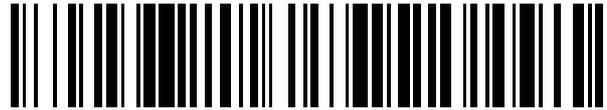


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 360**

51 Int. Cl.:

A61K 8/30 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/131 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011 E 16167755 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 3085354**

54 Título: **Procedimientos de reducción de la producción de sebo en la piel**

30 Prioridad:

15.12.2010 US 423292 P

05.07.2011 US 201161504634 P

14.12.2011 US 201113325826

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

19.04.2018

73 Titular/es:

NOVAN, INC. (100.0%)

P.O. Box 110023

Research Triangle Park, North Carolina 27713, US

72 Inventor/es:

BAUMAN, SUSANNE y

STASKO, NATHAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 664 360 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

Procedimientos de reducción de la producción de sebo en la piel

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos de N.º de serie 61/423.292, presentada el 15 de diciembre de 2010, y la solicitud provisional de Estados Unidos N.º 61/504.634, presentada el 5 de julio de 2011.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para tratar afecciones dermatológicas.

10 Más en particular, la presente invención se refiere a la reducción de la producción de sebo en la piel.

Antecedentes de la invención

15 El acné vulgar es la enfermedad cutánea más común en los Estados Unidos. Se estima que entre 40 y 50 millones de americanos tienen acné, incluyendo el 80 % de personas entre las edades de 11 y 30. Los costes directos anuales asociados con el tratamiento del acné excedieron los 2.800 millones de dólares en 2007, siendo la mayoría de estos costes atribuibles a fármacos con receta. Además, el acné provoca efectos tanto físicos como psicológicos, incluyendo cicatrización permanente, ansiedad, depresión y baja autoestima. Incluso en casos de acné leve, el estigma social asociado con la enfermedad frecuentemente da como resultado angustia emocional significativa y otros problemas psicológicos. Debido a su impacto social, la frecuencia de reparación o recaída, y el mantenimiento necesario durante un ciclo de terapia prolongado, la Academia Americana de Dermatólogos ha recomendado que el acné vulgar se reclasifique y se investigue como una enfermedad crónica.

20 El acné vulgar resulta de la interacción compleja de cuatro factores patógenos principales: 1) sobreproducción de sebo por la glándula sebácea; 2) queratinización anómala en el folículo; 3) colonización de los folículos pilosos por la bacteria lipófila, anaerobia, *Propionibacterium acnes*, o *P. acnes*; y 4) liberación de mediadores inflamatorios en la piel.

25 El papel de la sobreproducción de sebo en la patogénesis de acné se ha estudiado. Véase, Bellew y col. "Pathogenesis of Acne Vulgaris: What's new, What's interesting, and What may be clinically relevant", J. Drugs Dermatol. 2011; 10, 582-585, cuya divulgación se incorpora por referencia, como se expone en su totalidad en el presente documento. Todas las lesiones por acné comienzan cuando la combinación de sebo en exceso y descamación epitelial anómala obstruye un folículo, formando una lesión microscópica conocida como microcomedón. El ambiente anaerobio, rico en lípidos del microcomedón proporciona una localización ideal para la proliferación de *P. acnes*. Cada microcomedón puede progresar para formar un comedón no inflamatorio abierto o cerrado (denominado habitualmente "punto negro" o "punto blanco", respectivamente) o una lesión inflamatoria que puede clasificarse adicionalmente como una pápula, pústula, nódulo o quiste.

35 La complejidad de la enfermedad puede requerir múltiples tratamientos que pueden abarcar antimicrobianos orales y tópicos, retinoides orales y tópicos, anticonceptivos orales y otros limpiadores de la piel con receta. Las terapias más eficaces para el acné son las que pueden abordar con seguridad más de una de las principales causas de la patogénesis del acné.

40 Los antibióticos fueron el primer tratamiento exitoso para el acné debido a sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Los antibióticos tanto tópicos como sistémicos han sido muy exitosos, pero los periodos de tratamiento prolongados requeridos han conducido al desarrollo de resistencia de *P. acnes* y en otros organismos comensales no diana (y potencialmente patogénicos). La combinación de antibióticos con retinoides tópicos se dirige a tres de los cuatro factores patogénicos principales asociados con el acné (todos excepto la producción de sebo). El retinoide oral isotretinoína (por ejemplo, Accutane®) es el único fármaco que se sabe que afecta a los cuatro factores patógenos asociados con el acné. Sin embargo, la gravedad de sus efectos secundarios potenciales (teratógeno conocido y ligado a depresión, psicosis y suicidio) ha limitado su uso y ha conducido a numerosas demandas.

50 Aunque los problemas asociados con la isotretinoína son los más graves, todas las medicaciones de acné actuales tienen algunos efectos adversos. La mayoría de los tratamientos tópicos conducen a sequedad, irritación y descamación de la piel, y los antibióticos orales pueden provocar irritación del tracto gastrointestinal, fotosensibilidad de la piel, cefalea, mareos, anemia, dolor de huesos y articulaciones, náuseas y/o depresión. Como tales, se desean nuevas medicaciones para el tratamiento del acné, y particularmente nuevos tratamientos que se dirijan a la producción de sebo.

Sumario de la invención

Se proporciona en el presente documento de acuerdo con las realizaciones de la invención procedimientos no

5 terapéuticos para reducir la producción de sebo en la piel de un sujeto, y compuestos para su uso en procedimientos para tratar la sobreproducción de sebo en la piel de un sujeto, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Dichos procedimientos incluyen aplicar óxido nítrico y/o al menos una fuente de óxido nítrico a la piel en una cantidad suficiente para reducir la producción de sebo y/o reducir, eliminar o prevenir el acné. En algunas realizaciones de la invención, se aplica óxido nítrico gaseoso a la piel del sujeto. En algunas realizaciones de la invención, se aplica al menos una fuente de óxido nítrico a la piel del sujeto.

10 En algunas realizaciones, la al menos una fuente de óxido nítrico incluye un compuesto liberador de óxido nítrico (NO), incluyendo compuestos liberadores de NO de moléculas pequeñas y compuestos liberadores de NO macromoleculares. En algunas realizaciones, los compuestos liberadores de NO incluyen compuestos funcionalizados con *N*-diazenioldiolato, y en algunas realizaciones, los compuestos funcionalizados con *N*-diazenioldiolato incluyen macromoléculas de polisiloxano co-condensado con *N*-diazenioldiolato. En algunas realizaciones, los compuestos liberadores de NO incluyen compuestos funcionalizados con nitrosotiol. En algunas realizaciones el compuesto liberador de NO está presente en una composición farmacéuticamente aceptable y, en algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable incluye al menos otro agente terapéutico.

15 También se proporcionan en el presente documento de acuerdo con realizaciones de la invención procedimientos no terapéuticos para reducir la producción de sebo en la piel de un sujeto que incluyen aplicar sistemáticamente un compuesto liberador de óxido nítrico que comprende un grupo funcional de diazenioldiolato o un grupo funcional de nitrosotiol como donante de NO al sujeto en una cantidad suficiente para reducir la producción de sebo y/o disminuir, eliminar o evitar el acné en la piel.

