



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 882**

51 Int. Cl.:
A61L 15/44 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708228 .9**
96 Fecha de presentación : **13.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1861130**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **Dispositivo y método para el tratamiento de dermatomicosis y, en particular, de onicomicosis.**

30 Prioridad: **11.02.2005 EP 05002936**
14.02.2005 US 652759 P
23.08.2005 EP 05018269
24.08.2005 US 711006 P

73 Titular/es: **NOLabs AB.**
Kungsgatan 6
252 21 Helsingborg, SE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

72 Inventor/es: **Peters, Tor**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 314 882 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

Dispositivo y método para el tratamiento de dermatomicosis y, en particular, de onicomicosis.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere en general al campo del tratamiento de la dermatomicosis y, en particular, de la onicomicosis y la dermatofitosis. Más en particular, la invención se refiere a un dispositivo para el tratamiento terapéutico de dermatomicosis en humanos y animales y, en particular, de la onicomicosis y la dermatofitosis, y a un proceso para fabricar dicho dispositivo, que involucra el uso de óxido nítrico (NO).

Antecedentes de la invención

Los dermatofitos y los hongos de levadura son las razones más comunes para las infecciones fúngicas superficiales, y pertenecen a las pocas infecciones que se obtienen por contacto directo de piel a piel. Son queratinófilos e infectan la piel el cabello y las uñas. En algunos casos raros, el hongo de moho puede ser causa de infección (muy frecuentemente provocada por las especies *Fusarium*, *Scytalidium*, *Hendersonula toruloidea*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Asparagillus nidulans*, *Acremonium*, *Exophiala* y *Alternaria*). Las infecciones de dermatofitos existen en todo el mundo, pero son más comunes en los países en desarrollo, puesto que los factores socioeconómicos y el contacto con los animales juegan un gran papel en la transmisión.

Las infecciones fúngicas superficiales son provocadas principalmente por los dermatofitos *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. Estas especies están categorizadas en antropófilas, es decir, que se transmiten por contacto directo o indirecto entre humanos; zoófilas, es decir, que se transmiten de los animales a los humanos, y geófilas, es decir, que se transmiten desde el suelo.

Entre los hongos de levadura, el más patógeno es *Candida albicans*. Otras especies de *Candida* importantes, que pueden provocar infecciones superficiales, son: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*.

Las infecciones por hongos de levadura, en la mayoría de los casos, son provocadas por *C. albicans*, e incluyen: vaginitis, estomatitis, dermatitis, paroniquia, dermatofitosis (pie de atleta) y onicomicosis.

Hasta este punto están disponibles diferentes tipos de antimicóticos, tales como: azoles, terbinafina, amorolfina, nistatina, ciclopiroxolamina, etc.; para el tratamiento local de las infecciones provocadas por los dermatofitos, los hongos de levadura y los hongos de moho. Los diferentes tipos de antimicóticos se diferencian un tanto con respecto al espectro antimicrobiano y a la farmacología. Estos antimicóticos son adecuados para infecciones cutáneas por dermatofitos, y en cierto grado, para formas suaves de onicomicosis.

Sin embargo, no es raro que estos antimicóticos provoquen efectos colaterales adversos. Principalmente estos efectos colaterales adversos se expresan en la forma de irritación cutánea local, reacciones alérgicas de contacto, reacciones alérgicas contra los conservadores presentes en los antimicóticos, resistencia a los fármacos contra los antimicóticos, etc.

Otra manera de tratar las infecciones por dermatofitos, hongos de levadura y hongos de moho es mediante tratamiento peroral. Los ejemplos de productos farmacéuticos para uso peroral son: flucanazol, para el tratamiento dermatológico; cetoconazol, para el tratamiento de candidiasis mucotánea, itraconazol para el tratamiento de infecciones en uñas y en la piel, y terbinafina, para el tratamiento de infecciones en uñas y en la piel, cuando el tratamiento local no ha dado resultados satisfactorios.

El tratamiento peroral también presenta diversos efectos colaterales adversos, tales como síntomas negativos en el tracto gastrointestinal, cefaleas, edema, trastornos del gusto, etc. En algunos casos raros, las personas tratadas peroralmente han muerto.

Se sabe que el óxido nítrico (NO) provee una alternativa a las terapias convencionales, tales como los antibióticos. El óxido nítrico es una molécula sumamente reactiva que está implicada en muchas funciones celulares. De hecho, el óxido nítrico juega un papel crucial en el sistema inmunológico, y se lo utiliza como una molécula efectora por los macrófagos para protegerse a sí mismos contra muchos patógenos, tales como hongos, virus, bacterias, etc., y contra la invasión microbiana en general. Esta mejora de la cicatrización es provocada parcialmente porque el NO inhibe la activación o la agregación de las plaquetas de la sangre, y también porque el NO provoca una reducción en los procesos inflamatorios en el sitio de un implanto.

También se sabe que el NO tiene un efecto antipatógeno, especialmente un efecto antiviral y, adicionalmente que el NO tiene un efecto anticanceroso, ya que es citotóxico y citostático a concentraciones terapéuticas; es decir, entre otros efectos, tiene efectos tumorocidas y bactericidas. El NO, por ejemplo, tiene efectos citotóxicos en células malignas hematológicas humanas, de pacientes con leucemia o linfoma; de manera que se puede usar el NO como un agente quimioterapéutico para tratar dichos trastornos hematológicos, aun cuando las células se hayan vuelto resistentes a los fármacos contra el cáncer convencionales. Este efecto antipatógeno y antitumoral del NO es aprovechado por la presente invención, sin que tenga efectos adversos, como, por ejemplo, muchos fármacos contra el cáncer.

ES 2 314 882 T3

5 Sin embargo, debido a la media vida corta del NO, hasta ahora había sido muy difícil tratar infecciones virales, bacterianas, virales, por hongos o levaduras, con el NO. Esto se debe a que el NO en realidad es tóxico a altas concentraciones y tiene efectos negativos cuando se aplica al cuerpo en cantidades demasiado grandes. En realidad el NO también es un vasodilatador, y en cantidades demasiado grandes de NO introducidas en el cuerpo, se provocará un colapso completo del sistema circulatorio. Por otra parte, el NO tiene una media vida corta, de fracciones de segundo hasta unos pocos segundos, una vez que se libera. Por consiguiente, las limitaciones en la administración, debidas a la media vida corta y a la toxicidad del NO, han sido factores limitantes hasta ahora en el uso del NO en el campo de los tratamientos antipatógeno y contra el cáncer.

10 En años recientes se ha dirigido la investigación a los polímeros que tengan capacidad de liberar óxido de nitrógeno cuando quedan en contacto con agua. Dichos polímeros son, por ejemplo, las polialquileniminas, tales como L-PEI (polietilenimina lineal) y la B-PEI (polietilenimina ramificada) que son polímeros que tienen la ventaja de ser biocompatibles.

15 Otro ejemplo para los polímeros que eluyen el NO están dados en US 5,770,645, en la que se describen polímeros formados a derivados con al menos un grupo $-NO_x$ por 1200 unidades de masa atómica del polímero; siendo X uno o dos. Un ejemplo es un polímero S-nitrosilado, que se prepara haciendo reaccionar un polímero politiolado con un agente nitrosilante, bajo condiciones adecuadas para nitrosilar los grupos tiol libres.

20 La Universidad de Akron ha desarrollado moléculas de L-PEI que eluyen el NO, que pueden ser nanohiladas sobre la superficie de dispositivos médicos, para ser implantados permanentemente en el cuerpo, tales como injertos implantados, que muestra una mejora importante en el proceso de cicatrización y en la reducción de inflamación cuando se implantan dichos dispositivos. De acuerdo con US 6,737,447, un revestimiento para dispositivos médicos provee el suministro de óxido nítrico usando nanofibras de diolato de poli(etilenimina)-diazonio. El diolato de poli(etilenimina)-diazonio lineal libera el óxido nítrico (NO) de una manera controlada, a los tejidos y los órganos, para ayudar al proceso de cicatrización, y para prevenir daños a tejidos que están en riesgo de ser dañados. Las nanofibras electrohiladas de diolato de poli(etilenimina)-diazonio lineal suministran niveles terapéuticos de NO a los tejidos que rodean un dispositivo médico, al mismo tiempo que reducen al mínimo la alteración de las propiedades del dispositivo. Un revestimiento de nanofibras, debido al tamaño pequeño y a la gran área de superficie por masa unitaria de nanofibras, provee un área de superficie mucho mayor por masa unitaria, al mismo tiempo que reduce al mínimo los cambios en otras propiedades del dispositivo.

25 US 2002/0082221 describe un lípido S-nitrosilado, N-nitrosilado y/o O-nitrosilado, liberador de óxido nítrico, y los métodos para su administración. Este lípido puede ser integrado y puede ser provisto dentro de una matriz polimérica. De esa manera, no es el polímero el que eluye el NO en US 2002/0082221, sino el lípido. Por lo tanto, el sistema de acuerdo con US 2002/0082221 tiene necesidad de un lípido que eluya el óxido nítrico. No se hace mención de la regulación y/o el control de la elución del NO.

30 US 2002/0136740 describe una forma de dosis para el tratamiento de condiciones bacterianas, virales o fungales; comprendiendo dicha forma de dosis un agente acidificante y una fuente de iones nitrato, o un precursor de ellos, donde el agente acidificante y los iones nitrato se mantienen separados en los portadores. Estos portadores, que comprenden el agente acidificante y los iones nitrato, respectivamente, son mezclados entonces para inducir la elución del óxido nítrico. No se hace mención alguna de la regulación y/o el control de la elución del NO.

