

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 476**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2009** **PCT/US2009/003749**
87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010** **WO10151240**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2009** **E 09788823 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2445492**

54 Título: **Composición tópica que contiene ibuprofeno**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2017

73 Titular/es:

STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC
(100.0%)
58 Charles Street
Cambridge MA 02141, US

72 Inventor/es:

FOSSEL, ERIC THOR

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 607 476 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

Composición tópica que contiene ibuprofeno

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere generalmente al suministro transdérmico de composiciones.

5 ANTECEDENTES

El suministro local transdérmico de fármacos, si bien es deseable, está limitado por las tecnologías actuales. La Publicación Internacional n° WO 2010/151241 describe una composición de gel tópica para el suministro de un NSAID a la piel. La Publicación US n° 2007/0253911 describe una composición espumable que comprende un agente de hiperhidrosis para aplicar a la piel. Sin embargo, pocas entidades farmacéuticas han sido suministradas transdérmicamente con éxito en dosis efectivas. Por ejemplo, un número limitado de fármacos, como esteroides, nicotina, y nitroglicerina, que están sin carga y no forman enlaces de hidrógeno, ha sido correctamente suministrado por difusión pasiva, confiando en el gradiente de concentración entre el exterior y el interior de la piel para suministrar el fármaco de acuerdo con la primera ley de Fick de difusión. La cantidad de agente farmacéutico que puede ser suministrada a través de difusión simple es también limitada. Por ejemplo, una vez que la concentración dentro del estrato córneo se vuelve igual al exterior, el flujo de agente farmacéutico puede detenerse. Así, son necesarias las mejoras en el suministro transdérmico de composiciones, local o sistémicamente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere generalmente al suministro transdérmico de composiciones, local o sistémicamente, y en algunas realizaciones, al suministro transdérmico de composiciones en un entorno biofísico hostil. Los ejemplos incluyen ibuprofeno u otros agentes farmacéuticos. El objeto de la presente invención implica, en algunos casos, productos relacionados entre sí, soluciones alternativas a un problema particular, y/o una pluralidad de usos diferentes de uno o más sistemas y/o artículos.

La presente invención proporciona una composición para el suministro tópico a la piel de un sujeto, comprendiendo la composición:

- 25 un donante de óxido nítrico seleccionado de L-arginina o un derivado de la misma;
- un entorno biofísico hostil que comprende una sal iónica;
- un polímero de estabilización que comprende goma xantana;
- propilenglicol;
- un agente tensoactivo de polisorbato que comprende Polisorbato 20; e
- 30 ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

Se proporcionan las composiciones que tienen estabilidad a la temperatura relativamente alta. Por ejemplo, una composición de la presente invención incluye un polímero de estabilización que comprenden gomas xantana, propilenglicol, y un tensoactivo de polisorbato que comprende Polisorbato 20. Otros ejemplos de polímeros de estabilización incluyen KELTROL® BT y/o KELTROL® RD. Esta combinación de componentes para crear estabilidad a altas temperaturas es sorprendente, ya que las composiciones que involucran cualquiera dos de estos componentes (pero no el tercero) se encontró que carecen de dichas propiedades de estabilización a alta temperatura. No se sabe actualmente por qué esta combinación de componentes es muy efectiva a la hora de facilitar la estabilidad a la temperatura relativamente alta de las composiciones discutidas en este documento, ya que estos componentes no son conocidos por participar en las reacciones químicas significativas entre sí, y la estabilidad a alta temperatura se reduce considerablemente cuando uno de los componentes se retira. Además, no se sabe que el propilenglicol trabaje en composiciones farmacéuticas como un agente estabilizador.

Así, la presente invención se refiere a una composición para el suministro tópico a la piel de un sujeto. La composición incluye un donante de óxido nítrico, un entorno biofísico hostil, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

45 En otro conjunto de realizaciones, al menos aproximadamente 80% en peso de la composición comprende agua, al menos una sal de cloruro, un donante de óxido nítrico, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La composición, en otro conjunto de realizaciones, incluye agua, cloruro de sodio, un donante de óxido nítrico, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, cloruro de potasio, escualano, un polímero de estabilización, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La composición, en todavía otro conjunto de realizaciones, incluye cada uno de los siguientes compuestos en concentraciones de no más de $\pm 20\%$ de las concentraciones indicadas: agua a una concentración de aproximadamente 44,2% en peso, cloruro de sodio en una concentración de alrededor de 10% en peso, un donante de óxido nítrico a una concentración de alrededor de 7,5% en peso, estearato de glicerilo en una concentración de alrededor de 7% en peso, alcohol cetílico a una concentración de alrededor de 7% en peso, cloruro de potasio a una concentración de alrededor de 5,5% en peso, propilenglicol en una concentración de aproximadamente 5% en peso, escualano a una concentración de alrededor de 4% en peso, un agente tensoactivo de polisorbato a una concentración de alrededor del 2% en peso, y miristato de isopropilo en una concentración de aproximadamente 1% en peso, ácido oleico en una concentración de alrededor de 1% en peso, un polímero de estabilización en una concentración de alrededor de 0,8% en peso, ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno a una concentración de aproximadamente 5,0% de peso.

En otro conjunto de realizaciones, al menos aproximadamente 80% en peso de la composición comprende agua, al menos una sal de cloruro, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La presente invención se refiere al uso de una composición para el tratamiento de una enfermedad o condición como se discute aquí.

La presente invención también se refiere a un método para obtener una o más de las realizaciones descritas aquí. La presente invención también se refiere a un método para usar una o más de las realizaciones descritas aquí. La presente invención también se refiere a un método para promover una o más de las realizaciones descritas aquí.

Otras ventajas y características novedosas de la presente invención serán aparentes de la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones no limitantes de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere generalmente al suministro transdérmico de varias composiciones. El suministro transdérmico puede facilitarse mediante el uso de un entorno hostil biofísico. La invención proporciona una composición para el suministro tópico compuesto por ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno, un entorno biofísico hostil y un donante de óxido nítrico. La composición puede ser estabilizada mediante una combinación de un polímero de estabilización (que comprende goma xantana, y opcionalmente KELTROL® BT y/o KELTROL® RD), propilenglicol y un agente tensoactivo de polisorbato como Polisorbato 20, combinación la cual inesperadamente proporciona estabilidad de temperatura para la composición, por ejemplo, a temperaturas elevadas tal como al menos 40°C (al menos aproximadamente 104°F), en comparación con las composiciones que carecen de uno o varios de estos.

Un aspecto de la invención proporciona composiciones para el suministro tópico de sustancias como agentes farmacéuticos (por ejemplo, fármacos, compuestos biológicos, etc.). Los agentes farmacéuticos podrán aplicarse a la piel de un sujeto, por ejemplo, un ser humano, para ayudar en el tratamiento de afecciones o enfermedades médicas, y/o los síntomas asociados con los mismos. En algunas realizaciones, la invención proporciona el tratamiento de afecciones o enfermedades médicas y/o dolencias utilizando agentes farmacéuticos (por ejemplo, para tratar un sujeto diagnosticado con una afección o enfermedad médica, tal como se describe en este documento), y en algunos casos, la invención proporciona el suministro de una cantidad mínima de agentes farmacéuticos para proporcionar niveles eficaces de medicación a un área afectada tópicamente limitando los efectos secundarios. En algunos casos, la dosis efectiva del agente farmacéutico puede ser inferior a la dosis efectiva del agente farmacéutico cuando se toma oralmente.