20 **Descripción detallada de realizaciones de la invención**

25 Los aspectos anteriores y otros de la presente invención se describirán ahora en más detalle con respecto a la descripción y las metodologías proporcionadas en el presente documento. Debería apreciarse que la invención puede realizarse de diferentes formas y no debería interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento. Más bien, estas realizaciones se proporcionan de modo que esta divulgación sea exhaustiva y completa, y transmita completamente el alcance de la invención a los expertos en la materia.

30 La terminología usada en la descripción de la invención en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares solamente y no se pretende que sea limitante de la invención. Como se usa en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones adjuntas, se pretende que las formas singulares “un”, “una” y “el” y “la” incluyan las formas plurales también, a no ser que el contexto claramente indique otra cosa. Además, como se usan en el presente documento, “y/o” se refiere a y abarca todas y cada una de las posibles combinaciones de uno o más de los artículos enumerados asociados. Además, el término “aproximadamente” como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad de un compuesto, dosis, tiempo, temperatura y similares, pretende abarcar variaciones de 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 % o incluso 0,1 % de la cantidad especificada. Se entenderá además que las expresiones “comprende” y/o “que comprende”, cuando se usan en la presente memoria descriptiva, especifican la presencia de características, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos adicionales. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos, incluyendo términos técnicos y científicos usados en la descripción, tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención.

40 Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones referidas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de terminología conflictiva, la presente memoria descriptiva tendrá prioridad.

45 Las realizaciones descritas en un aspecto de la presente invención no se limitan al aspecto descrito. Las realizaciones también pueden aplicarse a un aspecto diferente de la invención siempre que las realizaciones no eviten que estos aspectos de la invención funcionen para su fin pretendido.

Definiciones químicas

50 Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a cadenas de hidrocarburo que incluyen C₁₋₂₀, lineales (es decir, “de cadena sencilla”), ramificadas o cíclicas, saturadas o al menos parcialmente y en algunos casos completamente insaturadas (es decir, alqueno y alquino), incluyendo por ejemplo, grupos metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, octilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, octenilo, butadienilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y alenilo. “Ramificado” se refiere a un grupo alquilo en el que un grupo alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propilo, se une a una cadena de alquilo lineal. Los grupos de alquilo ramificados ejemplares incluyen, pero sin limitación, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo. “Alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, un alquilo C₁₋₈), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. “Alquilo superior” se refiere a un grupo alquilo que tiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, “alquilo” se refiere, en particular, a alquilos de cadena sencilla C₁₋₅. En otras realizaciones, “alquilo” se refiere, en particular, a alquilos de cadena ramificada C₁₋₅.

Los grupos alquilo pueden sustituirse opcionalmente (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes de grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes. La expresión "sustituyente del grupo alquilo" incluye pero sin limitación alquilo, alquilo sustituido, halo, arilamino, acilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquilo, aralquiltio, carboxilo, alcoxicarbonilo, oxo y cicloalquilo. Pueden insertarse opcionalmente a lo largo de la cadena de alquilo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo inferior (también denominado en el presente documento "alquilaminoalquilo") o arilo.

Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo sustituido" incluye grupos alquilo, como se define en el presente documento, en los que uno o más átomos o grupos funcionales del grupo alquilo se reemplazan con otro átomo o grupo funcional, incluyendo por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato y mercapto.

El término "arilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a un sustituyente aromático que puede ser un anillo aromático sencillo, o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí, unidos covalentemente, o unidos con un grupo común, tal como, pero sin limitación, un resto de metileno o etileno. El grupo de enlace común también puede ser un carbonilo, como en benzofenona, u oxígeno, como en difeniléter, o nitrógeno, como en difenilamina. El término "arilo" abarca específicamente compuestos aromáticos heterocíclicos. El anillo o los anillos aromáticos pueden comprender fenilo, naftilo, bifenilo, difeniléter, difenilamina y benzofenona, entre otros. En realizaciones particulares, el término "arilo" significa un aromático cíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, e incluyendo anillos aromáticos heterocíclicos y de hidrocarburo de 5 y 6 miembros.

El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes de grupo arilo, que pueden ser iguales o diferentes, en los que el "sustituyente del grupo arilo" incluye alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralquilo, aralquilo, carboxilo, acilo, halo, nitro, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, aciloxilo, acilamino, aroilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, ariltio, alquiltio, alquilenos y $-NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido y aralquilo.

Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "arilo sustituido" incluye grupos arilo, como se define en el presente documento, en los que uno o más átomos o grupos funcionales del grupo arilo se reemplazan con otro átomo o grupo funcional, incluyendo por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato y mercapto. Los ejemplos específicos de grupos arilo incluyen pero sin limitación, ciclopentadienilo, fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirano, piridina, imidazol, benzimidazol, isotiazol, isoxazol, pirazol, piracina, triacina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, indol, carbazol y similares.

"Cíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente parcialmente insaturado. El grupo de cicloalquilo también puede opcionalmente sustituirse con un sustituyente de grupo alquilo como se define en el presente documento, oxo y/o alquilenos. Pueden insertarse opcionalmente a lo largo de la cadena de alquilo cíclico uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, proporcionando por lo tanto un grupo heterocíclico. Los anillos de cicloalquilo monocíclicos representativos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los anillos de cicloalquilo multicíclicos incluyen adamantilo, octahidronaftilo, decalino, alcanfor, canfano y noradamantilo.

"Alcoxilo" se refiere a un grupo alquil-O- en el que el alquilo es como se ha descrito previamente. El término "alcoxilo" como se usa en el presente documento puede referirse, por ejemplo, a metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, f-butoxilo y pentoxilo. El término "oxialquilo" puede usarse indistintamente con "alcoxilo". En algunas realizaciones, el alcoxilo tiene 1, 2, 3, 4 o 5 carbonos.

"Aralquilo" se refiere a un grupo aril-alquilo en el que arilo y alquilo son como se ha descrito previamente, e incluyó arilo sustituido y alquilo sustituido. Los grupos de aralquilo ejemplares incluyen bencilo, feniletilo y naftilmetilo.

"Alquilenos" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático bivalente sencillo o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. El grupo de alquilenos puede ser sencillo, ramificado o cíclico. El grupo de alquilenos también puede estar opcionalmente insaturado y/o sustituido con uno o más "sustituyentes de grupo alquilo". Pueden insertarse opcionalmente a lo largo del grupo alquilenos uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido (también denominado en el presente documento "alquilaminoalquilo"), en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo como se ha descrito previamente. Los grupos de alquilenos ejemplares incluyen metileno ($-CH_2-$); etileno ($-CH_2-CH_2-$); propileno ($-(CH_2)_3-$); ciclohexileno ($-C_6H_{10}-$); $-CH=CH-CH=CH-$; $-CH=CH-CH_2-$; en los que cada uno de q y r es independientemente un número entero de 0 a aproximadamente 20, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, y R es hidrógeno o alquilo inferior; metilendioxilo ($-O-CH_2-O-$); y etilendioxilo ($-O-(CH_2)_2-O-$). Un grupo alquilenos puede tener de aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono y puede tener además 6-20 carbonos.