35 EP 1 300 424 describe polímeros liberadores de NO extremadamente hidrófobos. Estos polímeros son diolatos de divinilbencenodiazonio derivados con poliamina entrelazados extensamente. Puesto que el polímero de acuerdo con EP 1 300 424 es extremadamente hidrófobo y "sumamente resistente a la penetración por agua e insoluble en ella", página 9, renglón 30, no está claro cómo se libera el NO. No se hace ninguna mención de la regulación y/o el control de la elución del NO.

40 US 5,814,666 describe composiciones capaces de liberar óxido nítrico para el tratamiento de enfermedades relacionadas con microorganismos. Las composiciones comprenden uno o más generadores de óxido nítrico, de preferencia encapsuladas en vesículas, tales como liposomas. La porción activa de las composiciones, en US 5,814,666, es $N_2O_2^-$. Este grupo puede estar unido a un polímero. Sin embargo no se hace ninguna mención de la regulación y/o el control de la elución del NO.

45 US 2004/0043068 describe un dispositivo médico revestido con un recubrimiento, que comprende una red de poliurea, que se puede asociar con óxido nítrico y puede liberarlo, en una modalidad de US 2044/0043068. US 2004/0043068 no menciona un tratamiento dérmico, sino únicamente enfermedades vasculares y el mal de Raynard (ver página 9, párrafo 86). No se hace ninguna mención de la regulación y/o el control de la elución del NO.

50 WO 2005/003032 describe zeolitas que contienen óxido nítrico adsorbido de manera liberable. Las zeolitas no son polímeros. No se hace ninguna mención de la regulación y/o el control de la elución del NO.

55 WO 2004/012874 describe un dispositivo médico liberador de óxido nítrico. El dispositivo comprende un sustrato al que se puede unir un residuo silano funcionalizado con amina, tal como una superficie metálica, y óxido nítrico unido al sustrato por medio de nucleófilos liberadores de NO, que están unidos al residuo silano funcionalizado con amina. No se hace ninguna mención de la regulación y/o el control de la elución del NO.

ES 2 314 882 T3

US 6,737,447 describe un revestimiento para dispositivos médicos, revestimiento que provee el suministro de NO utilizando nanofibras de L-PEI. No se hace mención alguna de la regulación y/o el control de la elución del NO, ni del tratamiento de dermatomicosis.

5 Adicionalmente, las descripciones nada dicen respecto a la mejora de la presente tecnología en relación con el tratamiento de trastornos provocados por los dermatofitos, los hongos de levadura y los hongos de moho, ni del potencial antipatógeno del óxido nítrico.

10 Por consiguiente se presenta un dispositivo mejorado, o más ventajoso, para el tratamiento y/o la prevención de infección provocada por dermatofitos, hongos de levadura y hongos de moho, tales como onicomycosis y dermatofitosis. Dicho dispositivo, que no desarrolle resistencia contra la sustancia farmacéuticamente activa, y que tampoco provoque irritación cutánea local ni reacciones alérgicas por contacto, síntomas negativos en el tracto gastrointestinal, cefalea, edema, trastornos del gusto, etc., sería ventajoso y, en particular, sería ventajoso un dispositivo que permita la prevención deseada y el tratamiento de infecciones, tales como onicomycosis y dermatofitosis.

15 **Breve descripción de la invención**

Consecuentemente, la presente invención pretende, de preferencia, mitigar, aliviar o eliminar una o más de las deficiencias de la técnica y las desventajas identificadas más atrás, individualmente o en cualquier combinación, y soluciona, entre otros, por lo menos los problemas mencionados más arriba, al proveer un dispositivo, un método de fabricación de éste, y el uso del óxido nítrico, de acuerdo con las reivindicaciones de patente que vienen al final.

20 De acuerdo con un aspecto de la invención, se provee un dispositivo que permite el tratamiento buscado de infecciones provocadas por dermatofitos, hongos de levadura y hongos de moho, tales como onicomycosis y dermatofitosis. El dispositivo comprende un polímero que eluye óxido nítrico (NO), configurado para eluir una dosis terapéutica de óxido de nitrógeno (NO) cuando se usa para dicho tratamiento; y

30 donde el polímero que eluye óxido nítrico (NO) está integrado con un material portador, de manera que dicho material portador, en el uso, regule y controle la elución de la dosis terapéutica de óxido nítrico (NO);

donde dicho dispositivo está configurado para exponer un sitio de tratamiento de la infección, en o sobre un cuerpo, al óxido nítrico cuando el polímero en uso eluye óxido de nitrógeno (NO), y donde la elución de óxido nítrico (NO) desde el dispositivo en uso está dirigido sustancialmente hacia el sitio de aplicación directa para dicha exposición.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un proceso de fabricación para dicho dispositivo; en el que el proceso es un proceso para formar un dispositivo que permita el tratamiento localizado de infecciones, provocadas por dermatofitos, hongos de levadura y hongos de moho, tales como onicomycosis y dermatofitosis. El proceso comprende seleccionar una pluralidad de partículas poliméricas que eluyen óxido nítrico, tales como nanofibras, fibras, nanopartículas o microesferas, y desplegar dichas partículas que eluyen el óxido nítrico en un condón/funda o en una cinta/revestimiento que quedará incluido en dicho dispositivo. Alternativamente, se mezclan las partículas que eluyen el NO en un ungüento, una crema, un gel o una espuma.

45 La presente invención tiene al menos una ventaja sobre la técnica anterior, ya que provee una exposición local de un área infectada al NO, de manera que se puede obtener una terapia anti-dermatofítica, contra hongos de levadura y/o contra hongos de moho.

Breve descripción de los dibujos

50 Estos aspectos y otros aspectos, características y ventajas de las que es capaz la invención, serán aparentes y se dilucidarán a partir de la siguiente descripción de las modalidades de la presente invención, en la que se hace referencia a los dibujos anexos, en los cuales:

La figura 1 es una ilustración esquemática de un condón/funda de acuerdo con la invención.

55 La figura 2 es una ilustración esquemática de una cinta o revestimiento de acuerdo con la invención.

La figura 3 es una ilustración esquemática de una media de acuerdo con la invención; y

Descripción de las modalidades

60 La siguiente descripción se enfoca sobre las modalidades de la presente invención que son aplicables a un dispositivo, en la forma de un condón/funda, que permite el tratamiento localizado de infecciones provocadas por dermatofitos, hongos de levadura y hongos de moho, tales como onicomycosis y dermatofitosis.

65 Con respecto al óxido nítrico (monóxido de nitrógeno, NO), sus papeles fisiológico y farmacológico han atraído mucho la atención y, por tanto, han sido estudiados. Se sintetiza el NO a partir de arginina como sustrato, mediante sintasa de óxido nítrico (NOS). Se clasifica la NOS en una enzima constitutiva, la cNOS, que está presente incluso en estado normal de un cuerpo vivo, y una enzima inducible, la iNOS, que es producida en gran cantidad en respuesta

ES 2 314 882 T3

a un determinado estímulo. Se sabe que, en comparación con la concentración de NO producida por la cNOS, la concentración de NO producida por la iNOS es dos o tres órdenes mayor, y que la iNOS produce una cantidad extremadamente grande de NO.

5 En el caso de la generación de una cantidad grande de NO, como en el caso de la producción por la iNOS, se sabe que la NO reacciona con oxígeno activo para atacar microorganismos exógenos y células de cáncer, pero también que provoca inflamación y daños tisulares. Por otra parte, en caso de la generación de una cantidad pequeña de NO, como en el caso de la producción por cNOS, se considera que el NO tiene a su cargo diversas acciones protectoras para un cuerpo vivo, a través de GMP cíclico (cGMP), tales como una acción vasodilatadora, la mejora en la circulación de la sangre, la acción anti-agregación de plaquetas, la acción antibacteriana, la acción contra el cáncer, la aceleración de la absorción en el tracto digestivo, la regulación de la función renal, la acción neurotransmisora, la erección (reproducción), el aprendizaje, el apetito y similares. Hasta ahora se habían examinado los inhibidores de la actividad enzimática de NOS con el propósito de prevenir la inflamación y el daño a los tejidos, que se considera que son atribuibles al NO generado en una cantidad grande en un cuerpo vivo. Sin embargo, la promoción de la actividad enzimática (o la cantidad expresada) de NOS (en particular cNOS) no ha sido examinada con el propósito de exhibir diversas acciones protectoras para un cuerpo vivo, al promover apropiadamente la actividad enzimática de NOS y la producción de NO.

20 En años recientes, se ha dirigido la investigación a los polímeros que tienen capacidad para liberar óxido de nitrógeno cuando entran en contacto con el agua. Dichos polímeros, por ejemplo, son las polialquileniminas, tales como L-PEI (polietilenimina lineal) y B-PEI (polietilenimina ramificada); polímeros que tienen la ventaja de ser biocompatibles. Otra ventaja es que se libera el NO sin ningún producto secundario que pudiera conducir a efectos colaterales indeseables.

