

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 648**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61P 17/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2012 PCT/US2012/022276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12103035**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2012 E 12702700 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2667854**

54 Título: **Composiciones de nanopartículas**

30 Prioridad:

**24.01.2011 US 201161435780 P**

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

**23.07.2019**

73 Titular/es:

**ANTERIOS, INC. (100.0%)**

**5 Giralda Farms**

**Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**EDELSON, JONATHAN;**

**KOTYLA, TIMOTHY y**

**THEOBALD, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 720 648 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

Composiciones de nanopartículas

## 5 Antecedentes

Las composiciones de nanopartículas son útiles en una variedad de contextos. Las composiciones de nanopartículas han demostrado ser particularmente útiles y/o efectivas en el contexto de aplicaciones médicas, que incluyen la administración de agentes terapéuticos a pacientes en necesidad de los mismos. Las composiciones de nanopartículas han demostrado ser particularmente útiles y/o efectivas en el contexto de la administración tópica de agentes terapéuticos (véase, por ejemplo, solicitud de patente PCT número PCT US06/46236, presentada el 1 de diciembre de 2006, publicada como WO 08/045107 el 17 de abril de 2008, y titulada "BOTULINUM NANOEMULSIONS"; en la solicitud de patente PCT número PCT US07/86018, presentada el 30 de noviembre de 2007, publicada con el número WO 08/070538 el 12 de junio de 2008, y titulada "AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES"; y/o en la solicitud de patente PCT número PCT US09/48972, presentada el 26 de junio de 2009, publicada como WO 09/158687 el 30 de diciembre de 2009, y titulada "DERMAL DELIVERY").

Las afecciones o trastornos asociados con la piel (que incluyen la superficie de la piel, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, etc.) pueden provocar mucha infelicidad y debilitamiento psicológico para quienes los padecen, y los tratamientos actuales no son muy exitosos y muchas veces tienen efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, de acuerdo con los estudios, el acné a menudo conduce a una reducción de la autoestima y, en ocasiones, incluso a la depresión o el suicidio (véase, por ejemplo, Goodman, 2006, Aust. Fam. Physician 35:503, 2006; Purvis et al., 2006, J. Paediatr. Child. Health 42:793). Se observan desafíos similares con hiperhidrosis (sudoración excesiva), bromhidrosis (olor corporal), cromhidrosis (sudor de color), psoriasis, infección dérmica (por ejemplo, infección por el virus del herpes simple, infección por virus del papiloma humano, infección por hongos, etc.), pérdida de cabello, queratosis actínica, rosácea, arrugas faciales, líneas del cuello, bandas del platismo, trastornos neuromusculares y afecciones que involucran espasmos musculares y/o contracturas, y otras afecciones de la piel. Se han descrito composiciones de nanopartículas que pueden ser útiles y/o efectivas para la administración tópica para el tratamiento de dichos trastornos, pero subsiste la necesidad de composiciones de nanopartículas mejoradas para la administración tópica para un tratamiento más efectivo de trastornos tales como aquellos asociados con la piel. El documento CA 2,688415-A se refiere a composiciones de nanopartículas que incluyen uno o más ácidos nucleicos y usos de los mismos. El documento US 2010/150994A1 se refiere a nanopartículas de entidades anfifílicas para el tratamiento de arrugas y líneas faciales.

## 35 Resumen de la invención

La presente divulgación proporciona formulaciones tópicas para uso en el tratamiento de una afección o trastorno asociado con las glándulas sudoríparas y/o una afección o trastorno asociado con glándulas sebáceas. En particular, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en el tratamiento de hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica, que comprenden las composiciones como se describe en este documento, y como se reivindica en las reivindicaciones

La presente invención abarca el reconocimiento de que las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) son útiles como agentes terapéuticos. De esta manera, las composiciones de nanopartículas que contienen un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo, y sistemas y métodos que se relacionan del mismo, se contemplan en este documento. Las composiciones de nanopartículas vacías (por ejemplo, las composiciones de nanopartículas que no contienen ningún agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo), y sistemas y métodos que se relacionan del mismo, también se contemplan en este documento.

Las composiciones de nanopartículas, tales como aquellas descritas en la solicitud de patente PCT número PCT US06/46236, presentada el 1 de diciembre de 2006, publicadas como WO 08/045107 el 17 de abril de 2008, y tituladas "BOTULINUM NANOEMULSIONS"; en la solicitud de patente PCT número PCT US07/86018, presentada el 30 de noviembre de 2007, publicada como WO 08/070538 el 12 de junio de 2008 y titulada "AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES"; y/o en la solicitud de patente PCT número PCT US09/48972, presentada el 26 de junio de 2009, publicada como el documento WO 09/158687 el 30 de diciembre de 2009 y titulada "DERMAL DELIVERY" se han utilizado con éxito para la administración tópica de agentes terapéuticos. Los presentes inventores han realizado estudios extensos de esta clase de composición y, como se describe en los Ejemplos, han hecho hallazgos importantes y sorprendentes que definen ciertas realizaciones y/o clases de dichas composiciones como particularmente e inesperadamente útiles y/o ventajosas.