“Arleno” se refiere a un grupo de arilo bivalente. Un arileno ejemplar es fenileno, que puede tener átomos de carbono anulares disponibles para enlace en posiciones orto, meta o para entre sí, es decir, respectivamente. El grupo arileno también puede ser naftileno. El grupo arileno puede sustituirse opcionalmente (un “arileno sustituido”) con uno o más “sustituyentes de grupo arilo” como se define en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes.

“Aralquileno” se refiere a un grupo bivalente que contiene grupos tanto alquilo como arilo. Por ejemplo, los grupos aralquileno pueden tener dos grupos alquilo y un grupo arilo (es decir, -alquil-aril-alquil), un grupo alquilo y un grupo arilo (es decir, -alquil-aril-) o dos grupos arilo y un grupo alquilo (es decir, -aril-alquil-aril-).

El término “amino” y “amina” se refieren a grupos que contienen nitrógeno tales como NR_3 , NH_3 , NHR_2 y NH_2R , en los que R puede ser alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, alquileno, arileno, aralquileno. Por lo tanto, “amino” como se usa en el presente documento puede referirse a una amina primaria, una amina secundaria o una amina terciaria. En algunas realizaciones, un R de un grupo amino puede ser un diazeniodiolato estabilizado por cationes (es decir, NONO^-X^+).

Las expresiones “amina catiónica” y “amina cuaternaria” se refieren a un grupo amino que tiene otro (es decir, un cuarto) grupo, por ejemplo, un hidrógeno o un grupo alquilo unido al nitrógeno. Por lo tanto, las aminas catiónicas y cuaternarias portan una carga positiva.

El término “alquilamina” se refiere al grupo -alquil- NH_2 .

El término “carbonilo” se refiere al grupo $-(\text{C}=\text{O})-$.

El término “carboxilo” se refiere al grupo $-\text{COOH}$ y el término “carboxilato” se refiere a un anión formado a partir de un grupo carboxilo, es decir, $-\text{COO}^-$.

Los términos “halo”, “haluro” o “halógeno” como se usan en el presente documento se refieren a grupos de fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término “hidroxilo” e “hidroxi” se refieren al grupo $-\text{OH}$.

El término “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo $-\text{OH}$.

El término “mercapto” o “tio” se refiere al grupo $-\text{SH}$. El término “sililo” se refiere a grupos que comprenden átomos de silicio (Si).

Como se usa en el presente documento el término “alcoxisilano” se refiere a un compuesto que comprende uno, dos, tres o cuatro grupos alcoxi unidos a un átomo de silicio. Por ejemplo, tetraalcoxisilano se refiere a $\text{Si}(\text{OR})_4$, en el que R es alquilo. Cada grupo alquilo puede ser igual o diferente. Un “alquilsilano” se refiere a un alcoxisilano en el que uno o más de los grupos alcoxi se han reemplazado con un grupo alquilo. Por lo tanto, un alquilsilano comprende al menos un enlace alquil-Si. La expresión “silano fluorado” se refiere a un alquilsilano en el que uno de los grupos alquilo se sustituye con uno o más átomos de flúor. La expresión “silano catiónico o aniónico” se refiere a un alquilsilano en el que uno de los grupos alquilo se sustituye adicionalmente con un sustituyente de alquilo que tiene una carga positiva (es decir, catiónica) o una negativa (es decir, aniónica) o puede cargarse (es decir, es ionizable) en un ambiente particular (es decir, *in vivo*).

El término “silanol” se refiere a un grupo Si-OH.

Procedimientos para reducir la producción de sebo en la piel

Se proporcionan de acuerdo con algunas realizaciones de la invención procedimientos para reducir la producción de sebo que incluyen aplicar óxido nítrico y/o al menos una fuente de óxido nítrico a la piel de un sujeto para reducir la producción de sebo en la piel. Aunque sin estar ligado a ninguna teoría particular, se postula que la producción de sebo puede reducirse por óxido nítrico mediante uno o más de reducción del tamaño o número de sitios de producción de sebo (es decir reducir el tamaño de las glándulas sebáceas o efectuar toxicidad directa a los sebocitos) o mediante regulación bioquímica de la lipogénesis. En algunos casos, el óxido nítrico puede ser preferentemente tóxico para sitios de producción de sebo sobre sitios de queratinocitos de modo que puede reducirse el tamaño o la cantidad de sitios de producción de sebo sin una reducción sustancial en la viabilidad de los queratinocitos, u otras células viables en la dermis o epidermis. Por ejemplo, en algunos niveles de dosis, la toxicidad del óxido nítrico puede ser preferentemente tóxica para sitios de producción de sebo frente a sitios de queratinización en una relación de 2:1, 3:1 o incluso 4:1.

Por separado, el óxido nítrico también puede modular el mecanismo regulador para la producción de sebo. Los niveles de óxido nítrico requeridos para modular la lipogénesis pueden ser menores que los que son tóxicos para los sitios de producción de sebo. Adicionalmente, en algunos niveles, la producción de sebo puede verse afectada tanto por la modulación de lipogénesis como por una reducción del tamaño o número de los sitios de producción de sebo. En consecuencia, algunas realizaciones de la presente invención pueden proporcionar niveles de óxido nítrico que son no tóxicos para los sebocitos pero que son eficaces en la regulación negativa de lipogénesis, que son tóxicos

para los sitios de producción de sebo, o ambos.

Óxido nítrico gaseoso

5 Se desvelan en el presente documento procedimientos para reducir la producción de sebo incluyendo aplicar óxido nítrico gaseoso directamente o indirectamente a la piel del sujeto. La aplicación de óxido nítrico "directamente" se refiere a la aplicación de óxido nítrico gaseoso a la superficie de la piel, sin ninguna barrera entre el flujo de gas y la piel. La aplicación del óxido nítrico gaseoso "indirectamente" se refiere a la aplicación de óxido nítrico gaseoso a través de un sustrato, tal como una tela, apósito, membrana, medicamento, polvo, pomada y similares, antes de alcanzar la piel.

10 Puede aplicarse óxido nítrico gaseoso a la piel a cualquier presión adecuada, caudal y/o concentración, y puede aplicarse durante cualquier período de tiempo adecuado. Puede aplicarse en un sistema sellado (por ejemplo, una máscara o cámara fijada sobre el área afectada) o puede fluir libremente sobre la superficie de la piel. El óxido nítrico gaseoso también puede estar presente en una mezcla de gases, o puede aplicarse por sí solo. Además, puede usarse óxido nítrico gaseoso en combinación (antes, simultáneamente y/o después) con cualquier otro tratamiento, incluyendo cualquier otro procedimiento descrito en el presente documento y cualquier régimen o tratamiento anti-acné conocido.

Fuente de óxido nítrico

20 Se desvelan en el presente documento procedimientos para reducir la producción de sebo que incluyen aplicar al menos una fuente de óxido nítrico directa o indirectamente a la piel. La aplicación de una fuente de óxido nítrico "directamente" se refiere a la aplicación de una fuente de óxido nítrico directamente a la superficie de la piel, sin ninguna barrera entre la fuente de óxido nítrico y la piel. La aplicación del óxido nítrico gaseoso "indirectamente" se refiere a la aplicación de una fuente de óxido nítrico a través de un sustrato, tal como una tela, apósito, membrana, o sobre otro medicamento, polvo, pomada y similares. La expresión "fuente de óxido nítrico" se refiere a un compuesto, u otra composición o dispositivo que proporciona óxido nítrico a la piel, pero que no es óxido nítrico gaseoso. En algunas realizaciones, la fuente de óxido nítrico incluye un compuesto liberador de óxido nítrico, denominado en lo sucesivo en el presente documento "compuesto liberador de NO". Un compuesto liberador de NO incluye al menos un donante de NO, que es un grupo funcional que puede liberar óxido nítrico en ciertas condiciones.