25 Se pueden fabricar los polímeros mediante electrohilatura, hilatura en gas, hilatura en aire, hilatura húmeda, hilatura en seco, hilatura en fusión o hilatura en gel. La electrohilatura es un proceso mediante el cual se carga un polímero disuelto. A un voltaje característico, se libera un chorro fino de polímero desde la superficie, en respuesta a las fuerzas de tracción generadas por la interacción mediante un campo eléctrico aplicado, con la carga eléctrica llevada por el chorro. Este proceso produce un haz de fibras poliméricas, tales como nanofibras. Este chorro de fibras poliméricas puede ser dirigido a una superficie que se va a tratar.

30 Adicionalmente, US 6,382,526, US 6,520,425 y US 6,695,992, describen procesos y aparatos para la producción de dichas fibras poliméricas. Estas técnicas se basan generalmente en la hilatura en una corriente de gas, conocidas también dentro de la industria formadora de fibras, como hilatura en aire, de líquidos y/o soluciones capaces de formar fibras.

Otro ejemplo de los polímeros que eluyen NO está dado en US 5,770,645, en la que se describen polímeros formados a derivado con al menos un grupo $-NO_x$ por 1200 unidades de masa atómica del polímero; siendo X uno o dos. Un ejemplo es un polímero S-nitrosilado, que se prepara haciendo reaccionar un polímero politiolado con un agente nitrosilante, bajo condiciones adecuadas para nitrosilar los grupos tiol libres.

40 La Universidad de Akron ha desarrollado una molécula de L-PEI que eluye NO, que puede ser nanohilada sobre la superficie de dispositivos médicos implantados permanentemente, tales como injertos implantados, que exhibe una mejora importante en el proceso de cicatrización y una inflamación reducida cuando se implantan dichos dispositivos. De acuerdo con US 6,737,447, un revestimiento para dispositivos médicos provee el suministro de óxido nítrico usando nanofibras de diolato de poli(etilenimina)-diazénio lineal. El diolato de poli(etilenimina)diazénio lineal libera de manera controlada el óxido nítrico (NO).

50 Sin embargo, el significado de “controlado”, en el contexto de US 6,737,447 está dirigido únicamente al hecho de que se eluye el óxido nítrico desde el revestimiento durante un periodo de tiempo, es decir, que el óxido nítrico se eluye totalmente de una sola vez. Por consiguiente, la interpretación de “controlado” con respecto a US 6,737,447 es diferente del significado de “regulación” de la presente invención. Se pretende que “regular o controlar”, de acuerdo con la presente invención, se interprete como la posibilidad de variar la elución de óxido nítrico para obtener de esa manera diferentes perfiles de elución.

55 Un polímero que comprenda un grupo O-nitrosilado es también un polímero posible eluidor de óxido nítrico. Así, en una modalidad de la presente invención, el polímero que eluye el óxido nítrico comprende grupos diolato de diazenio, grupos S-nitrosilados y grupos O-nitrosilados, o cualesquiera combinaciones de ellos.

60 En otra modalidad más de la presente invención, el polímero que eluye óxido nítrico es un diolato de poli(alquilenimina)diazénio, tal como L-PEI-NO (diolato de poli(etilenimina)diazénio lineal), donde el polímero eluidor de óxido nítrico es cargado con óxido nítrico a través de los grupos diolato de diazenio, y está dispuesto para liberar el óxido nítrico en un sitio de tratamiento.

65 Algunos otros ejemplos de un polímero adecuado, que eluye óxido nítrico, están seleccionados del grupo que comprende: aminocelulosa, aminodextranos, quitosán, quitosán aminado, polietilenimina, PEI-celulosa, polipropileno, polibutilenimina, poliuretano, poli(espermato de butanodiol), poli(carbonato de imino), polipéptido, carboximetilcelulosa (CMC), poliestireno, poli(cloruro de vinilo) y polidimetilsiloxano, o cualesquiera combinaciones de

ES 2 314 882 T3

éstos; y estos polímeros mencionados están injertados en un esqueleto inerte, tal como un esqueleto de polisacárido o un esqueleto celulósico.

5 En otra modalidad más de la presente invención, el polímero que eluye óxido nítrico puede ser un NONOato O-derivado. Esta clase de polímero con frecuencia necesita de una reacción enzimática para liberar el óxido nítrico.

10 Otra manera de describir los polímero que pueden ser adecuados como el polímero que eluye óxido nítrico, es diciendo que son polímeros que comprenden grupos amina secundaria (=N-H), tales como L-PEI, o que tienen una amina secundaria (=N-H) como una porción dependiente, tal como aminocelulosa.

15 En una modalidad de la invención de acuerdo con la figura 1, el dispositivo tiene la forma de un condón/funda 10, 12 de látex o de hule; estando cubierto dicho condón/funda en su interior con nanofilamentos de cualquiera de los polímeros que eluyen NO de acuerdo con lo anterior, tales como polialquileniminas, tal como L-PEI (polietilenimina lineal) y B-PEI (polietilenimina ramificada), polímeros que tienen la ventaja de ser biocompatibles después de la liberación del óxido de nitrógeno.

En otra modalidad de la presente invención el condón/funda está cubierto en su interior con nanofilamentos de L-PEI.

20 Este condón/funda puede tener cualquier tamaño adecuado, tal como un tamaño adecuado para enrollar dicho condón/funda sobre el dedo del pie o el dedo de la mano, en el que esté localizada la uña del pie o del dedo que se va a tratar. Estos tamaños, por ejemplo, pueden variar desde condones/fundas de tamaño pequeño, mediano y grande, para un dedo meñique, un dedo anular, un dedo medio, un dedo índice o un pulgar; o condones/fundas de tamaño pequeño, mediano y grande, para un meñique de pie, los tres dedos medios o el dedo gordo del pie. El condón/funda de acuerdo con la invención puede incluso tener un tamaño adecuado para cubrir un pie, tal como una media 30, de acuerdo con la figura 3, o un condón/funda para pie, u otra parte específica del cuerpo, para estar en posibilidad de tratar la dermatomycosis en áreas mayores. De acuerdo con una modalidad, los condones/fundas están revestidos con nanofibras que eluyen NO. De acuerdo con otra modalidad, los condones/fundas están hechos de nanofilamentos o consisten de ellos, por ejemplo, hechos mediante electrohilatura o hilatura en chorro de gas. Otros métodos de fabricación, tales como hilatura húmeda, hilatura en seco, hilatura en fusión, hilatura en gel, también están dentro del alcance de la presente invención. De acuerdo con otra modalidad, los condones/fundas comprenden microesferas que eluyen NO durante el uso. De preferencia las tres modalidades mencionadas antes emplean material L-PEI cargado con NO. La activación de la liberación del NO se puede efectuar, por ejemplo, mediante el sudor del pie, mediante agua rociada sobre los condones/fundas inmediatamente antes del uso, o mediante una bolsa de agua, configurada para liberar agua al activarla, por ejemplo, presionando la bolsa para reventarla (ver más adelante).

30 Cuando el condón/funda que eluye NO, de acuerdo con ciertas modalidades de la presente invención, es tratado con humedad o queda en contacto con ella, en forma de sudor secretado, el condón/funda que eluye NO comienza a liberar NO al área que se va a tratar. Alternativamente, se humedece o humecta el dispositivo inmediatamente antes de la aplicación o del uso, para controlar o activar la liberación de NO.

45 En otra modalidad de la presente invención, un condón/funda está cubierto en el interior con nanopartículas o microesferas que eluyen NO. Estas nanopartículas o microesferas pueden estar formadas de los polímeros que eluyen NO comprendidos en la presente invención. También pueden estar encapsuladas en cualquier material adecuado, tal como polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteínas, gelatina, polímeros biodegradables, algodón y látex, o cualquier combinación de ellos. Cuando las nanopartículas o microesferas de acuerdo con esta modalidad, entran en contacto con la humedad secretada, en forma de sudor, en el interior del condón/funda, comienzan a eluir el NO sobre el área que se va a tratar.

50 En el contexto de la presente invención, se pretende que se interprete el término “encapsulación” como la fijación del polímero que eluye óxido nítrico en una matriz tridimensional, tal como una espuma, una película, una esterilla no tejida de nanofibras o de fibras, u otros materiales que tengan capacidad para fijar el polímero que eluye NO, o encerrar el polímero que eluye óxido nítrico en cualquier material adecuado.

55 En otra modalidad más de la presente invención, el condón/funda contiene una bolsa donadora de protones, pequeña, o una esponja pequeña donadora de protones, sellada. Esta bolsa donadora de protones o esponja donadora de protones sellada es usada para activar la elución de NO desde las nanopartículas o microesferas que eluyen NO. Esta bolsa donadora de protones o esponja donadora de protones puede estar localizada en la punta del condón/funda, de acuerdo con la invención. Las personas que no sudan fácilmente pueden ser auxiliadas mediante el uso de esta modalidad.

60 En otra modalidad de la presente invención se provee un polímero que eluye óxido nítrico y/o se combina con un donador de protones microencapsulado (que será descrito posteriormente aquí con mayor detalle), tal como agua o un líquido que contenga agua.

