lo tanto, desde por debajo de 5 a por encima de 5 a medida que reacciona el nitrito, preferiblemente aumentará desde por debajo de 4 a por encima de 6.

El nitrito es el único componente que tiene un pK_a de 1 a 4. Por lo tanto, el apósito está exento de materiales adicionales que presenten un pK_a de 1 a 4.

Típicamente, el primer componente es ácido y tiene preferiblemente un pH en el intervalo de 2 a 5, más preferiblemente de 3 a 4. El segundo componente puede presentar un pH en el intervalo de 5 a 12, preferiblemente de 6 a 11 y más preferiblemente de 7 a 10. Una pequeña cantidad de tampón con un pK_a , por ejemplo, en el intervalo de 7 a 12 está presente opcionalmente en el segundo componente, por ejemplo, en una concentración de 0,01 % a 0,2 %, basado en el apósito, para mantener el pH.

Las cantidades apropiadas de nitrito, agente reductor y tampón fuente de protones para conseguir la velocidad deseada de producción de óxido nítrico y el perfil de pH requerido, pueden determinarse fácilmente por experimentación.

La fuente de protones puede originarse desde una concentración relativamente pequeña de un ácido fuerte que proporcione un pH en el primer componente de 2,0 a 3,5. Por ejemplo, puede incorporarse ácido clorhídrico en el primer componente usado en concentraciones entre 0,5 mM y 10 mM.

Una desventaja de usar un ácido fuerte como fuente de protones es el pH relativamente bajo del componente en el que esté contenido dicho ácido fuerte (por ejemplo, pH aproximadamente 2 si se usa ácido clorhídrico 10 mM). Aunque el pH de la composición aumente a valores neutros a continuación de la activación, debido a la capacidad de tamponamiento del nitrito, un valor de pH muy bajo de uno de los componentes previamente a la activación podría ser aún un potencial problema para algunas aplicaciones.

Preferiblemente, por lo tanto, la fuente de protones comprende un tampón con un pK_a de 4,5 a 7,0, preferiblemente de 5 a 6, lo más preferiblemente aproximadamente 5,5. Dicho tampón se incorpora en el primer componente del apósito. Como se discutió anteriormente, el pH del primer componente tiene preferiblemente un valor de 3 a 4. A este pH habrá una proporción muy alta del tampón en forma protonada y, así, puede servir como fuente (o depósito) útil de protones.

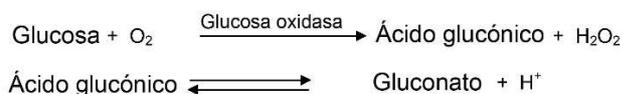
Puesto que la capacidad de tamponamiento de este tampón es mínima a pH entre aproximadamente 3 y 4, el nitrito será un tampón predominante en la composición a continuación de la activación. A medida que transcurre la conversión de nitrito en óxido nítrico, acompañada del consumo de protones, la capacidad de tamponamiento del nitrito disminuirá y se incrementará el pH. La contribución al tamponamiento del tampón fuente de protones (con, por ejemplo, pK_a aproximadamente 5,5) será mínima en las fases iniciales, pero impedirá que se eleve el pH demasiado bruscamente por encima de 4,5, donde la conversión de nitrito en óxido nítrico es más bien ineficaz. El pH solo alcanzará esos niveles si se convierte la mayor parte del nitrito, punto en que ya no se requerirá un pH bajo ya que se habrá conseguido el aumento de óxido nítrico.

Así, hay una cooperación entre el nitrito (pK_a 3,4) y el tampón fuente de protones (pK_a aproximadamente 5,5) en términos de intercambio de protones, asegurando una conversión eficaz de nitrito mientras se mantenga un entorno de pH moderado.

El tampón fuente de protones puede añadirse a la formulación en forma de aditivo. Convenientemente, puede incorporarse como parte de un soporte polimérico. Los soportes poliméricos preferidos comprenden polímeros a base de poli(ácido acrílico), contienen grupos disociables con pK_a entre 5 y 6.