30 Puede usarse cualquier compuesto liberador de NO adecuado. En algunas realizaciones, el compuesto liberador de NO incluye un compuesto de molécula pequeña que incluye un grupo donante de NO. Los compuestos de moléculas pequeñas se definen en el presente documento como compuestos que tienen un peso molecular de menos de 500 Dalton, e incluyen moléculas pequeñas orgánicas y/o inorgánicas. En algunas realizaciones, el compuesto liberador de NO incluye una macromolécula que incluye un grupo donante de NO. Una macromolécula se define en el presente documento como cualquier compuesto que tiene un peso molecular de 500 Dalton o más. Puede usarse cualquier macromolécula adecuada, incluyendo polímeros reticulados o no reticulados, dendrímeros, compuestos metálicos, compuestos organometálicos, compuestos basados en material inorgánico y otros armazones macromoleculares. En algunas realizaciones, la macromolécula tiene un diámetro nominal que varía de 0,1 nm a 100 μm, y puede comprender la agregación de dos o más macromoléculas, por lo que la estructura macromolecular se modifica adicionalmente con un grupo donante de NO.

40 En algunas realizaciones de la invención, el donante de NO del compuesto liberador de NO libera óxido nítrico tras la exposición a una condición externa, tal como luz, calor, agua, ácido, base y similares. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto liberador de NO incluye un grupo funcional de diazeniodiolato como un donante de NO. El grupo funcional de diazeniodiolato puede producir óxido nítrico en ciertas condiciones, tales como tras la exposición a agua. Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto liberador de NO incluye un grupo funcional de nitrosotiol como el donante de NO. El donante de NO puede producir óxido nítrico en ciertas condiciones, tales como tras exposición a la luz. Los ejemplos de otros grupos donantes de NO incluyen nitrosamina, hidroxil nitrosamina, hidroxil amina e hidroxilurea. También puede usarse cualquier combinación adecuada de donantes de NO y/o compuestos liberadores de NO en los procedimientos descritos en el presente documento. Adicionalmente, el donante de NO puede incorporarse en o sobre la molécula pequeña o macromolécula mediante interacciones covalentes y/o no covalentes.

50 En algunas realizaciones de la invención, las macromoléculas liberadoras de NO pueden estar en forma de partículas liberadoras de NO, tales como las descritas en la Publicación de Estados Unidos n.º 2009/0214618, cuya divulgación se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad. Dichas partículas pueden prepararse por procedimientos descritos en la misma.

55 Como ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, las partículas liberadoras de NO incluyen sílice precipitado cargado con NO. El sílice precipitado cargado con NO puede formarse a partir de monómeros de silano modificados por donantes de óxido nítrico en una red de siloxano co-condensada. En una realización de la invención, el donante de óxido nítrico es un *N*-diazeniodiolato.

En algunas realizaciones, el donante de óxido nítrico puede formarse a partir de un aminoalcoxilano mediante un

procedimiento de precarga, y la red de siloxano co-condensada puede sintetizarse a partir de la condensación de una mezcla de silano que incluye un alcoxisilano y el aminoalcoxisilano para formar una red de siloxano co-condensado modificada con donante de óxido nítrico. Como se usa en el presente documento, el "procedimiento de precarga" significa que el aminoalcoxisilano se "pretrata" o "precarga" con óxido nítrico antes de la co-condensación con alcoxisilano. En algunas realizaciones, el óxido nítrico de precarga puede conseguirse mediante procedimientos químicos. En otra realización, el procedimiento de "precarga" puede usarse para crear redes de siloxano co-condensadas y materiales más densamente funcionalizados con donantes de NO.

La red de siloxano co-condensada puede ser partículas de sílice con un tamaño uniforme, una colección de partículas de sílice con una diversidad de tamaño, sílice amorfo, un sílice ahumado, un sílice nanocristalino, sílice cerámico, sílice coloidal, un revestimiento de sílice, una película de sílice, sílice modificado orgánicamente, sílice mesoporoso, gel de sílice, vidrio bioactivo o cualquier forma adecuada o estado del sílice.

En algunas realizaciones, el alcoxisilano es un tetraalcoxisilano que tiene la fórmula $\text{Si}(\text{OR})_4$, en la que R es un grupo alquilo. Los grupos R pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones el tetraalcoxisilano se selecciona como tetrametil ortosilicato (TMOS) o tetraetil ortosilicato (TEOS). En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula $\text{R}''\text{-(NH-R')}_n\text{-Si}(\text{OR})_3$, en la que R es alquilo, R' es alquileo, alquileo ramificado o aralquileo, n es 1 o 2, y R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y alquilamino.

En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano puede seleccionarse de *N*-(6-aminohexil)aminopropiltrimetoxisilano (AHAP3); *N*-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano (AEAP3); (3-trimetoxisililpropil)di-etilentriamina (DET3); (aminoetilaminometil)fenetiltrimetoxisilano (AEMP3); [3-(metilamino)propil]trimetoxisilano (MAP3); *N*-butilaminopropiltrimetoxisilano (n-BAP3); *t*-butilamino-propiltrimetoxisilano (t-BAP3); *N* etilaminoisobutiltrimetoxisilano (EAiB3); *N*-fenilamino-propiltrimetoxisilano (PAP3); y *N*-ciclohexilaminopropiltrimetoxisilano (cHAP3).

En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula: $\text{NH}[\text{R}'\text{-Si}(\text{OR})_3]_2$, en la que R es alquilo y R' es alquileo. En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano puede seleccionar de bis(3-trietoxisililpropil)amina, bis-[3-(trimetoxisilil)propil]amina y bis-[(3-trimetoxisilil)propil]etilendiamina.

En algunas realizaciones, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el aminoalcoxisilano se precarga para liberación de NO y el grupo amino se sustituye por un diazeniodiolato. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula: $\text{R}''\text{-N}(\text{NONO-X}^+)\text{-R}'\text{-Si}(\text{OR})_3$, en la que R es alquilo, R' es alquileo o aralquileo, R'' es alquilo o alquilamino y X⁺ es un catión seleccionado del grupo que consiste en Na⁺, K⁺ y Li⁺.

La composición de la red de siloxano (por ejemplo, cantidad o la composición química del aminoalcoxisilano) y las condiciones de carga de óxido nítrico (por ejemplo, el disolvente y la base) pueden variarse para optimizar la cantidad y duración de liberación de óxido nítrico. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición de las partículas de sílice puede modificarse para regular la semivida de liberación de NO de partículas de sílice.

En otra realización, el grupo amino de aminoalcoxisilano se sustituye con un diazeniodiolato, y el aminoalcoxisilano que tiene una fórmula de $\text{R}''\text{-N}(\text{NONO-X}^+)\text{-R}'\text{-Si}(\text{OR})_3$, en la que: R es alquilo, R' es alquileo o aralquileo, R'' es alquilo o alquilamino y X⁺ es un catión seleccionado del grupo que consiste en Na⁺ y K⁺.