ES 2 314 882 T3

Por ejemplo, esto se puede efectuar fabricando primero las microcápsulas que contienen el donador de protones, tal como agua o un líquido que contenga agua, en una forma de acuerdo con el estado de la técnica. Estas microcápsulas son aplicadas entonces sobre el polímero que eluye NO. La aplicación de las microcápsulas sobre el polímero que eluye NO, por ejemplo, puede efectuarse mediante pegamento, tal como con pegamento dispuesto en un patrón, o en lugar de ello, hilando el polímero que eluye NO sobre dichas microcápsulas. De esta manera se fabrica un dispositivo o un sistema que comprende un polímero que eluye NO y agua microencapsulada o un líquido que contiene agua, microencapsulado. Cuando se aplica el dispositivo o el sistema sobre el área de aplicación localizada, el dispositivo o el sistema se comprime o se aprieta. Dicha compresión o apriete da por resultado que se rompan las microcápsulas. De esa manera el polímero que eluye NO queda expuesto al agua o al líquido que contiene agua, y se inicia la elución del NO desde el polímero que eluye NO, sobre el área de aplicación localizada. En otras modalidades de la presente invención, se libera el líquido que está dentro de las microcápsulas calentando o sometiendo a esfuerzo cortante las microcápsulas, hasta que las microcápsulas se rompan.

En otra modalidad adicional, las microcápsulas son formadas a una película, cinta o funda. Posteriormente se engoma una película, una cinta o una funda, de un polímero que eluye NO, sobre la película, la cinta o la funda de microcápsulas. De preferencia, la película, la cinta o la funda del polímero que eluye NO se pegan sobre la película, la cinta o la funda de las microcápsulas, en una forma de patrón. El patrón obtenido incluye espacios en los que no hay pegamento; y en esos espacios el donador de protones será transportado al polímero que eluye NO, una vez que se rompan las microcápsulas por compresión o por expresión. Cuando el donador de protones entra en contacto con el polímero que eluye NO, se inicia la elución del NO. De esa manera se puede aplicar la combinación de película, cinta o funda de microcápsulas y el polímero que eluye NO, sobre un área de aplicación localizada. Posteriormente se comprime o aprieta la combinación, lo que da por resultado que el área de aplicación localizada quede expuesta al NO.

En otra modalidad más, se hila el polímero que eluye NO directamente sobre la película, la cinta o la funda de microcápsulas, que contienen el donador de protones. La combinación de la película, la cinta o la funda de microcápsulas, y el polímero hilado que eluye NO, se puede aplicar sobre un área de aplicación localizada. Posteriormente se comprime o se aprieta la combinación, lo que da por resultado que el área de aplicación localizada quede expuesta al NO.

En otra modalidad adicional de la presente invención, se provee el dispositivo o sistema con un indicador de activación. El indicador de activación indica cuando las microcápsulas se rompen satisfactoriamente; por lo tanto, cuando el polímero que eluye NO es sometido a suficiente donador de protones para eluir una cantidad eficiente de NO. Este indicador de activación puede ser obtenido, por ejemplo, coloreando el donador de protones que está atrapado dentro de las microcápsulas. Cuando se rompen las microcápsulas, el donador de protones coloreado escapa de las microcápsulas y el color es visualizado mientras humecta eficientemente el polímero que eluye NO. Otra manera de obtener un indicador de activación es seleccionar la fabricación de las microcápsulas en un material, o seleccionar un espesor de pared de las microcápsulas, que creen un sonido cuando se rompan las microcápsulas. También es posible mezclar un aroma en el donador de protones contenido en las microcápsulas. Esto da por resultado que el usuario del dispositivo o sistema perciba el aroma cuando el donador de protones escapa de las microcápsulas después que se rompen éstas.

En otra modalidad se puede incorporar en el dispositivo una sustancia que cambia de color cuando entra en contacto con el agua. Así, cuando las cápsulas de agua o la bolsa de agua se rompen, el material cambia de color, indicando de esa manera que el material está activado.

En la presente invención, el dispositivo o sistema únicamente permite la elución de NO en una dirección. En esta clase de modalidad, un lado del dispositivo de acuerdo con la invención tiene baja permeabilidad al óxido nítrico, o carece sustancialmente de permeabilidad al óxido nítrico. Esto se puede lograr aplicando un material a un lado del dispositivo de acuerdo con la invención, que no es permeable al NO. Se pueden seleccionar esos materiales del grupo que comprende plásticos comunes, tales como fluoropolímeros, polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteína, gelatina, polímeros biodegradables, algodón y látex, o cualesquiera combinaciones de ellos. Esta modalidad también es fácil de fabricar, ya que el polímero que eluye NO, por ejemplo, L-PEI (o el polímero que eluye óxido nítrico y el material portador, que se explicará con mayor detalle más adelante), puede ser electrohilado o hilado en chorro de gas sobre la superficie del dispositivo de acuerdo con la invención, por ejemplo, los plásticos mencionados, el látex o el algodón.

En otra modalidad adicional, el dispositivo está provisto de una membrana que es permeable al óxido nítrico, en un primer lado del dispositivo; y otra membrana, que tiene baja permeabilidad al óxido nítrico, o que carece sustancialmente de permeabilidad al óxido nítrico, en un segundo lado del dispositivo. Esta modalidad provee la posibilidad de dirigir la elución al primer lado del dispositivo; mientras que se evita sustancialmente la elución de óxido nítrico desde el segundo lado. De esa manera una mayor cantidad de óxido nítrico llegará al área de destino, que se va a tratar.

La activación del polímero que eluye óxido nítrico se puede lograr poniendo en contacto el polímero con un donador de protones adecuado (como los mencionados más arriba). En una modalidad se puede seleccionar el donador

ES 2 314 882 T3

de protones del grupo que comprende agua, fluidos del cuerpo (sangre, linfa, bilis, etc.), alcoholes (metanol, etanol, propanoles, butanoles, pentanoles, hexanoles, fenoles, naftoles, polioles, etc.); reguladores ácidos acuosos (fosfatos, succinatos, carbonatos, acetatos, formiatos, propionatos, butiratos, ácidos grasos, aminoácidos, etc.), o cualesquiera combinaciones de ellos.

5 Al añadir un agente tensioactivo al donador de protones se puede facilitar la humectación del dispositivo. El agente tensioactivo baja la tensión superficial y el fluido activador es transportado fácilmente a través de todo el dispositivo.

10 En otra modalidad más se puede fabricar el dispositivo en la forma de una cinta o revestimiento de poliuretano o polietileno, de acuerdo con la figura 2. Esta cinta o revestimiento de poliuretano puede envolverse fácilmente alrededor del dedo del pie o del dedo de la mano, en el que está localizada la uña del pie o de la mano que se va a tratar. Por lo menos el lado que mira hacia el dedo del pie, o hacia la uña, puede estar cubierto con nanopartículas o microesferas que eluyen NO, o con nanofilamentos de L-PEI que eluyen NO. Cuando estas partículas o estos filamentos entran en contacto con la humedad, en forma de sudor, en el interior de la cinta o revestimiento, se inicia la elución del NO.

15 En otra modalidad del dispositivo de acuerdo con la presente invención, éste tiene la forma de un parche/almohadilla, y dicho parche/almohadilla es adecuado para ser aplicado entre los dedos de los pies o los dedos de las manos, y sobre otras áreas que son difíciles de alcanzar.

20 Ciertas modalidades de la invención implementan directamente el tratamiento liberando el NO a la uña del dedo del pie o del dedo de la mano. El NO se difunde a través de la uña y se efectúa el tratamiento incluso debajo de la uña. Convencionalmente, si está presente una infección u onicomicosis o dermatomicosis, debajo de dicha uña, se elimina quirúrgicamente la uña y luego se inicia el tratamiento terapéutico. Por consiguiente, estas modalidades ahorran al paciente gran cantidad de dolor y otras complicaciones que pueden ocurrir durante esas operaciones de eliminación de uña, y después de ellas.

25 Por supuesto, en otras modalidades de la invención el parche/almohadilla o la cinta/revestimiento pueden estar fabricados de cualquier otro material adecuado, tal como: polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteínas, gelatina, polímeros biodegradables, algodón y látex, o cualquier combinación de ellos. Se puede integrar el polímero que eluye NO en cualquiera de estos materiales, en todas las modalidades de la presente invención, o se puede hilar junto con dichos materiales, o se puede hilar encima de cualquiera de esos materiales.

30 En otra modalidad se pueden integrar estas nanopartículas o estas microesferas en una película soluble que se desintegre en el interior del condón/funda o en la cinta/revestimiento, a fin de eluir el NO en el área de interés, cuando la película soluble entre en contacto con la humedad, en forma de sudor, o procedente de la bolsa de agua o de la esponja con agua sellada, sobre el área que se va a tratar.

35 Cuando se coloca el dispositivo sobre el área que se va a tratar, provee prevención y tratamiento de infecciones provocadas por dermatofitos, hongos de levadura y hongos de moho, tales como onicomicosis y dermatofitosis.

40 En otra modalidad de la presente invención el dispositivo únicamente permite la elución del NO en una dirección. En esta clase de modalidad, un lado del condón/funda o de la cinta/revestimiento es no permeable al NO. Esto se puede lograr aplicando un material en un lado del condón/funda o de la cinta/revestimiento, que no sea permeable al NO. Se pueden seleccionar dichos materiales del grupo que comprende: plásticos comunes, tales como polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteínas, gelatina, polímeros biodegradables, algodón y látex, o cualquier combinación de ellos. Esta modalidad también es fácil de fabricar, ya que el polímero que eluye NO, por ejemplo, las nanofibras de L-PEI, pueden ser electrohiladas o hiladas en chorro de gas sobre la superficie de un condón/funda, por ejemplo, de los plásticos mencionados, el látex o el algodón. También están dentro del alcance de la presente invención otros métodos de fabricación, tales como hilatura húmeda, hilatura en seco, hilatura en fusión e hilatura en gel. En el caso de un condón, se puede enrollar, o se puede voltear una funda hacia fuera después de la fabricación para proteger el polímero que eluye NO durante el empaque, el transporte, y antes del uso, de las influencias externas que son, por ejemplo, mecánicas (abrasión del polímero), químicas (desactivación por humedad del dispositivo antes del uso), etc.