Por ejemplo, en la presente invención, el agente farmacéutico es ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. Mientras que el ibuprofeno es un agente efectivo contra el dolor cuando se administra por vía oral, puede ser irritante para la mucosa del estómago, y normalmente se advirtió a personas con tendencia a desarrollar úlceras o tener una vía gastrointestinal superior irritada a evitar el uso de ibuprofeno. Así, en un conjunto de realizaciones, la presente invención permite la aplicación tópica de ibuprofeno para un sitio de inflamación o dolor, evitando el resto del cuerpo, especialmente el estómago. La composición puede incluir también un donante de óxido nítrico tal como L-arginina o un derivado de la misma, que puede ser útil, por ejemplo, para incrementar el flujo de sangre localizada en el sitio de suministro, que a su vez puede mejorar el suministro del agente farmacéutico, por ejemplo, local o sistémicamente. En algunos casos, la mejora puede ocurrir al mantener un gradiente de concentración adecuado en el sitio de suministro.

Además, en algunos casos, puede formularse la composición de tal manera que crea un entorno biofísico hostil a un agente farmacéutico (por ejemplo, ibuprofeno). En un entorno biofísico hostil, el entorno que rodea al agente farmacéutico puede ser tal que el agente farmacéutico está en un entorno desfavorable químicamente y/o energéticamente, relativo a la piel (por ejemplo, el potencial químico y/o la energía libre del agente farmacéutico dentro del entorno biofísico hostil es significativamente mayor que el potencial químico y/o la energía libre del agente farmacéutico dentro de la piel, favoreciendo de este modo energéticamente el transporte dentro de la piel), especialmente el estrato córneo.

Ejemplos de estas composiciones se discuten en la solicitud de patente internacional n° PCT/US2005/013228, presentada el 19 de abril de 2005, titulada "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment", por E. Fossel, publicada como WO 2005/102282 el 03 de noviembre de 2005. Otras técnicas para entornos biofísicos hostiles se examinan en detalle en el presente documento. Sin embargo, esas composiciones a menudo no son estables a temperaturas relativamente altas, por ejemplo, a temperaturas elevadas tal como al menos 40°C (al menos aproximadamente 104°F) durante periodos de tiempo de al menos aproximadamente 1 día. Así, se proporcionan aquí composiciones que tienen estabilidad a temperaturas relativamente altas. Una composición de la presente invención incluye además un polímero de estabilización que comprende goma xantana, propilenglicol y un agente tensoactivo de polisorbato que comprende Polisorbato 20. Otros ejemplos de polímeros de estabilización incluyen KELTROL® BT y KELTROL® RD. Ejemplos adicionales se describen en este documento.

Esa combinación de componentes para crear estabilidad a alta temperatura es sorprendente, ya que composiciones que involucran cualquiera de los dos de estos componentes (pero no el tercero) se encontró que carecen de tales propiedades de estabilización a altas temperaturas. Actualmente no se sabe por qué esta combinación de componentes es extraordinariamente eficaz para facilitar la estabilidad a temperaturas relativamente altas de las composiciones discutidas aquí, ya que no se conoce que estos componentes participan en cualquier reacción química significativa entre sí, y la estabilidad a alta temperatura se reduce mayormente cuando se elimina uno de los componentes. Además, no se sabe que el propilenglicol trabaje en composiciones farmacéuticas como un agente estabilizante.

Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, se puede determinar que una composición es aquella que tiene estabilidad a altas temperaturas al determinar si la composición presenta separación de fases durante un periodo relativamente largo de tiempo, por ejemplo, durante al menos una hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos un día, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente 4 semanas, etc. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición está expuesta a temperatura y presión ambiental durante al menos 1 hora y luego se analiza la composición para determinar si la composición presenta separación de fases o un cambio de fases. Un compuesto estable es aquel que no exhibe separación de fases, mientras que un compuesto inestable puede exhibir separación de fases. Dicha estabilidad puede ser útil, por ejemplo, para el almacenamiento de la composición, transporte de la composición, vida útil, o similar.

El agente farmacéutico (ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno) puede estar presente en cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, en algunos casos, el agente farmacéutico podrá estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 4%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 6%, al menos aproximadamente 7%, al menos aproximadamente 7,5%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 9%, o al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. Además, el agente farmacéutico puede presentarse en forma nativa y/o como una sal. Por ejemplo, el ibuprofeno puede utilizarse en su forma nativa, y/o como una o más sales de ibuprofeno, por ejemplo, la sal sódica de ibuprofeno, la sal de potasio de ibuprofeno, sal de lisina de ibuprofeno, la sal de arginina de ibuprofeno, etc. El ibuprofeno está fácilmente disponible en el mercado.

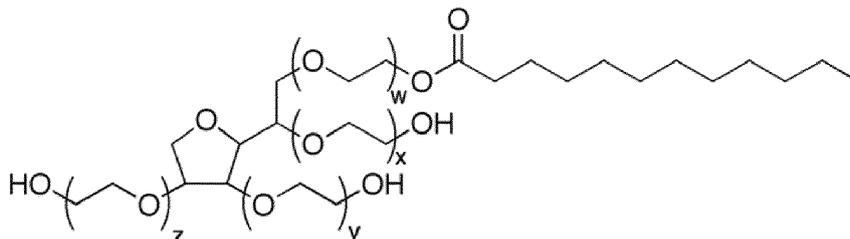
Como se utiliza en el presente, un "polímero de estabilización" es un polímero que comprende goma xantana, un derivado de goma xantana y/o un equivalente de goma xantana, por ejemplo, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD, KELZAN® XC, KELZAN® XCD, KELZAN® D, KELZAN® CC, XANTURAL® 180, XANTURAL® 75, o similares, todos los cuales pueden obtenerse comercialmente de diversos proveedores. En las composiciones de la presente invención, el polímero de estabilización comprende goma xantana. En algunas realizaciones, también son posibles combinaciones de estos y/o otros polímeros. En algunos casos, el polímero de estabilización es elegido para ser uno que al menos es considerado generalmente como seguro para su uso en seres humanos. Además, en ciertas realizaciones, el polímero de estabilización se produce sintéticamente, y/o uno que ha sido purificado en algún grado. El polímero de estabilización puede tener cualquier peso molecular adecuado, por ejemplo, al menos aproximadamente 1 millón, al menos aproximadamente 2 millones, al menos aproximadamente 5 millones, al menos aproximadamente 10 millones, al menos aproximadamente 25 millones o al menos aproximadamente 50 millones.

El polímero de estabilización puede estar presente en cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, el polímero de estabilización puede estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 0,1%, al menos aproximadamente 0,2%, al menos aproximadamente 0,3%, al menos aproximadamente 0,4%, al menos aproximadamente 0,5%, al menos aproximadamente 0,6%, al menos aproximadamente 0,7%, al menos aproximadamente 0,8%, al menos aproximadamente 0,9%, o al menos aproximadamente 1% en peso de la composición. En algunos casos, más de un polímero de estabilización puede estar presente, y cada polímero de estabilización puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Como un ejemplo comparativo, el polímero de estabilización se compone esencialmente de KELTROL® BT y/o KELTROL® RD. En algunos casos, el polímero de estabilización puede tener una proporción fija de KELTROL® BT y/o KELTROL® RD, por ejemplo, 1:1 o 3:5 en peso. En otro ejemplo comparativo, el KELTROL® BT pueden estar presente en una concentración de aproximadamente 0,3% en peso y el KELTROL® RD puede estar presente en una concentración de 0,5% en peso de la composición, o uno o ambos de estos pueden estar presentes en una de las otras concentraciones descritas anteriormente. También se contemplan combinaciones de estos y/u otros polímeros de estabilización en realizaciones de la invención, por ejemplo, KELTROL® BT y goma xantana,

KELTROL® RD y goma xantana, etc. En algunos casos, los agentes de espesamiento pueden utilizarse junto con un polímero de estabilización. Muchos agentes de espesamiento pueden obtenerse comercialmente. Agentes de espesamiento incluyen aquellos utilizados en la industria de alimentos, o son agentes GRAS (generalmente considerados como seguros), por ejemplo, alginina, goma guar, goma de algarroba, colágeno, clara de huevo, furcellarano, gelatina, agar, y/o carragenina, así como combinaciones de estos y/u otros polímeros de estabilización. Por lo tanto debe apreciarse que, en la presente memoria descriptiva, referencias a polímeros de estabilización, en otras realizaciones, deben entenderse que también incluyen agentes de espesamiento en conjunto con polímeros de estabilización.