Como una posibilidad más, los protones pueden generarse en el apósito en la activación, por ejemplo, a partir de un sistema enzima oxidasa/sustrato. Una enzima oxidasa cataliza la reacción de un sustrato apropiado con oxígeno para producir peróxido de hidrógeno y un ácido, que se disocia para producir protones. El sistema oxidasa/sustrato preferido es glucosa oxidasa y glucosa. La glucosa oxidasa cataliza la oxidación de la glucosa por el oxígeno para producir peróxido de hidrógeno y ácido glucónico. El ácido glucónico se disocia para producir anión gluconato y un

protón y puede servir, así, como fuente de protones:



La enzima y el correspondiente sustrato se incorporan convenientemente en componentes separados del apósito (que puede corresponder al primer y segundo componentes discutidos anteriormente o ser diferentes de los mismos) de manera que no estén en contacto previamente a la activación del apósito. Sin embargo, en la activación del apósito, se ponen en comunicación la enzima y el sustrato permitiendo el contacto, dando como resultado la generación de protones.

Los agentes reductores no tóxicos que no son ácidos con un pK_a entre aproximadamente 1 y 4 se usan preferiblemente como el reductor de la presente invención. El reductor puede estar presente en el primer componente, el segundo componente y/o en un tercer componente. Los ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen anión yoduro, hidroquinona butilada, tocoferol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y betacaroteno.

El reductor está presente típicamente en concentraciones de 0,1 % a 5 % (p/p), basadas en el apósito.

Cada componente del apósito comprende convenientemente un portador o soporte, en forma de una matriz monomérica o en forma de una matriz polimérica. Cada componente del apósito puede estar en forma de líquido, gel amorfo o en forma de una capa, por ejemplo, en forma de lámina, placa o película seca.

Como se discutió anteriormente, el soporte conveniente, en particular, es un polímero a base de poli(ácido acrílico) que contiene grupos disociables con pK_a entre 5 y 6.

El portador o soporte comprende convenientemente un hidrogel hidratado. Un hidrogel hidratado significa uno o más geles con base acuosa o acuosos, en forma hidratada. Un hidrogel hidratado puede actuar también absorbiendo agua y otros materiales exudados del sitio de la herida, permitiendo que el apósito realice una función valiosa y útil retirando dichos materiales del sitio de la herida. El hidrogel hidratado también proporciona una fuente de humedad, que puede actuar en su uso manteniendo la humedad en el sitio de la herida, ayudando a la curación.

Se describen hidrogeles hidratados adecuados en la patente internacional WO 03/090800. El hidrogel hidratado comprende convenientemente material polimérico hidrófilo. Los materiales poliméricos hidrófilos adecuados incluyen poliacrilatos y metacrilatos, por ejemplo, como los suministrados por First Water Ltd., en forma de hidrogeles patentados, incluyendo poli(ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (poli-AMPS) y/o sus sales (por ejemplo, como se describe en la patente internacional WO 01/96422), polisacáridos, por ejemplo, gomas polisacáridas, en particular, goma xantana (por ejemplo, disponible con la marca registrada Keltrol), varios azúcares, ácidos policarboxílicos (por ejemplo, disponibles con la marca registrada Gantrez AN-169 BF de ISP Europe), poli(anhídrido metil vinil éter comaleico) (por ejemplo, disponible con la marca registrada Gantrez AN 139, que tiene un peso molecular en el intervalo de 20 000 a 40 000), polivinilpirrolidona (por ejemplo, en forma de calidades comercialmente disponibles conocidas como PVP K-30 y PVP K-90), poli(óxido de etileno) (por ejemplo, disponible con la marca registrada Polyox WSR-301), alcohol polivinílico (por ejemplo, disponible con la marca registrada Elvanol), polímero poliacrílico reticulado (por ejemplo, disponible con la marca registrada Carbopol EZ-1), celulosas y celulosas modificadas incluyendo hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, disponible con la marca registrada Klucel EEF), carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, disponible con la marca registrada Cellulose Gum 7LF) e hidroxietilcelulosa (por ejemplo, disponible con la marca registrada Natrosol 250 LR).

Pueden usarse mezclas de materiales poliméricos hidrófilos en un gel.

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

Se han obtenido buenos resultados con el uso de un hidrogel hidratado de poli-AMPS y/o sus sales en una cantidad de aproximadamente el 30 % en peso del peso total del gel.

Usando un gel que comprenda una concentración relativamente alta (al menos un 2 % en peso) de material polimérico hidrófilo, el gel puede actuar con eficacia, en particular, absorbiendo agua cuando se usa el apósito, por ejemplo, de exudados séricos mientras esté en contacto con una herida. Debido a que el gel es un sistema acuoso, el uso del apósito no tiene el efecto de inducir una sequedad total de la herida, que sería indeseable. Esto es debido a que se mantiene la presión de vapor del agua en el entorno cerrado que rodea a la piel cuando se usa el apósito. El gel funciona, así, como una entidad absorbente para retirar humedad, por ejemplo, exudado de heridas, que también proporciona un nivel ambiental positivo de humedad en exceso.