En algunas realizaciones de la invención, el tamaño de partícula de las partículas de liberación de NO está en un intervalo de 20 nm y 10 μm. El tamaño de partícula puede adaptarse para minimizar o evitar la toxicidad y penetración a través de la epidermis (o dermis comprometida) y en los vasos sanguíneos.

En otra realización, la composición liberadora de NO es S-nitroglutión (GNSO).

Composiciones farmacéuticamente aceptables

En algunas realizaciones, se aplica al menos un compuesto liberador de NO a la piel en una composición farmacéuticamente aceptable. Como tal, está presente al menos una fuente de óxido nítrico en las composiciones farmacéuticamente aceptables. Una composición farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en el presente documento, se refiere a una composición que es adecuada para aplicación a un sujeto, tal como un ser humano, sin efectos secundarios indebidos tales como toxicidad o irritación de la piel. Los efectos secundarios indebidos son los que hacen que la composición sea inadecuada para aplicación a un sujeto debido a que el perjuicio de los efectos secundarios supera los beneficios de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un compuesto liberador de NO; opcionalmente, al menos un agente terapéutico adicional; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos liberadores de NO pueden estar presentes en composiciones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con realizaciones de la invención a cualquier concentración adecuada, pero en algunas realizaciones, los compuestos liberadores de NO están presentes en las composiciones a una concentración suficiente para reducir, eliminar o prevenir el acné y/o reducir la producción de sebo. En algunas realizaciones, la concentración de compuestos liberadores de NO varían de 0,1 % a 20 % p/p en la composición.

Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen al menos una agente terapéutico adicional, tal como los que tienen propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, analgésicas, inmunosupresoras o vasodilatadoras. Otros agentes terapéuticos anti-acné tales como retinoides también pueden incluirse en composiciones de acuerdo con una realización de la invención.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en cualquier forma física, tales como ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, tampones impregnados, soluciones, geles, pulverizaciones, lociones o suspensiones. También pueden estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas, o de parches poliméricos e hidrogeles para liberación controlada. Estas composiciones para aplicación tópica pueden ser estar en forma anhidrida, en forma acuosa o en forma de una emulsión (por ejemplo, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite).

10 El término excipiente se refiere a constituciones "inertes" de composiciones farmacéuticamente aceptables. El término "inerte" indica que dichos constituyentes no son agentes terapéuticos tales como compuestos liberadores de NO u otros compuestos antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, analgésicos, inmunosupresores y vasodilatadores. Sin embargo, como entenderá un experto en la materia, los excipientes pueden proporcionar acción beneficiosa o terapéutica a la piel (por ejemplo, hidratación) que puede afectar directamente al acné. Los excipientes también pueden afectar indirectamente al tratamiento del acné afectando a la actividad de los compuestos liberadores de NO u otros agentes terapéuticos dentro de las composiciones.

15 Se conocen bien en la técnica excipientes para su uso en formulaciones tópicas y pueden encontrarse ejemplos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, R.C. y col., APHA Publications; 5ª ed., 2005). Los excipientes ejemplares pueden incluir talco, carbonato cálcico, fosfato cálcico, estearato de magnesio, ceras, diversos azúcares y tipos de almidón, polímeros, geles, emolientes, agentes espesantes, modificadores de reología, humectantes, glicerol, compuestos básicos orgánicos, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y disolventes. Los ejemplos de modificadores de reología incluyen Carbopol, alquil dimeticona C₂₆₋₂₈, alquil meticona C₂₆₋₂₈, polifenilsisquioxano, trimetilsiloxisilicato, polímeros cruzados de ciclopentasiloxano y dimeticona/viniltrimetilsiloxisilicato, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de emolientes incluyen glicerina, pentilenglicol, pirrolidona sódica, ácido carboxílico, lanolina, isomerato de sacárido, estearoxi dimeticona, estearil dimeticona y mezclas de los mismos. Los emolientes pueden ser útiles para prevenir la deshidratación del estrato córneo que sucede debido al uso de disolventes anhidridos en la formulación. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen metanolaminas, trietanolaminas, Trisamino, AMP-95, AmP-Ultra PC 2000, triisopropanolamina, diisopropanolamina, Neutrol TE, Ethomeen, y mezclas de los mismos. La base orgánica puede hacer el pH del medicamento básico o neutro, y puede afectar directamente a la liberación de NO a partir de los compuestos liberadores de NO que incluyen grupos donantes de NO de diazeniodiolato ralentizando la descomposición del donante con alcalinidad creciente.

20 Otros excipientes ejemplares incluyen porógenos hidrosolubles. Un porógeno hidrosoluble es un aditivo que puede facilitar la captación y difusión de agua a la composición farmacéuticamente aceptable. Puede usarse cualquier porógeno adecuado, pero en algunas realizaciones, el porógeno puede incluir cloruro sódico, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico o mezclas de los mismos. También pueden añadirse como excipientes electrolitos, tales como NaCl.

25 Los polímeros también pueden actuar como excipientes. Los polímeros ejemplares incluyen poliuretanos hidrófilos, poliacrilatos hidrófilos, co-polímeros de carboximetilcelulosa y ácido acrílico, N-vinilpirrolidona, poli(hidroxi ácidos), polianhidridos, polioctoésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos (por ejemplo, polietileno y polipropileno), polialquilenglicoles (por ejemplo, poli(etilenglicol)), polialquilen óxidos (por ejemplo, polietileno óxido), polialquilen tereftalatos (por ejemplo, polietileno tereftalato), alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, haluros polivinílicos (por ejemplo, poli(vinil cloruro)), polivinilpirrolidona, polisiloxanos, poli(vinil acetatos), poliestirenos, copolímeros de poliuretano, celulosa, celulosas derivatizadas, alginatos, poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, derivados de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-caprolactona), copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos.

30 En algunas realizaciones de la invención, los polímeros pueden ser polímeros súper absorbentes (SAP). Un polímero se considera súper absorbente, como se define por la IUPAC, como un polímero que puede absorber y conservar cantidades extremadamente grandes de agua en relación con su propia masa. Los SAP pueden absorber agua hasta 500 veces su propio peso y pueden hincharse hasta 1000 veces su volumen original. Los SAP particulares de interés incluyen poliacrilato sódico, el poliuretano Tecophilic TG-2000 y polímeros preparados mediante el uso de copolímero de poliacrilamida, copolímero de anhídrido maleico de etileno, carboxi-metil-celulosa reticulada, copolímeros de alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, y óxido de polietileno reticulado. En algunas realizaciones, el SAP puede absorber agua de la piel, provocando de este modo la liberación de NO de los compuestos liberadores de NO.

35 En algunas realizaciones de la invención, pueden usarse polímeros que son relativamente hidrófobos. Puede usarse cualquier polímero hidrófobo adecuado. Sin embargo, los polímeros ejemplares que son relativamente hidrófobos incluyen poliuretanos aromáticos, goma de silicona, polisiloxanos, policaprolactona, policarbonato, polivinilcloruro,

polietileno, poli-L-lactida, poli-DL-glicólido, polieteretercetona (PEEK), poliamida, poliimida y polivinil acetato. Además, puede usarse una base de gel hidrófoba y/o un modificador de reología.