Propilenglicol puede obtenerse comercialmente y puede estar presente como cualquier estereoisómero o mezcla racémica de isómeros. También puede estar presente en cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, propilenglicol puede estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 4%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 6%, al menos aproximadamente 7%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 9%, o al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. En algunos casos, pueden utilizarse otros glicoles junto con propilenglicol, tal como butilenglicol. En consecuencia, por lo tanto debe ser apreciado que, en la presente memoria descriptiva, referencias a propilenglicol, en otras realizaciones, deben entenderse también que incluyen otros glicoles junto con propilenglicol.

Además, un agente tensoactivo de polisorbato puede estar presente en cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, el agente tensoactivo de polisorbato podrá estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 4%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 6%, al menos aproximadamente 7%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 9%, o al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. Un "agente tensoactivo de polisorbato", en este documento, es un agente tensoactivo que comprende un polisorbato. Por ejemplo, el agente tensoactivo puede constar de monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoesterato de sorbitán, monooleato de sorbitán u otra sal de sorbitán. En algunos casos, el agente tensoactivo de polisorbato tiene una fórmula molecular:



en la que w , x , y , y z son cualquier número entero positivo adecuado. w , x , y , y z también puede ser cada uno independientemente el mismo o diferente. En las composiciones de la invención, $w + x + y + z$ es 20 (por ejemplo, como en el Polisorbato 20). En algunos casos, pueden utilizarse otros azúcares poliméricos junto con Polisorbato 20. Por lo tanto, debe apreciarse que, en la presente memoria descriptiva, referencias a un agente tensoactivo de polisorbato son a modo de ejemplo, y en otras realizaciones, debe entenderse que las referencias a un agente tensoactivo de polisorbato pueden incluir otros azúcares poliméricos junto con un agente tensoactivo de polisorbato.

En algunos casos, la composición puede tener una proporción fija del polímero de estabilización a propilenglicol al agente tensoactivo de polisorbato. Por ejemplo, la proporción de estos puede ser de aproximadamente 1:1:1, aproximadamente 1:6:3, aproximadamente 1:6:2, aproximadamente 1:7:2, aproximadamente 1:7:3, aproximadamente 1,5:1:1, aproximadamente 1,5:6:3, aproximadamente 1,5:6:4, aproximadamente 1:6:2,5, aproximadamente 1:6,25:2,5, aproximadamente 1:6,25:2,5, etc. Como se mencionó anteriormente, tales proporciones pueden ser útiles, en ciertas realizaciones de la invención, para proporcionar estabilidad a temperatura para la composición.

Como se mencionó, la composición también puede constar de un donante de óxido nítrico seleccionado de L-arginina o un derivado de la misma, por ejemplo hidrocloreto de L-arginina. En algunos casos, tal donante de óxido nítrico puede utilizarse para aumentar el flujo de sangre localizada en el sitio donde se aplica la composición, que puede mejorar el suministro del agente farmacéutico. El donante de óxido nítrico puede estar presente en cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, el donante de óxido nítrico está presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 4%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 6%, al menos aproximadamente 7%, al menos aproximadamente 7,5%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 9%, o al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. En algunos casos, pueden utilizarse uno o más donantes de óxido nítrico (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc., donantes de óxido nítrico).

Un “donante de óxido nítrico”, en este documento, es un compuesto que es capaz de liberar óxido nítrico y/o químicamente transferir la porción de óxido nítrico a otra molécula, directa o indirectamente, por ejemplo, a través de un proceso biológico. El donante de óxido nítrico puede liberar óxido nítrico en la piel y/o tejidos como músculos y/o elementos del sistema circulatorio en proximidad cercana a la superficie de la piel. Ejemplos no limitantes de donantes de óxido nítrico incluyen arginina (por ejemplo, L-arginina y/o D-arginina), derivados de arginina (por ejemplo, hidrocloreuro de L-arginina y/o hidrocloreuro de D-arginina), nitroglicerina, aductos de óxido nítrico-nucleófilo unido a polisacárido, N-nitroso-N-hidroxilaminas sustituidas, 2-hidroxibenzoato de 1,3-(nitrooximetil)fenilo, etc., y/o cualquier combinación de estos y/u otros compuestos.

Además de L-arginina e hidrocloreuro de L-arginina, otros ejemplos no limitantes de donantes de óxido nítrico son D,L-arginina, D-arginina, o ésteres alquílicos (por ejemplo, etilo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, etc.) de L-arginina y/o D-arginina (por ejemplo, un éster metílico, un éster etílico, un éster propílico, un éster butílico, etc.) y/o sus sales, así como otros derivados de la arginina y otros donantes de óxido nítrico. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables ejemplares no limitantes incluyen hidrocloreuro, glutamato, butirato o glicolato (por ejemplo, que dan como resultado glutamato de L-arginina, butirato de L-arginina, glicolato de L-arginina, hidrocloreuro de D-arginina, glutamato de D-arginina, etc.). Aún otros ejemplos de donantes de óxido nítrico son compuestos basados en L-arginina como, pero sin limitarse a, L-homoarginina, N-hidroxi-L-arginina, L-arginina nitrosilada, L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, citrulina, ornitina, linsidomina, niprida, glutamina, etc., y sus sales (por ejemplo, hidrocloreuro, glutamato, butirato, glicolato, etc.), y/o cualquier combinación de estos y/u otros compuestos. Aún otros ejemplos no limitantes de donantes de óxido nítrico incluyen S-nitrosotioles, nitritos, 2-hidroxi-2-nitrosohidrazinas o sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa. En algunos casos, el donante de óxido nítrico puede ser un compuesto que estimula la producción endógena de óxido nítrico *in vivo*. Ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, L-arginina, sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa, ciertas citocinas, adenosina, bradiquinina, calreticulina, bisacodilo, fenolfaleína, OH-arginina o endoteleína, y/o cualquier combinación de estos y/u otros compuestos.

En consecuencia, debe entenderse que, en cualquiera de las realizaciones descritas aquí que describen L-arginina y/o hidrocloreuro de L-arginina, también pueden utilizarse otros donantes de óxido nítrico en combinación con L-arginina y/o hidrocloreuro de L-arginina, en otras realizaciones de la invención.

En algunos casos, la concentración del donante de óxido nítrico dentro de la composición puede ser adaptada para tener una duración de tratamiento efectivo de al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 5 horas o al menos aproximadamente 8 horas o más en algunos casos. La duración puede también ser controlada, por ejemplo, controlando la concentración de un agente penetrante utilizado junto con el donante de óxido nítrico. Agentes de penetración se examinan en detalle en el presente documento. La concentración real para una aplicación determinada puede determinarse por aquellos con experiencia en la técnica con no más que experimentación de rutina, por ejemplo, midiendo la cantidad de transporte del donante de óxido nítrico como una función de la concentración *in vitro* a través de la piel de cadáver o modelos de animales adecuados, injertos de piel, membranas de modelo sintético, modelos humanos, o similares.