45 En otra modalidad más de la presente invención, el dispositivo que eluye NO está actuando como un potenciador para parches que eluyen fármacos, por ejemplo, productos farmacéuticos, vitaminas, nicotina, nitroglicerina, etc. Esta modalidad presenta un dispositivo que tiene la ventaja de combinar dos tratamientos terapéuticos, de valor significativo, en un solo tratamiento. Por consiguiente, se puede obtener un efecto sinérgico mediante dichos dispositivos cuando se eluye el NO desde el dispositivo. El NO tiene un efecto vasodilatador sobre la región en la que actúa el dispositivo que tiene el compuesto en combinación. El tejido vasodilatado es más susceptible a ciertas medicaciones y, por lo tanto, es tratado más fácilmente mediante las preparaciones médicas, y además, el NO tiene adicionalmente a ellas, un efecto antiinflamatorio, antibacteriano, etc. Por consiguiente, se provee un tratamiento inesperado, sorprendentemente efectivo.

ES 2 314 882 T3

En otra modalidad adicional se puede incorporar en espuma el polímero que eluye óxido nítrico, tal como un polvo, nanopartículas o microesferas. La espuma puede tener una estructura de celdas abiertas, lo que facilita el transporte del donador de protones al polímero que eluye el óxido nítrico. La espuma puede ser cualquier polímero adecuado, tal como poliuretano, poliestireno, poliéster, cloruro de polivinilo, poliolefinas o látex.

5 En otra modalidad, el dispositivo está en forma de una crema, un gel, o una combinación de ambos. Puesto que el polímero que eluye el óxido nítrico es activado mediante los donadores de protones, el polímero que eluye el óxido nítrico tiene que estar separado del donador de protones hasta que se desee que se inicie la elución del óxido nítrico; es decir, el uso del dispositivo. Una manera de lograr esto es tener una jeringa con dos recipientes separados. En un
10 recipiente se tendrá un gel a base de donador de protones, y en el otro, un gel a base de un no donador de protones, que comprende el polímero que eluye el óxido nítrico. Cuando se usa el dispositivo, se exprimen los dos geles desde la jeringa y se mezclan entre sí; el donador de protones en el primer gel entra en contacto con el polímero que eluye óxido nítrico en el segundo gel, y se inicia la elución del óxido nítrico. Se puede iniciar entonces la elución del NO aplicando un parche empapado en agua sobre el gel o la espuma. Esta modalidad tiene la ventaja de ser capaz de
15 penetrar en las bolsas y esquinas de la piel, para elución más cercana del NO al área que se va a tratar.

El dispositivo eluye el óxido nítrico (NO) del polímero eluidor, en una dosis terapéutica, tal como entre 0.001 y 5000 ppm, por ejemplo, de 0.01 a 3000 ppm, por ejemplo, de 0.1 a 1000 ppm, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
10 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 ppm. La concentración puede variar ampliamente, dependiendo de donde se mida la concentración. Si se mide la concentración cerca del polímero real que eluye el NO, la concentración puede llegar hasta miles de ppm; mientras que la concentración dentro del tejido, en este caso, frecuentemente es considerablemente menor, tal como entre 1 y
25 1000 ppm.

En las modalidades de la presente invención puede ser adecuado controlar o regular el espacio de tiempo de liberación del NO desde el dispositivo de acuerdo con la invención. Esto se puede lograr integrando otros polímeros o materiales en el dispositivo. Estos polímeros o materiales pueden ser seleccionados de cualquier material o polímero
30 adecuado, tal como polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteínas, gelatina, polímeros biodegradables, algodón y látex, o cualquier combinación de ellos.

35 Tres factores importantes para controlar y regular la elución del óxido nítrico desde un polímero que eluye óxido nítrico, son qué tan rápido entra en contacto el donador de protones con el polímero que libera el óxido nítrico; tal como un grupo diolato de diazolio; la acidez del ambiente que rodea el polímero que eluye el óxido nítrico, y la temperatura del ambiente que rodea el polímero que libera óxido nítrico (una temperatura más alta promueve la elución del óxido nítrico).
40

En una modalidad de la presente invención se mezcla un polímero que eluye óxido nítrico, tal como L-PEI-NO, con un polímero portador, para disminuir o prolongar la elución del óxido nítrico. También, en otra modalidad, se puede mezclar el polímero que eluye óxido nítrico con más de un polímero portador, de manera que se pueda controlar a voluntad la elución o liberación, para ajustarla a necesidades específicas. Dicha necesidad, por ejemplo, puede ser
45 una elución lenta durante un primer periodo de tiempo, cuando el polímero que eluye óxido nítrico es hidrófobo, y una elución más rápida durante un segundo periodo de tiempo, cuando el ambiente del polímero que eluye óxido nítrico se ha alterado para hacerlo más hidrófilo. Esto se puede obtener, por ejemplo, utilizando polímeros biodegradables, de manera que se obtenga una elución lenta durante un primer periodo de tiempo, después del cual, cuando se ha disuelto el polímero hidrófobo, el polímero hidrófilo provea una mayor elución del óxido nítrico. De esa manera, un polímero portador más hidrófobo dará una elución menor de óxido nítrico, puesto que el donador de protones, activador, tal como agua o un fluido del cuerpo, penetrará más lentamente en el polímero portador. Por otra parte, un polímero hidrófilo actúa de manera opuesta. Un ejemplo de un polímero hidrófilo es el óxido de polietileno, y un ejemplo de un polímero hidrófobo es el poliestireno. Estos polímeros pueden ser mezclados con el polímero que eluye óxido nítrico, y luego pueden electrohilarse a fibras adecuadas. La persona con experiencia en la materia sabe cuales otros polímeros
50 pueden ser usados para propósitos similares.
55

En una modalidad, este polímero portador está sustituido por otro material con propiedades hidrófobas o hidrófilas. Por lo tanto, el término "material portador", en el presente contexto, debe ser interpretado incluyendo los polímeros portadores y otros materiales que tengan propiedades hidrófilas o hidrófobas.
60

En otra modalidad de la presente invención, la elución del óxido nítrico desde un polímero que eluye óxido nítrico, tal como L-PEI-NO, es influenciada por la presencia de protones. Esto significa que un ambiente más ácido provee una elución más rápida del óxido nítrico. Al activar el polímero que eluye óxido nítrico, o una mezcla de polímero que eluye óxido nítrico y un material portador, con un fluido ácido, tal como una solución de ácido ascórbico, se puede
65 acelerar la elución del óxido nítrico. Los polímeros portadores y los materiales portadores mencionados en lo que antecede pueden afectar otras características diferentes a la regulación de la elución del óxido nítrico. Un ejemplo de tales características es la resistencia mecánica.

ES 2 314 882 T3

Con respecto a los polímeros portadores o los materiales portadores, el polímero que eluye NO puede ser integrado en cualquiera de esos materiales, hilarse conjuntamente con cualquiera de esos materiales o hilarse encima de cualquiera de esos materiales, en todas las modalidades de la presente invención. La hilatura incluye: electrohilatura, hilatura en aire, hilatura húmeda, hilatura en seco, hilatura en fusión e hilatura en gel. De esta manera se pueden fabricar fibras de una mezcla de polímeros, que comprende un polímero que eluye óxido nítrico y un polímero portador, o un material portador, con características predefinidas de elución de óxido nítrico. Estas características pueden diseñarse a la medida para diferentes perfiles de elución, en diferentes aplicaciones.

Los polímeros que eluyen NO, presentes en los dispositivos, pueden ser combinados con plata, por ejemplo, plata hidroactivada. La integración de plata en los dispositivos da una potencia extra en el proceso de cicatrización. De preferencia la plata puede ser liberada de los dispositivos en la forma de iones plata. La integración de la plata en el dispositivo puede presentar varias ventajas. Un ejemplo de dicha ventaja es que la plata puede mantener al propio dispositivo libre de bacterias o de virus; mientras que el polímero que eluye óxido nítrico eluye la dosis terapéutica de óxido nítrico hacia el sitio de aplicación localizada.

El polímero que eluye óxido nítrico puede comprender una amina secundaria, ya sea en el esqueleto o como dependencia, tal como se describió previamente. Esto constituye un buen polímero que eluye óxido nítrico. La amina secundaria debe tener una carga negativa fuerte para facilitar la carga con el óxido nítrico. Si hay un ligando cerca de la amina secundaria, tal como en un átomo vecino al átomo de nitrógeno, tal como un átomo de carbono, con mayor electronegatividad que el nitrógeno (N), es muy difícil cargar el polímero con el óxido nítrico. Por otra parte, si hay un ligando electropositivo cercano a la amina secundaria, tal como en un átomo vecino al átomo de nitrógeno, por ejemplo, como un átomo de carbono, aumentará la electronegatividad de la amina y, de esa manera, aumentará la posibilidad de cargar el polímero de elución del óxido nítrico, con óxido nítrico.