5 En algunas realizaciones de la invención, notablemente en geles, los polímeros pueden actuar como agentes espesantes en los medicamentos. Específicamente, la parte polimérica del gel puede actuar como una sustancia viscoelástica y puede conservar el gel en el sitio de aplicación, junto con los compuestos liberadores de NO dispersados en el mismo.

10 En algunas otras realizaciones, notablemente en geles y pomadas, un medicamento que incluye un polímero puede tener untabilidad de modo que forme una capa fina cuando se aplica a la superficie cutánea. Esta película puede permitir la aplicación de los compuestos liberadores de NO contenidos sobre un área amplia y puede servir para mantener los compuestos liberadores de NO en el área afectada de la piel.

Otros excipientes pueden incluir diversos compuestos iónicos o no iónicos para mantener la estabilidad de la formulación, protegiendo de este modo de la desemeulsificación, la sedimentación, la aglomeración o la degradación de la formulación de los constituyentes de formulación que pueden reducir su valor terapéutico o estético.

15 Los ejemplos de compuestos iónicos pueden incluir sales tales como cloruro sódico, cloruro potásico; tensioactivos catiónicos, aniónicos o zwitteriónicos tales como dodecil sulfato sódico (SDS), perfluorooctanoato (PFOA), perfluorooctanosulfonato (PFOS), lauril sulfato de amonio (ALS), lauril éter sulfato sódico (SLES), sulfonato de alquil benceno, bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB), cloruro de cetilpiridinio (CPC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio, dodecil betaína, cocamidopropil betaína y cocoanfoglucinato.

20 Los ejemplos de compuestos no iónicos que pueden actuar como excipientes incluyen tensioactivos no iónicos tales como Pluronic, Tween, AMP y la familia Brij de tensioactivos; y tensioactivos derivados de fuentes biológicas, por ejemplo tensioactivos naturales o semi-sintéticos, tales como ácido oleico, sorbitán trioleato, sorbitán monooleato, lecitina, cocamida MEA, cocamida DEA y cocamidopropil betaína. Los tensioactivos (tanto iónicos como no iónicos) pueden reducir la energía en superficie interfacial y pueden facilitar la difusión del ungüento o el líquido sobre un
25 área más amplia.

En algunas realizaciones de la invención, pueden usarse excipientes de disolvente como vehículo de transporte para los compuestos liberadores de NO y otros excipientes. Las cadenas poliméricas pueden interaccionar con el disolvente y experimentar hinchamiento para formar una red que pueden proporcionar propiedades viscoelásticas al medicamento. En algunas realizaciones del medicamento, el disolvente puede evaporarse tras su aplicación,
30 dejando una película residual de polímero junto con los compuestos liberadores de NO inmovilizados.

Los ejemplos de excipientes de disolvente incluyen dimetil isosorbida, propilenglicol, glicerol, isopropanol, etanol, etilenglicol, polietilenglicol, etoxidiglicol o mezclas de los mismos. Los excipientes de disolventes ejemplares que pueden ser útiles en formulaciones hidrófobas pueden incluir isododecano, isodecil neopentanoato, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, metoxipolietilenglicol, ciclopentasiloxano, ciclotetrasiloxano, dimeticona, caprilil meticona o mezclas de los mismos.
35

Además de las moléculas liberadoras de NO, excipientes y otros agentes terapéuticos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir también otros compuestos que mejoran las propiedades organolépticas de la composición. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen perfumes, tintes y colorantes; agentes quelantes incluyendo pero sin limitación EDTA, EGTA, CP94, ácido cítrico; conservantes incluyendo pero sin limitación compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; cetrimida, cloruro de decualinio y cloruro de cetilpiridinio; agentes mercuriales, tales como nitrato fenilmercuríco, acetato fenilmercuríco y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina.
40

45 *Procedimientos de tratamiento*

Como se ha analizado anteriormente, se proporcionan de acuerdo con algunas realizaciones de la invención procedimientos para reducir la producción de sebo en la piel de un sujeto aplicando óxido nítrico gaseoso y/o al menos una fuente de óxido nítrico a la piel. La reducción de acné puede detectarse por una reducción visual en la cantidad o gravedad del acné y/o por la reducción del dolor o la incomodidad asociados con el acné, como se
50 identifica por el sujeto. Los procedimientos para reducir la producción de sebo en la piel de un sujeto aplicando óxido nítrico gaseoso y/o al menos una fuente de óxido nítrico a la piel pueden usarse en los sujetos que tienen una sobreproducción de sebo en la piel. En algunos casos, la reducción de producción de sebo en la piel, particularmente en los sujetos que tienen una sobreproducción de sebo, puede reducir, eliminar o prevenir el acné.

En algunas realizaciones, el óxido nítrico gaseoso, la al menos una fuente de óxido nítrico y/o una composición farmacéuticamente aceptable de acuerdo con realizaciones de la invención se aplican por vía tópica a la piel del
55 sujeto. Puede tratarse cualquier parte de la piel del sujeto. Sin embargo, en algunas realizaciones, la cara del sujeto se trata mediante un procedimiento descrito en el presente documento. Además, en algunas realizaciones, el tronco

del sujeto se trata mediante un procedimiento descrito en el presente documento.

Adicionalmente, en algunas realizaciones, el óxido nítrico gaseoso, la al menos una fuente de óxido nítrico y/o una composición farmacéuticamente aceptable de acuerdo con realizaciones de la invención se aplican de otra manera, tal como aplicación sistémica. Como se usa en el presente documento, la aplicación sistémica se refiere a aplicación que introduce el óxido nítrico, la al menos una fuente de óxido nítrico y/o la composición farmacéuticamente aceptable por todo el cuerpo. Además, en algunas realizaciones, el óxido nítrico gaseoso, la al menos una fuente de óxido nítrico y/o la composición farmacéuticamente aceptable pueden aplicarse al sujeto por vía parenteral, por vía oral, por vía bucal, por vía subcutánea, mediante inhalación, por vía intratraqueal, por vía quirúrgica, por vía transdérmica o por cualquier otro procedimiento conocido en la técnica para la introducción de un medicamento en el cuerpo.

Los sujetos adecuados para tratar con una realización del procedimiento de la invención incluyen, pero sin limitación, sujetos aviares y mamíferos. Los mamíferos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores (por ejemplo ratas y ratones), lagomorfos, primates, seres humanos y similares, y mamíferos en útero. Es adecuado cualquier sujeto mamífero que necesite tratarse de acuerdo con la presente invención. Los sujetos humanos de ambos sexos y en cualquier estadio del desarrollo (es decir, neonatos, bebés, juveniles, adolescentes, adultos) pueden tratarse de acuerdo con la presente invención.

Las aves ilustrativas de acuerdo con la presente invención incluyen pollos, patos, pavos, gansos, codornices, faisanes, ratites (por ejemplo, avestruz) y aves domésticas (por ejemplo, loros y canarios) y aves en huevo.

La invención también puede llevarse a cabo en sujetos animales, particularmente sujetos mamíferos tales como ratones, ratas, perros, gatos, vacas y caballos para fines veterinarios, y para exploración farmacológica y fines de desarrollo de fármacos.