Como un ejemplo particular no limitante, en ciertas realizaciones, el óxido nítrico se proporciona mediante L-arginina, por ejemplo, en una concentración de al menos aproximadamente 0,5% en peso (% peso o p/v) de L-arginina (opcionalmente con uno o más agentes penetrantes como se discute aquí, por ejemplo, un agente penetrante capaz de crear un entorno biofísico hostil), al menos aproximadamente 0,75% en peso, al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 2% en peso, al menos aproximadamente 3% en peso, al menos aproximadamente 5% en peso, al menos aproximadamente 7% en peso, al menos aproximadamente 10% en peso o al menos aproximadamente 15% en peso. La L-arginina puede estar presente en un vehículo adecuado de suministro, como una crema o una loción. La L-arginina puede resultar especialmente útil en algunos casos debido a su baja toxicidad, su alta solubilidad y su bajo coste. Otros ejemplos de donantes de óxido nítrico se discuten en la solicitud de patente internacional n° PCT/US2005/005726, presentada el 23 de febrero de 2005, titulada “Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance”, por E.T. Fossel, publicada como WO 2005/081964 el 9 de septiembre de 2005.

Sin desear estar atado a cualquier teoría, se cree generalmente que el flujo del agente farmacéutico a través de la piel puede disminuirse conforme se acumula en el tejido. La primera ley de Fick de difusión sugiere que cuando la concentración interior es sustancialmente igual a la exterior, el flujo pasivo se detiene. El mayor flujo sanguíneo local puede prevenir o al menos disminuir la interrupción del flujo del agente farmacéutico. Así, cuando la composición se aplica a la piel, el agente farmacéutico sale del vehículo en el tejido más fácilmente, ya que el agente farmacéutico se dispersa por el flujo y no se acumula en la concentración en el tejido. Así, en ciertas realizaciones, agentes farmacéuticos podrán introducirse en la piel, es decir, ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

Un entorno biofísico hostil de la invención comprender una sal iónica. Puede comprender, en diversas realizaciones, alta fuerza iónica, una alta concentración de agentes osmóticos como ureas, azúcares o hidratos de carbono, un entorno de pH alto (por ejemplo, mayor de aproximadamente 9, mayor de aproximadamente 10, mayor de aproximadamente 11, mayor de aproximadamente 12, o mayor de aproximadamente 13), un entorno de pH bajo (menos de aproximadamente 5, menos de aproximadamente 4, menos de aproximadamente 3 o menos de aproximadamente 2), componentes altamente hidrofóbicos, o componentes altamente hidrofílicos u otras sustancias

que causan un aumento en el potencial químico y/o energía libre del agente farmacéutico, o cualquier combinación de dos o más de estos y/u otros compuestos. Un componente hidrofóbico, en algunas realizaciones, tiene un coeficiente de reparto octanol-agua de al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente 10^4 , al menos aproximadamente 10^5 , o más en algunos casos. Del mismo modo, un componente hidrofílico puede tener un coeficiente de reparto de octanol-agua de menos de aproximadamente 0,01, menos de aproximadamente 10^{-3} , menos de aproximadamente 10^{-4} o menos de aproximadamente 10^{-5} en algunos casos.

En algunos casos, la composición define el entorno hostil y biofísico. En otros casos, un agente farmacéutico puede ser envasado de tal manera que es llevado al tejido y/o su carga es neutralizada por derivación y/o al formar una sal neutra. Ejemplos de entornos biofísicamente hostiles incluyen, pero no se limitan a, entornos de alta fuerza iónica (por ejemplo, mediante la adición de ureas, azúcares, hidratos de carbono y/o sales iónicas como el cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de colina, fluoruro de sodio, bromuro de litio, etc.), así como combinaciones de estos y/u otros agentes, por ejemplo en altas fuerzas iónicas (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0,25 M, mayor que aproximadamente 1 M, mayor que aproximadamente 2 M, mayor que aproximadamente 3 M, mayor que aproximadamente 5 M, mayor que aproximadamente 10 M, mayor que aproximadamente 15 M, mayor que aproximadamente 20 M, mayor que aproximadamente 25 M, etc., o en algunos casos, entre aproximadamente 0,25 M y aproximadamente 15 M, entre aproximadamente 5 M y aproximadamente 15 M, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15 M, etc.); entornos de pH alto o bajo (por ejemplo, mediante la adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tal que el pH está entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 11, entre aproximadamente 8 y aproximadamente 11, entre aproximadamente 9 y aproximadamente 11, etc.); o entornos altamente hidrofóbicos (por ejemplo, al disminuir el contenido de agua y aumentar el contenido de lípidos, aceite y/o cera del entorno). En algunas realizaciones, la fuerza iónica es cualquier cantidad mayor que dos veces la fuerza iónica fisiológica de sangre.

Otras moléculas altamente cargadas tales como polilisina, poliglutamina, poliaspartato, etc., o copolímeros de tales aminoácidos altamente cargados también pueden utilizarse en ciertas realizaciones para crear el entorno biofísico hostil. Ejemplos no limitantes de vehículos de suministro que se llevarían al tejido incluyen liposomas o emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno u otros componentes de la piel o membrana basal. Ejemplos no limitantes de neutralización de carga incluyen el suministro del agente farmacéutico en la forma de un éster o sal que es electrónicamente neutro. En algunas realizaciones, el entorno biofísico hostil puede incluir cualquiera de dos o más de estas condiciones. Por ejemplo, el entorno biofísico hostil puede incluir alta fuerza iónica y un pH alto o un pH bajo, un entorno altamente hidrofóbico y un pH alto o un pH bajo, un entorno altamente hidrofóbico que incluye liposomas, o similar.

También puede crearse un entorno biofísico hostil en algunas realizaciones colocando un agente farmacéutico que está relativamente muy cargado en un entorno hidrofóbico, oleoso, tal como en una crema o loción a base de aceite que contiene poca o nada de agua. La absorción puede ser ayudada adicionalmente por la combinación del uso de los entornos biofísicos hostiles con el uso de agentes de penetración, como se describe adicionalmente en este documento.

En un conjunto de realizaciones, la composición puede estar presente como una emulsión. Como es conocido por aquellos de experiencia en la técnica, una emulsión incluye generalmente una primera fase (por ejemplo, una fase discontinua) contenida dentro de una segunda fase de fluido (por ejemplo, una fase continua). El agente farmacológico (por ejemplo, ibuprofeno) puede estar presente en una o en ambas fases. Además, otros materiales tales como aquellos descritos aquí pueden estar presentes en la misma fase que el agente farmacológico. Por ejemplo, el donante de óxido nítrico, el polímero de estabilización, propilenglicol y/o el agente tensoactivo de polisorbato pueden estar todos ellos presentes en la misma fase que el agente farmacológico, por ejemplo, en la fase discontinua y/o en la fase continua.

Otra realización de la presente invención se dirige generalmente a composiciones para el suministro tópico que tienen, en peso, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o sustancialmente toda la composición que comprende agua, al menos una sal de cloruro, un donante de óxido nítrico, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. La composición también puede incluir otros componentes, por ejemplo, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, escualano, miristato de isopropilo, y/o ácido oleico, que pueden formar parte o la totalidad del balance de la composición. Ejemplos de éstos y/u otros componentes se describen aquí.

El agua puede estar presente en cualquier concentración adecuada, por ejemplo, presente en una concentración de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50% en peso de la composición. En ciertas realizaciones, el agua está presente en una concentración de aproximadamente 40,9% en peso de la composición.

Los ejemplos no limitantes de sales de cloruro incluyen sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de colina, y similar. En algunos casos, más de una sal de cloruro puede estar presente, por ejemplo, cloruro de sodio y cloruro de potasio. La sal o sales de cloruro pueden estar presentes en cualquier concentración adecuada, y en algunos casos, la sal o sales de cloruro pueden crear un entorno biofísico hostil. Por ejemplo, la sal o sales de cloruro pueden estar presentes en una concentración de al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 4%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 6%, al menos aproximadamente 7%, al menos aproximadamente 7,5%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 9%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 12%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 17%, o al menos aproximadamente 20% en peso de la composición.