La capacidad de absorción de agua de un hidrogel hidratado, incluyendo un gel de alta concentración, permite que el apósito ayude a la curación de la herida retirando cantidades sustanciales de exudados e hinchazón a medida que lo hace. Usando un gel hidratado preparado, cuidadosamente formulado, se previene que la herida llegue a un estado de sequedad negativo. Una hidratación preparada también asegura la rápida formación de una interfase líquida acuosa entre el apósito y la herida, previniendo así la adhesión, que de otro modo interferiría con el levantamiento fácil del apósito cuando tiene que reemplazarse. Una buena interfase líquida acuosa entre la herida y el apósito también es importante para permitir que el producto beneficioso soportado en el gel entre en la herida por toda la superficie disponible.

El material hidratado del hidrogel está típicamente en forma de capa sólida, lámina o película de material que está típicamente reticulado, que puede incorporar una estructura de refuerzo mecánica. Puede seleccionarse que el tamaño y la conformación de la capa, lámina o película se ajuste al uso destinado del apósito. Son particularmente adecuados los espesores en el intervalo de 0,05 mm a 5 mm, preferiblemente de 0,5 mm a 3 mm.

Alternativamente, el hidrogel hidratado puede estar en forma de un gel amorfo que no tenga una forma o conformación fijada, que pueda deformarse y conformarse en tres dimensiones, incluyendo que sea presionado por una boquilla. Los geles amorfos son típicamente no reticulados o presentan niveles bajos de reticulación. Puede usarse un gel amorfo de fluidización por cizallamiento. Dicho gel es líquido cuando se somete a tensión de cizallamiento (por ejemplo, cuando es vertido o presionado por una boquilla), pero endurecido cuando está estático. Así, el gel puede estar en forma de componente vertible o presionable que puede dispensarse, por ejemplo, desde un tubo compresible o un dispensador de tipo jeringa, que comprende un pistón y cilindro, típicamente con una boquilla de aproximadamente 3 mm de diámetro. Dicho gel puede aplicarse en la forma de una capa superficial o en una cavidad de la herida como un gel completamente conformable que rellena el espacio disponible y se pone en contacto con la superficie de la herida.

Un ejemplo típico de una formulación de gel amorfa es: AMPS (sal sódica) al 15 % p/p, diacrilato de polietilenglicol al 0,19 % e hidroxíciclohexil fenil cetona al 0,01 %, con el volumen completado hasta el 100 % con agua DI de calidad analítica. Se mezclan y se disuelven cuidadosamente los reactivos, después se polimerizan durante entre 30 y 60 segundos, usando una lámpara UV-A que suministra aproximadamente 100 mW/cm², para formar el hidrogel requerido. Este puede estar contenido en jeringas de plástico de las que puede dispensarse después el gel amorfo desde una jeringa a un sitio objetivo, como una capa superficial o llenar una cavidad.

En una realización preferida, el apósito comprende dos componentes que son amorfos. Los componentes pueden estar en la forma de, por ejemplo, un gel, semisólido, crema, loción o líquido, por ejemplo, una solución acuosa. Los hidrogeles hidratados pueden emplearse convenientemente como se discutió anteriormente.

Los dos componentes amorfos se mantienen separados hasta que se desee aplicar el apósito a una superficie corporal. Convenientemente, se envasan en un contenedor que tiene una boquilla por la que pueden suministrarse los componentes amorfos. Preferiblemente, los dos componentes se envasan en un dispensador de dos compartimentos, que preferiblemente pueden funcionar suministrando los dos componentes simultáneamente.

El apósito incluye opcionalmente una cubierta o capa exterior, o se usa con una cubierta o capa exterior, para que se adhiera el apósito a la piel de un ser humano o de un animal de una manera conocida.

Los apósitos según la invención pueden fabricarse en un intervalo de diferentes tamaños y conformaciones para permitir la aplicación eficaz en un área corporal.

Los componentes del apósito se almacenan de manera adecuada previamente a su uso en envases impermeables, sellados y estériles, por ejemplo, tubos de plástico de doble cámara o envases de hoja de aluminio laminados.