En algunas realizaciones, los procedimientos no terapéuticos para reducir la producción de sebo pueden incluir usar un procedimiento descrito en el presente documento en combinación con otro régimen terapéutico y/o en combinación con otros medicamentos, tales como los que tienen propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, analgésicas, inmunosupresoras, vasodilatadoras y/o propiedades anti-acné. Por ejemplo, pueden usarse otros agentes anti-acné tales como retinoides, junto con (antes, simultáneamente o después de) la aplicación del óxido nítrico gaseoso y/o al menos una fuente de óxido nítrico. Como tal, en algunas realizaciones de la invención, un paciente puede tratarse con óxido nítrico gaseoso, al menos una fuente de NO y/o una composición descrita en el presente documento en combinación con un agente terapéutico adicional cuando el agente terapéutico adicional no está en la misma composición. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede administrarse un agente terapéutico adicional (por ejemplo, por vía tópica, por vía sistémica, por vía parenteral, por vía oral, por vía bucal, por vía subcutánea, mediante inhalación, por vía intratraqueal, por vía quirúrgica, por vía transdérmica, etc.), bien simultánea y/o bien secuencialmente con aplicación de óxido nítrico, al menos una fuente de óxido nítrico y/o una composición farmacéuticamente aceptable que incluye al menos una fuente de óxido nítrico.

En algunas realizaciones de la invención, una composición farmacéuticamente aceptable puede administrarse a la piel mediante el suministro por pulverización. Puede usarse un propulsor de suministro no acuoso para compuestos liberadores de NO sensibles a agua tales como compuestos modificados con diaceniolato. Además, en algunas realizaciones, los componentes particulares de los medicamentos pueden separarse en algún momento antes de la aplicación del medicamento. Por ejemplo, un compuesto liberador de NO sensible a agua puede almacenarse separado de un componente acuoso o propulsor hasta su aplicación (por ejemplo, mediante pulverización o aplicación de un gel). En algunas realizaciones, los compuestos liberadores de NO pueden combinarse con un constituyente acuoso antes de la aplicación o los compuestos liberadores de NO y un constituyente acuoso pueden aplicarse a la piel secuencialmente.

En algunas realizaciones, un ungüento que contiene compuestos modificados por nitrosotiol puede mantenerse a baja temperatura (por ejemplo $< 0^{\circ}\text{C}$) para minimizar la descomposición térmica y liberación de NO. El ungüento frío puede después aplicarse a la piel y la temperatura elevada de la piel puede permitir la liberación de NO. En algunas realizaciones, el nitrosotiol puede estar presente en un medicamento (por ejemplo, una formulación hidrófila que puede limitar la difusión de NO) de modo que sea estable a temperatura ambiente debido a los efectos de jaula, y después libera NO tras la aplicación a la piel. También puede aplicarse luz a un medicamento que incluya compuestos modificados con nitrosotiol. La aplicación de luz en flujos puede aplicarse para crear flujos de NO.

Un experto en la materia a la que pertenecen estas invenciones ideará muchas modificaciones y otras realizaciones de las invenciones expuestas en el presente documento teniendo el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores y los dibujos asociados. Por lo tanto, debe entenderse que las invenciones no deben limitarse a las realizaciones específicas desveladas y que se pretende que el alcance de las reivindicaciones adjuntas incluya modificaciones y otras realizaciones. Aunque se emplean en el presente documento términos específicos, estos se usan en un sentido genérico y descriptivo solamente y no con el fin de limitar.

La presente invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Se sabe que el aumento en la lipogénesis dérmica está asociado con aumento de la producción de sebo y aumento de la gravedad del acné. Por lo tanto se diseñó un de experimento para determinar si la aplicación de una fuente de óxido nítrico reduciría la lipogénesis estimulada por insulina 1 $\mu\text{g/ml}$ en sebocitos SEB-1.

5 Ejemplo 1

Se determinó la citotoxicidad de Nitricil™-NJ0109 disponible de Novan, INc., Durham, Carolina del Norte. Nitricil™-NJ0109 es un sílice co-condensado liberador de NO. Se determinó la citotoxicidad en queratinocitos humanos normales (NHEK, Lonza) usando el Ensayo de Viabilidad Celular Cell Titer-Blue® (Promega). Se cultivaron células casi hasta la confluencia en placas de 96 pocillos. Antes del tratamiento, el medio de cultivo se retiró y se reemplazó con medio sin suero que contenía insulina para imitar las condiciones usadas en ensayos de lipogénesis. Se añadieron partículas de Nitricil™-NJ0109 (1, 0,5, 0,1 mg/ml) a pocillos y se evaluó la viabilidad celular después de 24, 48 y 72 horas (n= 3 por tratamiento por punto temporal). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Citotoxicidad de NJ0109 para sebocitos humanos (SEB-1) y queratinocitos (NHEK). La citotoxicidad se expresa en referencia a células incubadas solamente con medio.						
Nitricil NJ0109	% de SEB-1 muertos			% de NHEK muertos		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
1 mg/ml	64 %	78 %	67 %	24 %	29 %	31 %
0,5 mg/ml	40 %	54 %	41 %	26 %	6 %	9 %
0,1 mg/ml	0 %	19 %	15 %	-10 %	-24 %	-4 %

Las partículas de Nitricil™-NJ0109 fueron más tóxicas para sebocitos que queratinocitos a todas las concentraciones y en todos los puntos temporales.

A continuación, se estudió la capacidad de concentrados no tóxicos de partículas de Nitricil™-NJ0109 para afectar a la lipogénesis en células SEB-1 activadas por insulina. Las células se indujeron con insulina 1 $\mu\text{g/ml}$ para asegurar que los niveles de lipogénesis, que eran muy bajos en SEB-1 en condiciones de cultivo convencionales, se reforzaban suficientemente para detectar una reducción inducida por tratamiento. Se ensayó la producción de lípidos totales midiendo la cantidad de incorporación de ^{14}C -acetato a lípidos neutros. Como se muestra en la Tabla 2, a concentraciones que no son citotóxicas para células SEB-1, Nitricil™-NJ0109 redujo la lipogénesis en hasta 17 % en un periodo de 24 horas.

Tabla 2

El efecto de NJ0109 en la producción de lípidos total en sebocitos SEB-1 estimulados por insulina

Tratamiento	Producción de lípidos totales†	% de reducción	P-valor‡
Vehículo	5030 \pm 155	--	--
NJ0109 0,1 mg/ml	4430 \pm 126	11,9	< 0,0002
NJ0109 0,01 mg/ml	4170 \pm 142	17,1	< 0,0001
NJ0109 0,001 mg/ml	4830 \pm 275	4,0	> 0,05

† Cada tratamiento se realizó por triplicado. Los valores representan los recuentos promedio por minuto/10⁶ células/h \pm ETM de tres experimentos independientes.

‡ Frente a tratamiento con vehículo (ensayo de t de Student de dos colas).

25

Ejemplo 2

El Ejemplo 1 se duplicó excepto que la composición liberadora de NO fue S-nitroglutión (GSNO) y reemplazó las partículas de Nitricil™. GSNO está disponible de Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan. Los resultados se muestran en las Tablas 3 y 4.