Como ejemplos no limitantes específicos, en algunos casos, el estearato de glicerilo está presente en una concentración de aproximadamente 7% en peso de la composición. En ciertos casos, el alcohol cetílico está presente en una concentración de aproximadamente 7% en peso de la composición, el escualano está presente en una concentración de aproximadamente 4% en peso de la composición. En algunos casos, el cloruro de potasio está presente en una concentración de aproximadamente 5% en peso de la composición. En un conjunto de realizaciones, miristato de isopropilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% en peso de la composición. En algunos casos, el ácido oleico está presente en una concentración de aproximadamente 1% en peso de la composición.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición que comprende cada uno de los siguientes compuestos en concentraciones de no más de \pm 20% de las concentraciones establecidas: agua a una concentración de aproximadamente 40,9% en peso, cloruro de sodio en una concentración de aproximadamente 10% de peso, un donante de óxido nítrico en una concentración de aproximadamente 7,5% en peso, estearato de glicerilo en una concentración de aproximadamente 7% en peso, alcohol cetílico en una concentración de aproximadamente 7% en peso, cloruro de potasio en una concentración de aproximadamente 5% en peso, escualano en una concentración de aproximadamente 4% en peso, un polímero de estabilización en una concentración de aproximadamente 0,8% en peso, miristato de isopropilo en una concentración de aproximadamente 1% en peso, ácido oleico en una concentración de aproximadamente 1% en peso, propilenglicol en una concentración de aproximadamente 5% en peso, un agente tensoactivo de polisorbato en una concentración de aproximadamente 2% en peso, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno en una concentración de aproximadamente 7,5% de peso.

En algunos aspectos de la invención, una composición de la invención se administra a un sujeto usando un vehículo de suministro, tal como una crema, gel, líquido, loción, pulverización, aerosol, o parche transdérmico. En un conjunto de realizaciones, una composición de la invención puede ser aplicada o impregnada en un vendaje o un parche que se aplica a la piel de un sujeto. Un "sujeto", como se usa aquí, significa un ser humano o animal no humano. Ejemplos de sujetos incluyen, pero no se limitan a, un mamífero tal como un perro, un gato, un caballo, un burro, un conejo, una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra, una rata (por ejemplo, *Rattus norvegicus*), un ratón (por ejemplo, *Mus musculus*), un conejillo de indias, un hámster, un primate (por ejemplo, un mono, un chimpancé, un babuino, un simio, un gorila, etc.), o similares. Este tipo de vehículos de suministro puede ser aplicado a la piel de un sujeto, tal como un sujeto humano. Ejemplos de vehículos de suministro se discuten aquí. El vehículo de suministro puede promover la transferencia a la piel de una concentración efectiva del donante de óxido nítrico y/o el agente farmacéutico, directa o indirectamente. Por ejemplo, el vehículo de suministro puede incluir uno o más agentes de penetración, como se describe adicionalmente aquí. Aquellos de experiencia en la técnica conocen los sistemas y técnicas para la incorporación de un donante de óxido nítrico y/o un agente farmacéutico dentro de los vehículos de suministro, tales como una crema, gel, líquido, loción, pulverización, aerosol, o parche transdérmico. En algunos casos, la concentración del donante de óxido nítrico y/o un agente farmacéutico en el vehículo de suministro se puede reducir con la inclusión de una mayor cantidad o concentración del agente de penetración, o se puede incrementar para alargar el efecto beneficioso. En un conjunto de realizaciones, el donante de óxido nítrico y/o el agente farmacéutico se pueden utilizar en combinación con un adjunto, como la teofilina (por ejemplo, el 10% de peso en volumen).

Otros materiales pueden estar presentes en el vehículo de suministro, por ejemplo, reguladores de pH, conservantes, agentes tensoactivos, etc. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de agua, aceite mineral, estearato de glicerina, escualeno, estearato de propilenglicol, aceite de germen de trigo, estearato de glicerilo, miristato de isopropilo, estearato de esterilo, polisorbato 60, propilenglicol, ácido oleico, acetato de tocoferol, colágeno, estearato de sorbitán, vitamina A y D, trietanolamina, metilparabeno, extracto de aloe vera, imidazolidinil urea, propilparabeno, PND, y/o BHA.

Como ejemplos no limitantes específicos, una crema puede tener uno o más de (p/v): agua (20-80%), aceite blanco (3-18%), estearato de glicerilo (0,25-12%), escualeno (0,25-12%), alcohol cetílico (0,1-11%), estearato de propilenglicol (0,1-11%), aceite de germen de trigo (0,1-6%), polisorbato 60 (0,1-5%), propilenglicol (0,05-5%), colágeno (0,05-5%), estearato de sorbitán (0,05-5%), vitamina A (0,02-4%), vitamina D (0,02-4%), vitamina E (0,02-4%), trietanolamina (0,01-4%), metilparabeno (0,01-4%), extracto de aloe vera (0,01-4%), imidazolidinil urea (0,01-4%), propilparabeno (0,01-4%), BHA (0,01-4%), hidrocloreto de L-arginina (0,25-25%), cloruro de sodio (0,25-25%), cloruro de magnesio (0,25-25%), y/o cloruro de colina (0,25-25%). Los porcentajes de cada compuesto pueden

variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc.

En otra realización, la crema puede incluir un agente farmacéutico, tal como ibuprofeno, y uno o más de los siguientes, en cualquier cantidad adecuada: agua (por ejemplo, 20-80%), hidrocloreto de L-arginina (por ejemplo, 0-25%), cloruro de sodio (por ejemplo, 0-25%), cloruro de potasio (por ejemplo, 0-25%), estearato de glicerilo (por ejemplo, 0-15%), alcohol cetílico (por ejemplo, 0-15%), escualeno (por ejemplo, 0-15%), mistearato de isopropilo (por ejemplo, 0-15%), ácido oleico (por ejemplo, 0-15%), Tween 20 (por ejemplo, 0-10%), y/o butanodiol (por ejemplo, 0-10%). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc.

En algunas realizaciones, la crema puede incluir un agente farmacéutico, y una o más sales iónicas en una concentración de al menos suficiente para producir un entorno biofísico hostil en relación con el agente farmacéutico. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): una entidad cargada y/o de enlace de hidrógeno (0,001-30%), cloruro de colina (1-30%), cloruro de sodio (2-30%), y/o cloruro de magnesio (1-20% p/v). En otro ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): hidrocloreto de L-arginina (2,5-25%), cloruro de colina (10-30%), cloruro de sodio (5-20%), y/o cloruro de magnesio (5-20%). En aún otro ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): creatina (0,001-30%), inosina (0,001-30%), cloruro de colina (1-30%), cloruro de sodio (2-30%), cloruro de magnesio (1-20%), L-arginina (0,1-25%), y/o teofilina (0,1-20%). En algunos casos, la crema también pueden contener hidrocloreto de L-arginina (0-12,5% p/v) y/o teofilina (0-10% p/v). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10 %, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc. En estos ejemplos, cloruro de colina, cloruro de sodio y/o cloruro de magnesio se pueden utilizar para proporcionar un entorno de alta fuerza iónica.