En una modalidad de la presente invención se puede estabilizar el polímero de óxido nítrico con una sal. Puesto que el grupo que eluye el óxido nítrico, tal como un grupo diolato de diazenio, usualmente es negativo, se puede usar un ion contrario, positivo, tal como un catión, para estabilizar el grupo que eluye óxido nítrico. Se puede seleccionar este catión, por ejemplo, del grupo que comprende cualquier catión del grupo 1 o del grupo 2 de la Tabla Periódica, tal como Na^+ , K^+ , Li^+ , Be^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} y/o Sr^{2+} . Diferentes sales del mismo polímero que eluye óxido nítrico tendrán diferentes propiedades. De esa manera, se puede seleccionar una sal (o catión) adecuada, para diferentes propósitos. Los ejemplos de polímeros estabilizados catiónicos son L-PEI-NO-Na, es decir, el diolato de L-PEI-diazenio estabilizado con sodio, y L-PEI-NO-Ca, es decir, el diolato de L-PEI-diazenio estabilizado con calcio.

Otra modalidad de la presente invención comprende mezclar el polímero que eluye óxido nítrico, o una mezcla del polímero que eluye óxido nítrico y un material portador, con un agente absorbente. Esta modalidad provee la ventaja de una elución acelerada de óxido nítrico puesto que el polímero, o la mezcla de polímeros, por medio del agente absorbente, puede absorber más rápidamente el fluido activador, tal como agua o un fluido del cuerpo. En un ejemplo, se mezcla 80 por ciento (en peso/peso) de agente absorbente con el polímero que eluye óxido nítrico, o con la mezcla de polímero que eluye óxido nítrico y material portador, y en otra modalidad, se mezcla de 10 a 50 por ciento (en peso/peso) de agente absorbente con el polímero que eluye óxido nítrico, o una mezcla de polímero que eluye óxido nítrico y material portador.

Puesto que la elución de óxido nítrico se activa mediante un donador de protones, tal como agua, puede ser ventajoso mantener el polímero que eluye óxido nítrico, o la mezcla de polímero que eluye óxido nítrico y material portador, en contacto con el donador de protones. Si una indicación requiere una elución de óxido nítrico durante un periodo de tiempo prolongado, es ventajoso un sistema que presente la posibilidad de mantener en contacto el donador de protones con el polímero que eluye óxido nítrico, o con una mezcla de polímero que eluye óxido nítrico y material portador. Por lo tanto, en otra modalidad adicional de la presente invención, la elución del óxido nítrico puede regularse añadiendo un agente absorbente. El agente absorbente absorbe el donador de protones, tal como agua, y mantiene el donador de protones en contacto íntimo con el polímero que eluye óxido nítrico durante periodos prolongados de tiempo. Se puede seleccionar el agente absorbente del grupo que comprende poliácridatos, óxido de polietileno, carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina, algodón y almidón. También se puede usar este agente absorbente como un agente de carga. En este caso, el agente de carga puede impartir una textura deseada al polímero que eluye óxido nítrico o a la mezcla de polímero que eluye óxido nítrico y el material portador.

Se puede fabricar el dispositivo, por ejemplo, electrohilando L-PEI u otros polímeros que comprendan L-PEI, o que están dispuestos en combinación con L-PEI. El L-PEI es el cargado a un voltaje característico, y libera un chorro fino de L-PEI como un haz de fibras de polímero de LPEI. Este chorro de fibras de polímero puede ser dirigido a una superficie que se va a tratar. La superficie que se va a tratar puede ser, por ejemplo, cualquier material adecuado con respecto a un dispositivo. Las fibras electrohiladas de L-PEI se unen entonces al material y forman un revestimiento/capa de L-PEI sobre el dispositivo de acuerdo con la invención.

Por supuesto es posible electrohilar los demás polímeros que eluyen NO, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, sobre el dispositivo de acuerdo con la invención, al mismo tiempo que se permanece todavía dentro del alcance de la presente invención.

En una modalidad, los polímeros que eluyen NO, de acuerdo con la presente invención, son electrohilados de tal manera que se pueden obtener fibras puras de polímero que eluye NO.

ES 2 314 882 T3

También está dentro del alcance de la presente invención electrohilar un polímero que eluye NO junto con otro u otros polímeros adecuados.

5 También está dentro del alcance de la presente invención la hilatura en corriente de gas, la hilatura en aire, la hilatura húmeda, la hilatura en seco, la hilatura en fusión y la hilatura en gel del polímero que eluye NO, sobre el dispositivo.

10 El proceso de fabricación presenta las ventajas de una superficie grande de contacto de las fibras de polímero que eluye NO con el área que se va a trabar, el uso efectivo del polímero que eluye NO, y una manera de producir el dispositivo que tiene un costo razonable.

En lo que sigue se describen algunos usos potenciales de la presente invención:

15 El tratamiento de una infección, incluyendo onicomicosis y dermatofitosis por medio de un dispositivo que comprende un polímero que eluye óxido nítrico (NO), configurado para eluir una dosis terapéutica de óxido de nitrógeno (NO) cuando se usa para dicho tratamiento, que comprende exponer el sitio de tratamiento de la infección, en o sobre un cuerpo, a dicho óxido nítrico, cuando el polímero que se utiliza eluye el óxido de nitrógeno (NO), eluyendo una dosis terapéutica de óxido nítrico desde el polímero que eluye óxido nítrico, hacia el sitio de tratamiento.

20 El uso de acuerdo con lo anterior, en el que el sitio de la infección está en una extremidad del cuerpo, y en el que dicho método comprende aplicar un condón/funda, una media, un parche/almohadilla y una cinta/revestimiento a dicha extremidad, para dicha exposición.

25 Se puede implementar la invención de cualquier manera adecuada. Los elementos y los componentes de las modalidades de acuerdo con la invención pueden ser implantados física, funcional y lógicamente de cualquier forma adecuada. En realidad se puede implementar la funcionalidad en una sola unidad, en una pluralidad de unidades o como parte de otras unidades funcionales.

30 En las reivindicaciones, el término “comprende/que comprende” no excluye la presencia de otros elementos o pasos. Adicionalmente, aun cuando estén mencionados individualmente, se puede implementar una pluralidad de medios, elementos o pasos de método. Adicionalmente, si bien se pueden incluir aspectos individuales en diferentes reivindicaciones, es posible que éstos puedan ser combinados ventajosamente; y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que no sea factible ni ventajosa una combinación de aspectos. Adicionalmente, las referencias en singular no excluyen la pluralidad. Los términos “uno”, “una”, “primero”, “segundo”, etc., no son obstáculo para la pluralidad. Los signos de referencia en las reivindicaciones están dados como un ejemplo esclarecedor.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un dispositivo configurado para tratar terapéuticamente dermatomicosis incluyendo onicomycosis y/o dermatofitosis, **caracterizado** porque:

dicho dispositivo comprende un polímero que eluye óxido nítrico (NO) configurado para eluir una dosis terapéutica de óxido de nitrógeno (NO) cuando se usa para dicho tratamiento; y

10 donde el polímero que eluye óxido nítrico (NO) está integrado con un material portador, de manera que dicho material portador, en el uso, regule y controle la elución de la dosis terapéutica de óxido nítrico (NO);

15 donde dicho dispositivo está configurado para exponer un sitio de tratamiento de la infección, en o sobre un cuerpo, al óxido nítrico cuando el polímero en uso eluye óxido de nitrógeno (NO), y donde la elución de óxido nítrico (NO) desde el dispositivo en uso está dirigido sustancialmente hacia el sitio de aplicación directa para dicha exposición.

20 2. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende una primera membrana, que es permeable al óxido nítrico, en un primer lado del dispositivo; el primer lado en uso está orientado hacia el sitio de tratamiento, y una segunda membrana, que tiene baja permeabilidad o sustancialmente ninguna permeabilidad al óxido nítrico, en un segundo lado del dispositivo, que durante el uso está orientada alejada del sitio de tratamiento, de manera que se provea la dirección sustancial de óxido nítrico (NO) desde el dispositivo en uso mientras que se evita sustancialmente la elución de óxido nítrico desde el dispositivo en uso desde el segundo lado.

25 3. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque el polímero que eluye óxido nítrico (NO) comprende grupos diolato de diazenio, grupos S-nitrosilados y grupos O-nitrosilados o cualquier combinación de ellos.

30 4. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, **caracterizado** porque el polímero que eluye óxido nítrico (NO) es L-PEI (polietilenimina lineal), cargado con óxido nítrico (NO) a través de dichos grupos diolato de diazenio, grupos S-nitrosilados o grupos O-nitrosilados, o cualquier combinación de ellos, dispuestos para liberar el óxido nítrico (NO) en el sitio de aplicación localizado en o sobre un cuerpo para el tratamiento o la prevención de infecciones, incluyendo onicomycosis y dermatofitosis.

35 5. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque el polímero que eluye óxido nítrico se selecciona del grupo que comprende aminocelulosa, aminodextranos, quitosán, quitosán aminado, polietilenimina, PEI-celulosa, polipropilenimina, polibutilenimina, poliuretano, poli(espermato de butanodiol), poli(carbonato de imino), polipéptido, carboximetilcelulosa (CMC), poliestireno, poli(cloruro de vinilo) y polidimetilsiloxano, o cualquier combinación de ellos; y estos polímeros mencionados injertados en un esqueleto inerte, tal como un esqueleto de polisacárido o un esqueleto celulósico.

40 6. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque tiene una forma seleccionada del grupo que consiste en un condón/funda, una media, un parche/almohadilla y una cinta/revestimiento, adaptado para ser aplicado sobre o en el sitio de tratamiento de la infección en o sobre un cuerpo para el tratamiento de infecciones, incluyendo onicomycosis y dermatofitosis.