La presente divulgación proporciona formulaciones tópicas para uso en el tratamiento de una afección o trastorno asociado con glándulas sudoríparas y/o una afección o trastorno asociado con glándulas sebáceas. En particular, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en el tratamiento de hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea,

dermatitis seborreica que comprende composiciones de nanopartículas particulares como se describe en este documento. Las composiciones de nanopartículas comprenden una población de partículas, en las que la mayoría de partículas tienen diámetros entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 nanómetros, en las que las composiciones de nanopartículas comprenden un aceite, y medio de dispersión acuoso, un surfactante y, opcionalmente, un agente independiente y biológicamente activo y/o un agente terapéutico conocido, en el que el aceite es un triglicérido de cadena media, en el que el surfactante es un polisorbato y en el que la relación de aceite a surfactante está entre aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 1:1 y en el que la formulación comprende adicionalmente uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste de cera emulsionante, miristato de isopropilo, aceite mineral, petróleo blanco, gelatina, metil parabeno y propilparabeno.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden aceite 1349. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden polisorbato 80. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden propilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden metilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden agua purificada. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden gelatina. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden fosfato de sodio dibásico. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden ácido clorhídrico concentrado. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas no comprenden cualesquier parabenos. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas no comprenden metilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas no comprenden propilparabeno.

Las composiciones de nanopartículas, pueden incluir, pero no se limitan a, una nanoemulsión. En algunas realizaciones, una nanoemulsión comprende aceite 1349, polisorbato 80, propilparabeno, solución de cloruro de sodio isotónica, metilparabeno, una solución tampón (que comprende gelatina, fosfato de sodio dibásico, agua purificada, y ácido clorhídrico) y, opcionalmente, un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo. En algunas realizaciones, una nanoemulsión comprende aceite 1349, polisorbato 80, solución de cloruro de sodio isotónica, una solución tampón (que comprende gelatina, fosfato de sodio dibásico, agua purificada, y ácido clorhídrico) y, opcionalmente, un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo. En algunas realizaciones, la nanoemulsión comprende aceite y surfactante en una relación de 0.67:1. En algunas realizaciones, una nanoemulsión comprende aceite y una solución de cloruro de sodio isotónica en una relación de 1:10. En algunas realizaciones, una nanoemulsión comprende surfactante y una solución de cloruro de sodio isotónica en una relación de 1:1.67. En algunas realizaciones, una nanoemulsión comprende los componentes establecidos en cualquiera de los Ejemplos 1-20.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden una solución salina. En algunas realizaciones, la solución salina comprende solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, la solución salina comprende solución de cloruro de sodio isotónica y/o agua. En algunas realizaciones, la solución salina comprende solución de cloruro de sodio isotónica y metilparabeno. En algunas realizaciones, la solución salina comprende los componentes establecidos en cualquiera de los Ejemplos 1-20.

La presente invención abarca el reconocimiento de que las composiciones de nanopartículas proporcionadas se formulan para suministro a un sujeto en necesidad del mismo a través de administración tópica y/o transdérmica (por ejemplo, mediante lociones, cremas, polvos, pomadas, linimentos, geles, gotitas, etc.). Las composiciones de nanopartículas proporcionadas se administraron a un sujeto en necesidad del mismo a través de administración tópica y/o transdérmica (por ejemplo, mediante lociones, cremas, polvos, pomadas, linimentos, geles, gotitas, etc.).

La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe en este documento son particularmente útiles para administración tópica y/o transdérmica. La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas descritas en este documento pueden ser particularmente útiles para el suministro de agentes al nivel dérmico de la piel. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas descritas en este documento se formulan para suministro tópico y/o transdérmico a un sujeto en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas descritas en este documento se administraron a un sujeto en necesidad del mismo a través de suministro tópico y/o transdérmico.

La presente invención proporciona el hallazgo sorprendente de que las formulaciones tópicas descritas en crema y/o loción con propiedades inesperadas y/o beneficiosas.

La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas descritas se pueden utilizar para el suministro de agentes a un sujeto en necesidad del mismo a través de administración tópica y/o transdérmica (por ejemplo, mediante lociones, cremas, polvos, pomadas, linimentos, geles,

gotitas, etc.). Las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas se administraron a un sujeto en necesidad del mismo a través de administración tópica y/o transdérmica (por ejemplo, mediante lociones, cremas, polvos, pomadas, linimentos, geles, gotitas, etc.). En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas se formulan con las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas descritas en este documento. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas que se formulan con las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas son útiles y/o efectivas para administración tópica a un sujeto.