Mientras ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno se describen aquí, se debe entender que esto es a modo de ejemplo solamente, y en otras realizaciones, otros agentes farmacéuticos pueden utilizarse además de ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. Ejemplos no limitantes de agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas (por ejemplo, que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 2.000 Da, menos de aproximadamente 1.500 Da, o menos de aproximadamente 1.000 Da), péptidos (por ejemplo, que tienen menos de aproximadamente 10, menos de aproximadamente 15, menos de aproximadamente 20 o menos de aproximadamente 25 aminoácidos), proteínas (por lo general más grandes que los péptidos), hormonas, vitaminas, ácidos nucleicos, o similares. Ejemplos adicionales de agentes farmacéuticos adecuados para el uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, NSAID (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) tal como ácido acetilsalicílico, naproxeno, celecoxib, refecoxib, etc.; agentes farmacéuticos con acción narcótica tal como morfina, codeína, propoxifeno, oxicodona, hidrocodona, u otros narcóticos similares; agentes farmacéuticos para la disfunción eréctil o sexual, tales como yohimbie, alprostadilo, sildenafil, cialis, uprima, vardenafilo, o similares; agentes farmacéuticos para la migraña, tal como dihidroergotamina y sus sales, ergotamina y sus sales, surnatripano y sus sales, rizatriptano y sus sales, zolmitriptano y sus sales, etc.; agentes farmacéuticos para el tratamiento del cabello, tal como finasterida, eflornitina, minoxidilo, o similares; u otros agentes farmacéuticos tales como niacina, lidocaína, benzocaína, naproxeno, etc. Ejemplos adicionales incluyen agentes de mejoramiento muscular, por ejemplo, creatina o precursores de creatina (por ejemplo, fosfato de creatina), arginina y/u otros donantes de óxido nítrico y/o precursores de ATP, tales como inosina, adenosina, inosina, adenina, hipoxantina, ribosa, fosfato (por ejemplo, fosfato monosódico), etc., y/o agentes esteroides anabólicos, tales como androsteno, DHEA, androstenediol, androstenediona, o similares. Otro ejemplo es efedra o sus componentes, tal como efedrina y pseudoefedrina. Aún otro ejemplo son agentes quimioterapéuticos o agentes para el tratamiento de cáncer y/o infecciones virales, por ejemplo, pero no se limitan a, tamoxifeno (por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de mama), cisplatino, carboplatino y moléculas relacionadas, ciclofosfamida y moléculas relacionadas, alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas incluyendo taxol, aciclovir o similares. Por ejemplo, el cáncer y/o infecciones virales pueden ser cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de pene, cáncer testicular, u otros tipos de cáncer localizados, o infecciones virales tales como herpes.

En ciertos aspectos de la invención, un agente farmacéutico puede combinarse con un agente de penetración, es decir, un agente que aumenta el transporte del agente farmacéutico en la piel, con respecto al transporte en ausencia del agente de penetración. En algunas realizaciones, el agente de penetración puede definir y/o ser combinado con un entorno biofísico hostil. Ejemplos de agentes de penetración son oleoresina de capsicum o sus componentes, o ciertas moléculas que contienen anillos heterocíclicos a los cuales se unen las cadenas de hidrocarburos.

Ejemplos no limitantes de agentes de penetración incluyen, pero no se limitan a, agentes tensoactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, polioxámeros, etc.); ácidos grasos y alcoholes (por ejemplo, etanol, ácido oleico, ácido láurico, liposomas, etc.); agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de bencilonio, bromuro de oxifenonio); alcanonas (por ejemplo, n-heptano); amidas (por ejemplo, urea, N,N-dimetil-m-toluamida); ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, n-butarato); ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico); polioles (por ejemplo, etilenglicol, glicerol); sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido); terpenos (por ejemplo, ciclohexeno); ureas; azúcares; hidratos de carbono u otros agentes. En ciertas realizaciones, el agente de penetración incluye una sal, por ejemplo, como se describe aquí.

Así, otro aspecto de la invención proporciona el suministro de agentes farmacéuticos (por ejemplo, fármacos, compuestos biológicos, etc.) en el cuerpo, y estos tratamientos pueden ser sistémicos o localizados, por ejemplo, dirigidos a una ubicación específica del cuerpo, como la cabeza, uno o más músculos específicos, los genitales, etc., dependiendo de la aplicación específica.

5 En un conjunto de realizaciones, los agentes farmacéuticos son introducidos para ayudar en el tratamiento de condiciones o enfermedades médicas, y sus síntomas asociados. En algunas realizaciones, la invención proporciona el tratamiento de condiciones médicas o enfermedades y/o dolencias usando agentes farmacéuticos (por ejemplo, para tratar a un sujeto diagnosticado con una condición médica o enfermedad), y en algunos casos, la invención proporciona el suministro de una cantidad mínima de agentes farmacéuticos para proporcionar los niveles efectivos de la medicación a una zona afectada por vía tópica, mientras se limitan los efectos secundarios. En algunos casos, la dosis efectiva del agente farmacéutico puede ser inferior a la dosificación efectiva del agente farmacéutico cuando se toma por vía oral. Otras realizaciones de la invención proporcionan métodos para tratar el dolor, por ejemplo, dolor de migraña, dolor de artritis, otros dolores de cabeza, dolor en las articulaciones, dolor muscular y otros tipos de dolor. En consecuencia, en algunas realizaciones, una composición puede ser aplicada tópicamente a una ubicación específica del cuerpo, por ejemplo, a un sitio de dolor. Además, en algunos casos, una composición como se describe aquí se puede utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, u otras enfermedades o condiciones como se discute aquí.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un kit que incluye una o más de las composiciones discutidas aquí. Un "kit", como aquí se utiliza, normalmente define un paquete o un montaje que incluye una o más de las composiciones de la invención, y/u otras composiciones relacionadas con la invención, por ejemplo, como se describe aquí. Cada una de las composiciones del kit puede ser proporcionada en forma líquida (por ejemplo, en disolución), o en forma sólida (por ejemplo, un polvo seco). En ciertos casos, algunas de las composiciones pueden ser constituidas o de otra manera procesables (por ejemplo, a una forma activa), por ejemplo, mediante la adición de un disolvente adecuado u otras especies, que pueden o no ser proporcionados con el kit. Ejemplos de otras composiciones o componentes asociados con la invención incluyen, pero no se limitan a, disolventes, agentes tensoactivos, diluyentes, sales, reguladores de pH, emulsionantes, agentes quelantes, cargas, antioxidantes, agentes aglutinantes, agentes para dar volumen, conservantes, agentes de secado, antimicrobianos, agujas, jeringas, materiales de envasado, tubos, botellas, matraces, vasos, platos, fritas, filtros, anillos, pinzas, vendas, parches, contenedores, y similares, por ejemplo, para usar, administrar, modificar, ensamblar, almacenar, envasar, preparar, mezclar, diluir, y/o conservar los componentes de composiciones para un uso particular, por ejemplo, para una muestra y/o un sujeto.

Un kit de la invención puede, en algunos casos, incluir instrucciones en cualquier forma que se proporcionan en relación con las composiciones de la invención de tal manera que una persona con experiencia en la técnica pueda reconocer que las instrucciones han de ser asociadas con las composiciones de la invención. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir instrucciones para el uso, modificación, mezclado, dilución, conservación, administración, ensamblaje, almacenamiento, envasado, y/o preparación de las composiciones y/u otras composiciones asociadas con el kit. En algunos casos, las instrucciones también pueden incluir instrucciones para el suministro y/o administración de las composiciones, por ejemplo, para un uso particular, por ejemplo, a una muestra y/o un sujeto. Las instrucciones pueden ser proporcionadas en cualquier forma reconocible por una persona con experiencia en la técnica como un vehículo adecuado para contener las instrucciones, por ejemplo, escritas o publicadas, verbales, audibles (por ejemplo, telefónicas), digitales, ópticas, visuales (por ejemplo, vídeo, DVD, etc.) o comunicaciones electrónicas (que incluyen Internet o comunicaciones basadas en la red), proporcionadas de alguna manera.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a los métodos para promover una o más realizaciones de la invención como se discute aquí, por ejemplo, los métodos para promover la fabricación o uso de composiciones tales como los descritos anteriormente, métodos para promover kits como se discute anteriormente, o similares. Como se usa aquí, "promover" incluye todos los métodos de hacer negocios, incluyendo pero no limitados a, métodos de venta, publicidad, asignación, licencia, contratación, instrucción, educación, investigación, importación, exportación, negociación, financiación, préstamo, comercio, venta, reventa, distribución, reparación, sustitución, aseguramiento, demanda, patentes, o similares, que están asociados con los sistemas, dispositivos, aparatos, artículos, métodos, composiciones, kits, etc., como se discute aquí. Métodos de promoción se pueden realizar por cualquiera de las partes, incluyendo pero no limitados a, partidos personales, negocios (públicos o privados), asociaciones, corporaciones, fideicomisos, agencias contractuales o sub-contractuales, instituciones educativas, tal como institutos y universidades, instituciones de investigación, hospitales u otras instituciones clínicas, agencias gubernamentales, etc. Actividades promocionales pueden incluir comunicaciones de cualquier forma (por ejemplo, escritas, orales y/o comunicaciones electrónicas, tales como, pero no limitadas a, correo electrónico, telefónica, Internet, basada en la red, etc.) que están claramente asociadas con la invención.