45 7. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 6, **caracterizado** porque el condón/funda, la media, el parche/almohadilla y la cinta/revestimiento están fabricados de: polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteína, gelatina, polímeros biodegradables, algodón, y látex, o cualquier combinación de ellos; y el condón/funda, la media, el parche/almohadilla o la cinta/revestimiento incluye el polímero que eluye óxido nítrico (NO) configurado para eluir, en uso, el óxido nítrico (NO) al sitio de tratamiento de la infección en o sobre un cuerpo para el tratamiento de dicha infección.

55 8. Dispositivo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque incluye una bolsa donadora de protones, una esponja sellada donadora de protones o microcápsulas donadoras de protones, configuradas para liberar desde ellas el donador de protones cuando se activa dicho dispositivo, y donde el polímero es activable para eluir el óxido nítrico (NO) por contacto con el donador de protones.

60 9. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho dispositivo es parcialmente desintegrable cuando se somete a un donador de protones.

65 10. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 8 o 9, **caracterizado** porque se selecciona el donador de protones del grupo que comprende agua, sangre, linfa, bilis, metanol, etanol, propanoles, butanoles, pentanoles, hexanoles, fenoles, naftoles, polioles, fosfatos, succinatos, carbonatos, acetatos, formiatos, propionatos, butiratos, ácidos grasos, aminoácidos, o cualquier combinación de ellos.

ES 2 314 882 T3

11. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizado** porque el donador de protones tiene añadido un agente tensoactivo; dicho agente tensoactivo en uso facilita la humectación del dispositivo.

5 12. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el polímero comprende plata, configurada para el tratamiento terapéutico del sitio de la infección en o sobre el cuerpo.

13. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque el polímero está comprendido en el dispositivo, en la forma de nanopartículas o de microesferas.

10 14. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 13, **caracterizado** porque las nanopartículas o las microesferas están integradas en un gel, una crema, una espuma o un hidrogel, o en combinaciones de ellos.

15 15. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 13 o 14, **caracterizado** porque las nanopartículas o las microesferas están integradas con, de preferencia encapsuladas en, un material seleccionado del grupo que comprende: polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxicanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteína, gelatina, polímeros biodegradables, algodón y látex, o cualquier combinación de ellos.

20 16. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque el material portador está seleccionado del grupo que comprende: polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetatos de polivinilo, ácidos polilácticos, almidón, celulosa, polihidroxicanoatos, poliésteres, policaprolactona, alcohol polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa (CMC), polímeros a base de proteína, gelatina, polímeros biodegradables, algodón y látex, o cualquier combinación de ellos.

25 17. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque comprende un agente absorbente, configurado para absorber un donador de protones y para mantener, de esa manera, el donador de protones en contacto íntimo con el polímero que eluye óxido nítrico, durante periodos de tiempo prolongados.

30 18. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 17, **caracterizado** porque el agente absorbente está seleccionado del grupo que comprende poliacrilatos, óxido de polietileno, carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina, algodón y almidón.

35 19. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque el polímero que eluye óxido nítrico está estabilizado por medio de un catión.

20. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 19, **caracterizado** porque el catión está seleccionado del grupo que comprende: Na^+ , K^+ , Li^+ , Be^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} y Sr^{2+} , o cualquier combinación de ellos.

40 21. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque el polímero que eluye óxido nítrico comprende una amina secundaria, en el esqueleto o como una dependencia.

22. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 21, **caracterizado** porque está localizado un ligando positivo cerca de la amina secundaria.

45 23. Dispositivo de conformidad con la reivindicación 21, **caracterizado** porque el ligando electropositivo está localizado en un átomo de carbono vecino al átomo de nitrógeno, en la amina secundaria, en el esqueleto.

50 24. Dispositivo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque dicho dispositivo está configurado para tratar terapéuticamente la onicomiosis o la dermatofitosis.

25. Un proceso de fabricación para un dispositivo configurado para tratar terapéuticamente dermatomiosis, incluyendo la onicomiosis y la dermatofitosis, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende

55 seleccionar un polímero que eluye óxido nítrico (NO), configurado para eluir una dosis terapéutica de óxido nítrico (NO) cuando se usa para dicho tratamiento terapéutico de infecciones:

seleccionar un material portador; dicho material portador está configurado para regular y controlar la elución de la dosis terapéutica de óxido nítrico (NO);

60 incorporar el polímero que eluye NO con el material portador, en un material que eluye óxido nítrico (NO), de manera que dicho material portador, durante el uso del dispositivo, regule y controle la elución de la dosis terapéutica de óxido nítrico (NO); y

65 desplegar el material que eluye óxido nítrico a una forma adecuada o como un revestimiento sobre un portador, para formar por lo menos parte de dicho dispositivo, de manera que esté configurado el dispositivo para exponer un sitio terapéutico de aplicación localizada, a dicho óxido nítrico, cuando el polímero que eluye NO, durante el uso, eluye óxido nítrico (NO); y

ES 2 314 882 T3

- aplicar un material que tiene baja permeabilidad o carece sustancialmente de permeabilidad al óxido nítrico (NO), en un lado del dispositivo que está destinado a ser orientado lejos del sitio de aplicación terapéutica localizada, de manera que la elución del óxido nítrico en uso esta dirigida sustancialmente hacia el sitio de aplicación terapéutica localizada.
- 5 26. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 25, **caracterizado** porque el despliegue comprende electrohilatura, hilatura en aire, hilatura en gas, hilatura húmeda, hilatura en seco, hilatura en fusión o hilatura en gel del polímero que eluye NO.
- 10 27. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 25 o 26, **caracterizado** porque la selección del polímero que eluye óxido nítrico (NO) comprende seleccionar una pluralidad de partículas poliméricas que eluyen óxido nítrico (NO), de preferencia nanofibras, nanopartículas o microesferas.
- 15 28. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 25 o 26, **caracterizado** porque la incorporación del polímero que eluye NO con el material portador comprende integrar el polímero que eluye NO en el material portador; hilar el polímero que eluye NO junto con el material portador, o hilar el polímero que eluye NO encima del material portador, a fin de predefinir las características de elución del óxido nítrico, en dicho dispositivo.
- 20 29. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 25, **caracterizado** porque comprende adicionalmente integrar plata en el dispositivo.
- 30 30. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 25, **caracterizado** porque comprende adicionalmente microencapsular un donador de protones en microcápsulas; y
- 25 aplicar las microcápsulas al material que eluye óxido nítrico (NO).
31. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 30, **caracterizado** porque la aplicación comprende pegar en un patrón o hilar el material que eluye NO sobre las microcápsulas.
- 30 32. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 31, **caracterizado** porque comprende formar las microcápsulas a una primera película, cinta o funda;
- formar una segunda película, cinta o funda del material que eluye NO; y
- 35 pegar la primera película, cinta o funda de microcápsulas, con la segunda película, cinta o funda de material que eluye NO.
33. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 32, **caracterizado** porque dicha acción de pegar comprende pegar en patrón, de manera que se obtenga un patrón que incluya espacios libres de pegamento.
- 40 34. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 30, **caracterizado** porque comprende formar las microcápsulas a una primera película, cinta o funda, e hilar directamente el material que eluye NO sobre la película, cinta o funda de microcápsulas, que contiene un donador de protones.
- 45 35. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 30, **caracterizado** porque comprende proveer un indicador de activación, configurado para indicar cuando se rompen las microcápsulas, de manera que el material que eluye NO sea sometido al donador de protones para eluir el NO desde él, regulado y/o controlado por el material portador.
- 50 36. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 35, **caracterizado** porque la acción de proveer un indicador de activación comprende proveer un agente colorante dentro de las microcápsulas.
- 55 37. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 35, **caracterizado** porque la acción de proveer un indicador de activación comprende seleccionar un material para las microcápsulas, o seleccionar un espesor de pared de las microcápsulas, que creen un sonido cuando se rompen las microcápsulas.
38. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 35, **caracterizado** porque la acción de proveer un indicador de activación comprende mezclar un material de aroma en las microcápsulas.
- 60 39. El proceso de fabricación de conformidad con la reivindicación 35, **caracterizado** porque la acción de proveer un indicador de activación comprende proveer una sustancia que cambie de color al entrar en contacto con el donador de protones.
- 65 40. El uso de un polímero que eluye óxido nítrico (NO) para la fabricación de un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para el tratamiento de dermatomicosis, incluyendo la onicomosis y la dermatofitosis, **caracterizado** porque se carga óxido nítrico en el dispositivo, de modo que el dispositivo eluya óxido nítrico (NO) desde el polímero de elución, en una dosis terapéutica, cuando se usa en un sitio de dermatomicosis sobre un cuerpo, hacia ese sitio.

ES 2 314 882 T3

41. El uso de conformidad con la reivindicación 40, **caracterizado** porque la dosis terapéutica está entre 0.001 y 5000 ppm, tal como de 0.01 a 3000 ppm, tal como de 0.1 a 1000 ppm, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 ppm.

42. Un polímero que eluye óxido nítrico (NO) para su uso en el tratamiento de dermatomicosis, incluyendo onicomicosis y dermatofitosis, **caracterizado** porque el óxido nítrico es cargado en un dispositivo de tal manera que dicho dispositivo eluya el óxido nítrico (NO) desde dicho polímero que eluye en una dosis terapéutica cuando se usa en un lugar de dermatomicosis sobre un cuerpo hacia dicho sitio.