En su uso, el componente o los componentes del apósito se retiran del envase y, por ejemplo, se mezclan de manera apropiada en la piel de un ser humano o de un animal, por ejemplo, sobre una región de la piel que se tiene que tratar para fines cosméticos o terapéuticos. Puede activarse el apósito previamente a la aplicación en la piel o durante su aplicación. El apósito también puede usarse como adyuvante para suministro transdérmico.

Se describirá más la invención, como ilustración, en los siguientes ejemplos, y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 es una gráfica de pH frente al tiempo (en minutos) que muestra el efecto de la hidroquinona (30 mM) sobre el pH de nitrito acidificado (30 mM). Se acidificó el nitrito por adición de ácido clorhídrico (concentración final 10 mM). Se midió el pH previamente a la adición de hidroquinona y después en instantes indicados a continuación de la adición de hidroquinona.

La figura 2 es una gráfica de pH frente al tiempo (en minutos) que muestra el efecto de la hidroquinona (30 mM) sobre el pH de nitrito acidificado (30 mM). Se acidificó el nitrito por adición de ácido clorhídrico (concentración final 4 mM). Se midió el pH previamente a la adición de hidroquinona y después en instantes indicados a continuación de la adición de hidroquinona.

Ejemplos

Materiales y métodos

Productos químicos y otros materiales

Agua (conductividad $<10 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$; calidad del reactivo analítica, Fisher o Sanyo Fiestream MultiPure)

5 Nitrito de sodio, de Sigma (S2252)

Tioglicerol, de Fluka (88641)

Hidroquinona, de Sigma (H9003)

Ácido clorhídrico, de Fisher (J/4310/17)

Medición de la concentración de S-nitrosotiol en soluciones acuosas

10 Se prepararon los siguientes reactivos:

Reactivo 1:	Tampón de fosfato de sodio (pH 7,4; 0,1 M)
Reactivo 2:	Reactivo de Griess: 20 mg de dihidrocloruro de N-(1-naftil)etilendiamina (NADD) + 500 mg de sulfanilamida disueltos en 2 ml de DMSO. (N. B. Esta solución es sensible a la luz y debería mantenerse en la oscuridad lo máximo posible).
Reactivo 3:	Cloruro mercuríco (10 mM) en DMSO (13,58 mg de HgCl_2 , en 5 ml de DMSO)

Se siguió después el procedimiento en seis etapas presentado más adelante:

Dispensar 1,5 ml del reactivo 1 en una cubeta de plástico

15 Añadir 200 μl de la muestra (es decir, muestra en la que se tiene que determinar la concentración de GSNO)

Añadir 1,17 ml de agua DI

Añadir 100 μl de reactivo 2

Añadir 30 μl de reactivo 3 y proporcionar una buena mezcla a la solución

Leer la absorbancia de la mezcla resultante a 496 nm en 10 min.

20 La concentración de concentración de nitrosotiol puede estimarse de la lectura de la absorbancia usando el coeficiente de absorción molar para nitrosotioles = aproximadamente $10\,000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Ejemplo 1: Cambios de pH resultantes de la generación de óxido nítrico en una mezcla que contiene hidroquinona y una solución acidificada no tamponada de nitrito de sodio

25 Se midió el pH en una solución de nitrito acidificado tanto en ausencia como en presencia de hidroquinona (es decir, un compuesto reductor no tiol modelo). Se acidificó el nitrito por adición de ácido clorhídrico para conseguir una concentración final 10 mM (fig. 1) o 4 mM (fig. 2). Si se usaba ácido clorhídrico 10 mM para acidificar la mezcla de reacción se mantenía el pH a aproximadamente 3,8 en ausencia del agente reductor. Por el contrario, la presencia de hidroquinona dio como resultado un pronto incremento del pH a aproximadamente 5,0 seguido por un incremento lento adicional. Se observó un perfil de pH similar si se usaba ácido clorhídrico 4 mM para acidificar la mezcla (fig. 2), excepto que en este caso el pH inicial era mayor (aproximadamente 4,2). En los dos casos el incremento de pH fue acompañado de la formación de burbujas de gas en las mezclas, reflejando la formación de óxido nítrico en las mezclas. No se observó formación de burbujas en ausencia del agente reductor.