El método de promoción puede implicar una o más instrucciones. Como se usa aquí, "instrucciones" puede definir un componente de utilidad de instrucciones (por ejemplo, direcciones, guías, advertencias, etiquetas, notas, FAQ o "preguntas frecuentes", etc.), y usualmente incluyen instrucciones por escrito o relacionadas con la invención y/o en el envasado de la invención. Las instrucciones también pueden incluir comunicaciones de instrucciones en cualquier forma (por ejemplo, orales, electrónicas, audibles, digitales, ópticas, visuales, etc.), proporcionadas de manera que

un usuario reconocerá claramente que las instrucciones han de asociarse con la invención, por ejemplo, como se discute aquí.

5 Los siguientes documentos se incorporan aquí como referencia: Solicitud de patente internacional n° PCT/US98/19429, presentada el 17 de septiembre de 1998, titulada "A Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects", por E. Fossel, publicada como WO 99/13717 el 25 de marzo de 1999; Solicitud de patente internacional n° PCT/US2005/005726, presentada el 23 de febrero de 2005, titulada "Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance", por E. Fossel, *et al.*, publicada como WO 2005/081964 el 9 de septiembre de 2005; Solicitud de patente internacional n° PCT/US2005/013228, presentada el 19 de abril de 2005, titulada "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment", por E. Fossel, publicada como WO 2005/102282 el 3 de noviembre de 2005; y Solicitud de patente internacional n° PCT/US2005/013230, presentada el 19 de abril de 2005, titulada "Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow", por E. Fossel, publicada como WO 2005/102307 el 3 de noviembre de 2005.

15 También se incorporan aquí para referencia la solicitud de patente U.S. serie n° 08/932.227, presentada el 17 de septiembre de 1997, titulada "Topical Delivery of Arginine of Cause Beneficial Effects", por E.T. Fossel, publicada como 2002/0041903 el 11 de abril de 2002; la solicitud de patente U.S. serie n° 10/201.635, presentada el 22 de julio 2002, titulada "Topical Delivery of L-Arginine to Cause Beneficial Effects", por E.T. Fossel, publicada como 2003/0028169 el 6 de febrero de 2003; la solicitud de patente U.S. serie n° 10/213.286, presentada el 5 de agosto de 2002, titulada "Topical and Oral Arginine to Cause Beneficial Effects", por E.T. Fossel, publicada como 2003/0018076 el 23 de enero de 2003; la patente U.S. n° 5.895.658, expedida el 20 de abril 1999, titulada "Topical Delivery of L-Arginine to Cause Tissue Warming", por E.T. Fossel; la patente U.S. n° 5.922.332, expedida el 13 de julio 1999, titulada "Topical Delivery of Arginine to Overcome Pain", por E.T. Fossel; la patente U.S. n° 6.207.713, expedida el 27 de marzo de 2001, titulada "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects", por E.T. Fossel; y la patente U.S. n° 6.458.841, expedida el 1 de octubre de 2002, titulada "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects", por E.T. Fossel.

25 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar ciertas realizaciones de la presente invención, pero no ejemplifican el alcance completo de la invención.

EJEMPLO 1

30 Este ejemplo ilustra un método para preparar una fórmula transdérmica de la invención que incluye ibuprofeno. La composición final se muestra en la Tabla 1. Por supuesto, aquellos de experiencia normal en la técnica entenderán que los porcentajes distintos de los enumerados posteriormente son también posibles, de acuerdo con otras realizaciones de la invención.

Tabla 1

Ingrediente	%p/p
Agua	40,9
Cloruro de sodio	10,0
Hidrocloruro de L-arginina	7,5
Ibuprofeno (sal sódica)	7,5
Estearato de glicerilo (SE)	7,0
Alcohol cetílico	7,0
Cloruro de potasio	5,0
Escualano	4,0
Goma xantana	0,8
Miristato de isopropilo	1,0
Ácido oleico	1,0
Propilenglicol	5,0
Polisorbato 20	2,0

Para preparar la formulación de este ejemplo, se mezclan cloruro de sodio, cloruro de potasio, L-arginina e ibuprofeno con agua, luego se calientan a 74°C con un mezclado rápido. En un recipiente separado, los ingredientes restantes se mezclan juntos y se calientan a 74°C. Los otros ingredientes se añaden después a la fase de agua a 74°C con un mezclado rápido. La mezcla después se enfría a temperatura ambiente con mezclado continuo. En este punto, se forma una emulsión con una consistencia relativamente delgada. La emulsión se homogeneiza entonces a gran velocidad a temperatura ambiente para espesar la consistencia.

Mientras que varias realizaciones de la presente invención han sido descritas e ilustradas aquí, aquellos de experiencia en la técnica fácilmente visualizarán una variedad de otros medios y/o estructuras para la realización de las funciones y/o la obtención de los resultados y/o una o más de las ventajas descritas aquí, y cada una de estas variaciones y/o modificaciones se considerará que están dentro del alcance de la presente invención. En términos más generales, aquellos de experiencia en la técnica apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones que se describen aquí están destinados a ser ejemplares y que los parámetros actuales, dimensiones, materiales, y/o configuraciones dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las cuales las enseñanzas de la presente invención es/son utilizadas. Aquellos de experiencia en la técnica reconocerán, o son capaces de determinar usando no más de una experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas aquí. Por lo tanto, se entiende que las realizaciones anteriores se presentan a modo de ejemplo solamente, y que, en el alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes, la invención puede ser practicada de otra manera que no esté específicamente descrita y reivindicada. La presente invención se refiere a cada elemento individual, sistema, artículo, material, kit y/o método descrito aquí. Además, cualquier combinación de dos o más aspectos, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos, si tales aspectos, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos no son mutuamente inconsistentes, está relacionada con la presente invención.

Todas las definiciones, tal como se definen y se usan aquí, deben entenderse que controlan las definiciones del diccionario, definiciones en los documentos incorporados como referencia, y/o significados normales de los términos definidos.

Los artículos indefinidos “un” y “una”, como se usan aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que claramente se indique lo contrario, deben entenderse en el sentido de “al menos uno”.