43. El polímero de óxido nítrico (NO) según la reivindicación 42, **caracterizado** porque dicha dosis terapéutica está entre 0.001 y 5000 ppm, tal como 0.01 a 3000 ppm, tal como 0.1 a 1000 ppm, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 ppm.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

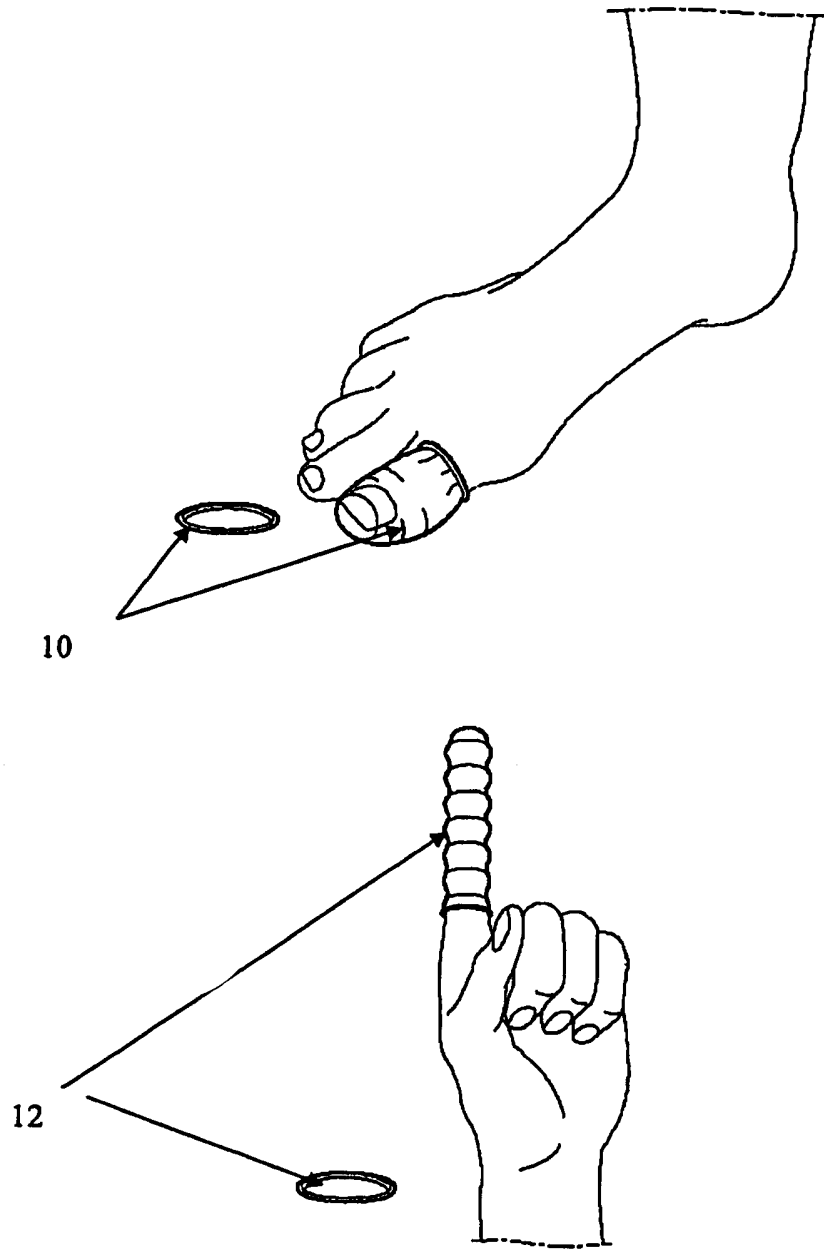


Fig. 1

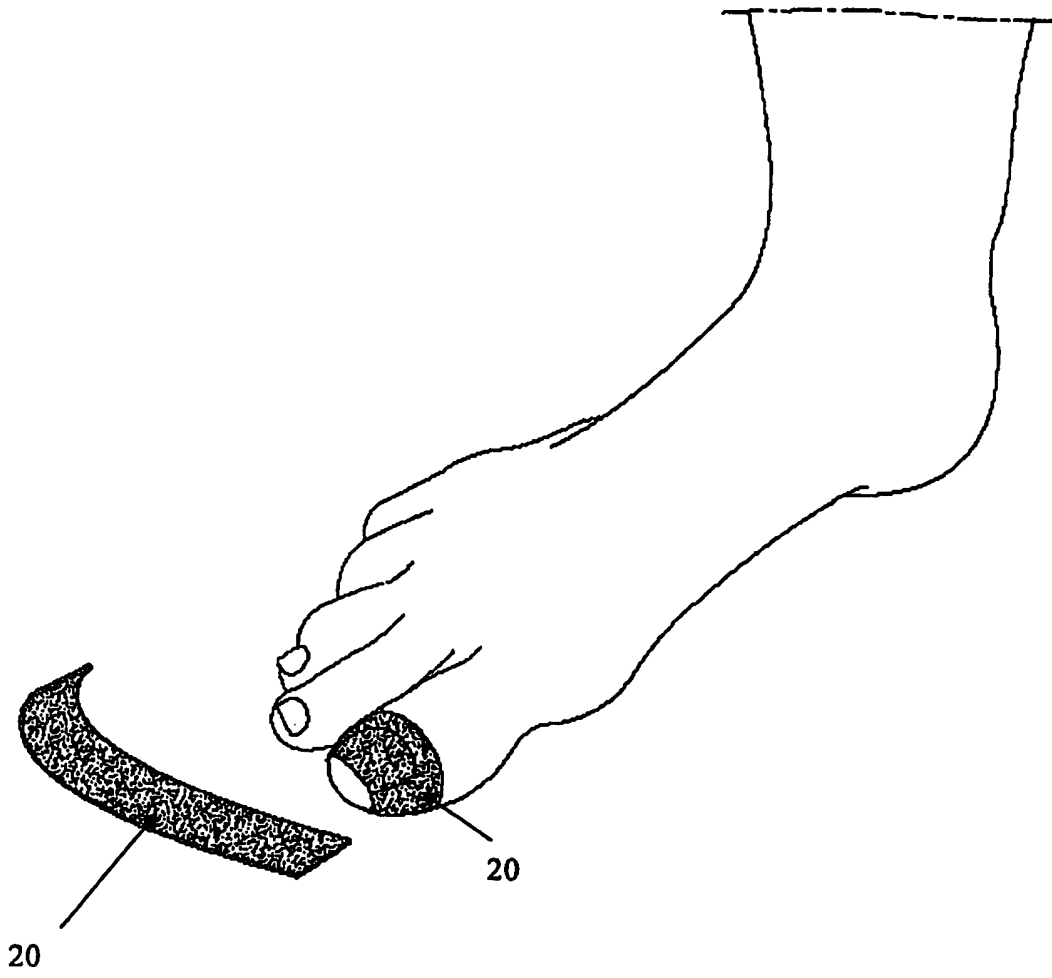


Fig. 2

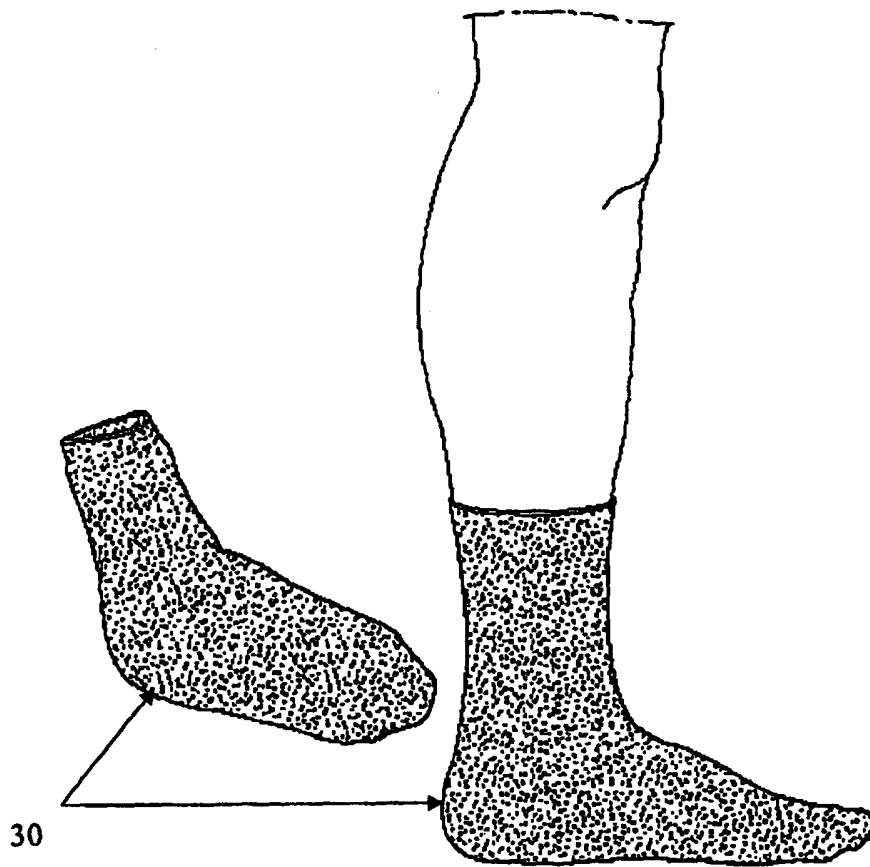


Fig. 3