35 El ejemplo demuestra la capacidad del sistema generador de óxido nítrico para regular su pH en ausencia de tampones con pK_a entre aproximadamente 1 y 4. La velocidad real de la generación del óxido nítrico puede regularse por el grado de acidificación del sistema.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un apósito para la piel que comprende un primer componente que comprende una fuente de protones, un segundo componente que comprende una sal de nitrito, comprendiendo el apósito un reductor no tiol y siendo la sal de nitrito el único componente con un pK_a de 1,0 a 4,0, de manera que, cuando se ponen en contacto el primer y segundo componentes y se aplican a un sitio de la piel, el nitrito reacciona generando óxido nítrico, incrementando el pH del apósito en contacto con la piel de un valor ácido a un valor más neutro.
2. Un apósito para la piel según la reivindicación 1, en donde el pH del primer componente es de 2,0 a 5,0.
3. Un apósito para la piel según la reivindicación 2, en donde el pH del primer componente es de 3,0 a 4,0.
- 10 4. Un apósito para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la fuente de protones comprende un tampón con un pK_a de 4,5 a 7,0.
5. Un apósito para la piel según la reivindicación 4, en donde la fuente de protones comprende un tampón con un pK_a de 5,0 a 6,0.
- 15 6. Un apósito para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, a medida que reacciona el nitrito para generar óxido nítrico o un donador de óxido nítrico, el pH del apósito en contacto con la piel se incrementa desde por debajo de 5,0 a por encima de 5,0.
7. Un apósito para la piel según la reivindicación 6, en donde el pH del apósito en contacto con la piel se incrementa desde por debajo de 4,0 a por encima de 6,0.
8. Un apósito para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pH del segundo componente es de 5,0 a 12,0.
- 20 9. Un apósito para la piel según la reivindicación 8, en donde el pH del segundo compuesto es de 6,0 a 11,0.
10. Un apósito para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer y segundo componentes son amorfos.
11. Un apósito para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer componente y/o el segundo componente comprenden un soporte polimérico.
- 25 12. Un apósito para la piel según la reivindicación 11, en donde el primer componente comprende un soporte polimérico a base de poli(ácido acrílico).

Fig. 1

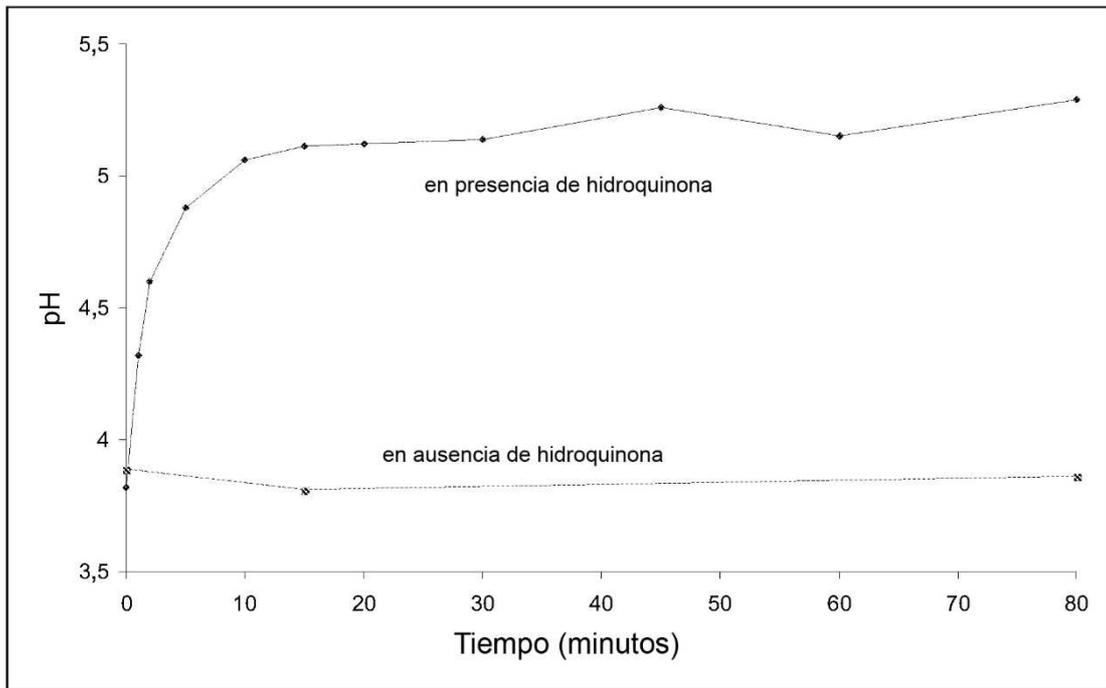


Fig. 2