30

Tabla 3

Citotoxicidad de GSNO para sebocitos (SEB-1) y queratinocitos (NHEK) humanos. La citotoxicidad se expresa en referencia a células incubadas solamente con medio.						
GSNO	% de SEB-1 muertas			% de NHEK muertas		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
1,2 mg/ml	85 %	97 %	98 %	34 %	53 %	44 %
0,6 mg/ml	48 %	68 %	67 %	8 %	-11 %	-3 %
0,12 mg/ml	6 %	11 %	19 %	4 %	5 %	15 %

Tabla 4

El efecto de GSNO en la producción de lípidos totales en sebocitos SEB-1 estimulados por insulina

Tratamiento	Producción de lípidos totales [†]	% de reducción	P-valor [‡]
Vehículo	4430 ± 931	--	--
GSNO 0,1 mg/ml	4100 ± 740	7,4	> 0,05
GSNO 0,01 mg/ml	3430 ± 459	22,6	< 0,001
GSNO 0,001 mg/ml	3630 ± 448	18,1	0,003

[†] Cada tratamiento se realizó por triplicado. Los valores representan los recuentos promedio por minuto/10⁶ células/h ± ETM a partir de tres experimentos independientes.

Frente a tratamiento con vehículo (ensayo de t de Student de dos colas).

5

Un experto en la materia a la que pertenecen estas invenciones ideará muchas modificaciones y otras realizaciones de las invenciones expuestas en el presente documento teniendo el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores y los dibujos asociados. Por lo tanto, se debe entender que las invenciones no se limitan a las realizaciones específicas desveladas y que se pretende incluir modificaciones y otras realizaciones en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Aunque en el presente documento se emplean términos específicos, se usan solo en un sentido genérico y descriptivo y no con fines de limitación.

10

La presente invención se describe adicionalmente en referencia a las siguientes cláusulas enumeradas:

15

Cláusula 1. Un procedimiento para disminuir la producción de sebo en la piel de un sujeto que comprende aplicar óxido nítrico y/o al menos una fuente de óxido nítrico a la piel en una cantidad suficiente como para disminuir la producción de sebo.

Cláusula 2. El procedimiento de la cláusula 1, en el que la producción de sebo en la piel disminuye aplicando óxido nítrico gaseoso a la piel del sujeto.

Cláusula 3. El procedimiento de la cláusula 1, en el que la producción de sebo en la piel disminuye aplicando al menos una fuente de óxido nítrico a la piel del sujeto.

20

Cláusula 4. El procedimiento de la cláusula 3, en el que la al menos una fuente de óxido nítrico comprende un compuesto liberador de óxido nítrico (NO).

Cláusula 5. El procedimiento de la cláusula 4, en el que el compuesto liberador de NO comprende un compuesto liberador de NO de molécula pequeña.

25

Cláusula 6. El procedimiento de la cláusula 4, en el que el compuesto liberador de NO comprende un compuesto liberador de NO macromolecular.

Cláusula 7. El método de la cláusula 6, en el que el compuesto liberador de NO macromolecular comprende macromoléculas funcionalizadas con N-diazeniodiolato.

Cláusula 8. El procedimiento de la cláusula 7, en el que las macromoléculas funcionalizadas con N-diazeniodiolato comprenden macromoléculas de polisiloxano co-condensadas con diazeniodiolato.

30

Cláusula 9. El procedimiento de la cláusula 6, en el que el compuesto liberador de NO macromolecular comprende macromoléculas funcionalizadas con nitrosotiol.

Cláusula 10. El procedimiento de la cláusula 4, en el que el compuesto liberador de NO está presente en una composición farmacéuticamente aceptable.

35

Cláusula 11. El procedimiento de la cláusula 10, en el que la composición farmacéuticamente aceptable comprende al menos un otro agente terapéutico.

Cláusula 12. El procedimiento de la cláusula 1, en el que el óxido nítrico se aplica a una concentración que es tóxica para sitios de producción.

Cláusula 13. El procedimiento de la cláusula 1, en el que el óxido nítrico se aplica a una concentración que no es tóxica para los sitios de producción de sebo.

Cláusula 14. El procedimiento de la cláusula 1, en el que el óxido nítrico se aplica a una concentración que es preferentemente tóxica para sitios de producción de sebo sobre queratinocitos.

Cláusula 15. Un procedimiento para disminuir la producción de sebo en la piel de un sujeto que comprende aplicar sistemáticamente un óxido nítrico y/o al menos una fuente de óxido nítrico al sujeto en una cantidad suficiente para disminuir la producción de sebo en la piel.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto liberador de óxido nítrico para su uso en el tratamiento de la sobreproducción de sebo en la piel de un sujeto, en el que el compuesto liberador de NO comprende un grupo funcional de diazeniodiolao o un grupo funcional de nitrosotiol como un donante de NO.
- 5 2. Un procedimiento no terapéutico de disminución de la producción de sebo en la piel de un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho sujeto de un compuesto liberador de óxido nítrico, en el que el compuesto liberador de NO comprende un grupo funcional de diazeniodiolato o un grupo funcional de nitrosotiol como un donante de NO.
- 10 3. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 1 o el procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto liberador de NO tiene un peso molecular de 500 Daltons o más.
4. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 1 o el procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto liberador de NO tiene un peso molecular de menos de 500 Daltons.
- 15 5. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 1, 3 o 4 para el uso de la reivindicación 1, 3 o 4 o el procedimiento de la reivindicación 2, 3 o 4 en el que el compuesto liberador de óxido nítrico está presente en una composición farmacéuticamente aceptable.
6. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 5 para el uso de la reivindicación 5 o el procedimiento de la reivindicación 5, en el que la composición farmacéuticamente aceptable comprende al menos un otro agente terapéutico.
- 20 7. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 1 o el procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto liberador de óxido nítrico se aplica a una concentración que es tóxica para los sitios de producción de sebo.
8. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 1 o el procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto liberador de óxido nítrico se aplica a una concentración que no es tóxica para los sitios de producción de sebo.
- 25 9. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 1 o el procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto liberador de óxido nítrico se aplica a una concentración que es preferentemente tóxica para los sitios de producción de sebo sobre los queratinocitos.
- 30 10. Un compuesto liberador de óxido nítrico para su uso en un procedimiento para tratar la sobreproducción de sebo en la piel de un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento la aplicación sistemática del compuesto liberador de óxido nítrico al sujeto en una cantidad suficiente para disminuir la producción de sebo en la piel, en el que el compuesto liberador de NO comprende un grupo funcional de diazeniodiolato o un grupo funcional de nitrosotiol como un donante de NO.
- 35 11. Un procedimiento no terapéutico de disminución de la producción de sebo en la piel de un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento la aplicación sistemática de un compuesto liberador de óxido nítrico a dicho sujeto en una cantidad suficiente para disminuir la producción de sebo en la piel en el que el compuesto liberador de No comprende un grupo funcional de diazeniodiolato o un grupo funcional de nitrosotiol como un donante de NO.
12. El compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 1, o el compuesto liberador de óxido nítrico de la reivindicación 10 para el uso de la reivindicación 10, en el que la sobreproducción de sebo en la piel se asocia con una afección dermatológica.