La frase “y/o”, como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse en el sentido de “uno o ambos” de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes en forma conjunta en algunos casos y presentes disyuntivamente en otros casos. Múltiples elementos enlistados con “y/o” deben ser interpretados de la misma manera, es decir, “uno o más” de los elementos así unidos. Otros elementos pueden estar presentes opcionalmente distintos de los elementos identificados específicamente por la cláusula “y/o”, ya sea relacionados o no relacionados con los elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, una referencia a “A y/o B”, cuando se utiliza junto con lenguaje de extremo abierto tal como “que comprende” puede referirse, en una realización, a A solamente (incluyendo opcionalmente elementos diferentes de B); en otra realización, a B solamente (incluyendo opcionalmente elementos diferentes de A); en aún otra realización, tanto A como B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

Como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, “o” debe entenderse que tiene el mismo significado que “y/o” como se define anteriormente. Por ejemplo, al separar elementos en una lista, “o” o “y/o” deberá ser interpretado como inclusivo, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluyendo a más de uno, de un número o una lista de elementos, y, opcionalmente, elementos no enlistados adicionalmente. Solamente términos indicados claramente en lo contrario, tal como “sólo uno de” o “exactamente uno de”, o, cuando se usa en las reivindicaciones, “que consiste en” se referirá a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término “o” como se usa aquí sólo será interpretado como una indicación de alternativas exclusivas (es decir, “uno o el otro pero no ambos”) cuando es precedido por los términos de exclusividad, tal como “ninguno”, “uno de”, “sólo uno de” o “exactamente uno de”. “Que consiste esencialmente en”, cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado ordinario como se utiliza en el campo de la ley de patentes.

Como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la frase “al menos uno”, en referencia a una lista de uno o más elementos, debe ser entendida en el sentido de al menos un elemento seleccionado de uno o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluyendo al menos uno de cada elemento específicamente enlistado en la lista de elementos y no exclusivamente cualquier combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que los elementos opcionalmente puedan estar presentes diferente de otros elementos identificados específicamente en la lista de elementos a los que la frase “al menos uno” se refiere, ya sea relacionado o no relacionado con aquellos elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, “al menos uno de A y B” (o, equivalentemente, “al menos uno de A o B”, o equivalentemente “al menos uno de A y/o B”) puede referirse, en una realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, A, con B no presente (y, opcionalmente, incluyendo elementos distintos de B); en otra realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, B, con A no presente (y opcionalmente incluyendo elementos distintos de A); en aún otra realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, A, y al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, B (y opcionalmente incluyendo otros elementos); etc.

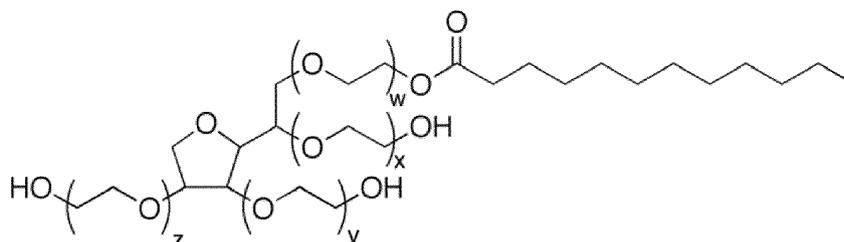
También debe entenderse que, a menos que se indique claramente lo contrario, en cualquiera de los métodos reivindicados aquí que incluyen más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no se limita necesariamente al orden en el cual las etapas o actos del método se citan.

- 5 En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases de transición tal como “que comprende”, “que incluye”, “que porta”, “que tiene”, “que contiene”, “que involucra”, “que mantiene”, “compuesto por” y similares, se deben entender que son de extremo abierto, es decir, que significa que incluyen pero no se limitan a. Sólo las frases de transición “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” deberán ser frases de transición cerradas o semi-cerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de Oficina de Patentes de Estados Unidos de los Procedimientos de Examen de Patentes, Sección 2111.03.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el suministro tópico a la piel de un sujeto, comprendiendo la composición:
 - un donante de óxido nítrico seleccionado de L-arginina o un derivado de la misma;
 - un entorno biofísico hostil que comprende una sal iónica;
 - 5 un polímero de estabilización que comprende goma xantana; propilenglicol;
 - un agente tensioactivo de polisorbato que comprende Polisorbato 20; e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que la que la composición es estable cuando se expone a una temperatura de 40°C durante al menos aproximadamente un día, preferiblemente durante al menos aproximadamente una semana, y lo más preferible durante al menos aproximadamente 4 semanas.
3. Una composición según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que la composición es una crema, gel o loción, y/o está contenida un parche transdérmico.
- 15 4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el donante de óxido nítrico está presente en una concentración de al menos aproximadamente 0,5%, preferiblemente al menos aproximadamente 5%, y lo más preferible al menos aproximadamente 7%, en peso de la composición.
5. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la sal iónica está presente en una concentración de al menos aproximadamente 5%, preferiblemente al menos aproximadamente 7%, y lo más preferible al menos aproximadamente 10%, en peso de la composición.
- 20 6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el entorno biofísico hostil comprende una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de colina, cloruro de magnesio y cloruro de calcio.
7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el entorno biofísico hostil tiene una fuerza iónica de al menos aproximadamente 0,25M, y preferiblemente de al menos aproximadamente 1 M.
- 25 8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el entorno biofísico hostil tiene un pH de al menos aproximadamente 9 o de menos de aproximadamente 5.
9. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la composición comprende además un envase que contiene el donante de óxido nítrico, seleccionándose el envase del grupo que consiste en liposomas, emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno y combinaciones de los mismos.
- 30 10. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el polímero de estabilización está presente en una concentración de al menos aproximadamente 0,5%, y preferiblemente al menos aproximadamente 0,8%, en peso de la composición.
11. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el propilenglicol está presente en una concentración de al menos aproximadamente 3%, y preferiblemente al menos aproximadamente 5%, en peso de la composición.
- 35 12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el agente tensioactivo de polisorbato está presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, y preferiblemente al menos aproximadamente 2%, en peso de la composición.
- 40 13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que el agente tensioactivo de polisorbato tiene una fórmula:



preferiblemente en la que $w + x + y + z$ es 20.

5 14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno está presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, preferiblemente al menos aproximadamente 3%, más preferiblemente al menos aproximadamente 5%, y lo más preferible al menos aproximadamente 7%, en peso de la composición.

15. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que:

(a) al menos aproximadamente 80% en peso de la composición comprende:

agua;

al menos una sal de cloruro;

10 un donante de óxido nítrico seleccionado de L-arginina o un derivado de la misma;

un polímero de estabilización que comprende goma xantana;

propilenglicol;

un agente tensioactivo de polisorbato que comprende Polisorbato 20;

ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno;

15 (b) la composición consiste esencialmente en:

agua;

cloruro de sodio;

un donante de óxido nítrico seleccionado de L-arginina o un derivado de la misma;

estearato de glicerilo;

20 alcohol cetílico;

cloruro de potasio;

escualano;

un polímero de estabilización que comprende goma xantana;

miristato de isopropilo;

25 ácido oleico;

propilenglicol;

un agente tensioactivo de polisorbato que comprende Polisorbato 20; e

ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno; y/o

30 (c) la composición comprende cada uno de los siguientes compuestos a concentraciones de no más $\pm 20\%$ de las concentraciones señaladas:

agua a una concentración de aproximadamente 44,2% en peso;

cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 10% en peso;

un donante de óxido nítrico seleccionado de L-arginina o un derivado de la misma a una concentración de aproximadamente 7,5% en peso;

35 estearato de glicerilo a una concentración de aproximadamente 7% en peso;

alcohol cetílico a una concentración de aproximadamente 7% en peso;

cloruro de potasio a una concentración de aproximadamente 5,5% en peso;

propilenglicol a una concentración de aproximadamente 5% en peso;

escualano a una concentración de aproximadamente 4% en peso;

un agente tensioactivo de polisorbato que comprende Polisorbato 20 a una concentración de aproximadamente 2% en peso; y

miristato de isopropilo a una concentración de aproximadamente 1% en peso;

ácido oleico a una concentración de aproximadamente 1% en peso;

5 un polímero de estabilización que comprende goma xantana a una concentración de aproximadamente 0,8% en peso;

ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno a una concentración de aproximadamente 5,0% en peso.