La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones tópicas descritas en este documento como formulaciones en crema y/o loción pueden ser particularmente útiles para administración tópica y/o transdérmica. La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas pueden ser particularmente útiles para el suministro de agentes al nivel dérmico de la piel. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe se formulan para suministro tópico y/o transdérmico a un sujeto en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe se administraron a un sujeto en necesidad del mismo a través de suministro tópico y/o transdérmico.

En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción descritas comprenden agua purificada, metilparabeno, aceite mineral, miristato de isopropilo, vaselina blanca, cera emulsionante, y propilparabeno. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción descritas comprenden agua purificada, aceite mineral, miristato de isopropilo, vaselina blanca, y cera emulsionante. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción descritas comprenden los componentes establecidos en los Ejemplos 1-20.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas como formulaciones en crema y/o loción como se describe en este documento. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas comprenden agua. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas comprenden metilparabeno. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas comprenden aceite mineral. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas comprenden miristato de isopropilo. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas comprenden vaselina blanca. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas comprenden cera emulsionante. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas comprenden propilparabeno. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas no comprenden ningún parabeno. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas no comprenden metilparabeno. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas no comprenden propilparabeno.

La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas pueden ser particularmente útiles para formular formulaciones tópicas que comprenden composiciones de nanopartículas, tales como aquellas descritas en este documento, para administración a un sujeto. La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas pueden ser particularmente útiles para formular nanoemulsiones, tales como aquellas descritas en este documento, para administración a un sujeto.

La presente invención proporciona que resultados sorprendentes y/o inesperados se pueden lograr cuando las formulaciones tópicas que se describen como formulaciones en crema y/o loción se formulan con composiciones de nanopartículas particulares proporcionadas como se describe en este documento.

Las formulaciones tópicas comprenden una mezcla de una composición de nanopartículas proporcionada y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas comprenden una mezcla de una composición de nanopartículas proporcionada como se describe, una solución salina, y una formulación en crema y/o loción proporcionada, como se describe en este documento.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas proporcionadas pueden comprender composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe y formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas pueden comprender composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe, pero no comprenden formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas comprenden una mezcla de composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para administración tópica y/o transdérmica (por ejemplo, mediante lociones, cremas, polvos, pomadas, linimentos, geles, gotitas, etc.).

La presente divulgación proporciona formulaciones tópicas como se describe para uso en métodos para tratar afecciones o trastornos asociados con las glándulas sudoríparas y/o glándulas sebáceas. En particular, la presente invención proporciona formulaciones tópicas como se describe para uso en el tratamiento de hiperhidrosis, sudor no

deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica (por ejemplo, composición de nanopartículas proporcionada como se describe; combinación de formulación tópica que comprende la composición de nanopartículas proporcionada como se describe y formulación en crema y/o loción; etc.) como se describe en este documento.

5 Dichos métodos implican la administración de la formulación tópica como se reivindica a un paciente que sufre de y/o susceptible a hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica. Dichos métodos implican la administración de una formulación tópica como se describe que comprende una composición de nanopartículas vacía (por ejemplo, una  
10 composición de nanopartículas que no contiene un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo) a un paciente que sufre de y/o susceptible a hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica. Dichos métodos implican la administración de una formulación tópica como se describe que comprende una composición de nanopartículas que comprende por lo menos un agente terapéutico conocido y/o agente  
15 biológicamente activo independientemente activo a un paciente que sufre de y/o susceptible a hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica. Dichos métodos implican la administración de una formulación tópica que comprende una composición de nanopartículas como se describe y/o por lo menos un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo formulado con una formulación en crema y/o loción proporcionada  
20 como se describe a un paciente que sufre de y/o susceptible a hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica. Dichos métodos implican la administración de la formulación tópica a través de administración tópica y/o transdérmica (por ejemplo, mediante lociones, cremas, polvos, pomadas, linimentos, geles, gotitas, etc.).

25 En algunas realizaciones, la presente invención demuestra que las formulaciones tópicas como se describe en este documento pueden lograr el suministro controlado de agentes activos eficiente y específicamente a sitios objetivo biológicamente relevantes (por ejemplo, tejidos particulares, locaciones dentro de la piel, células, etc.). En algunas realizaciones, la presente invención demuestra el suministro controlado y/o logro del efecto terapéutico en un cierto sitio objetivo biológicamente relevante sin efectos secundarios significativos asociados con el suministro a otras  
30 áreas.

La presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos para tratar afecciones o trastornos asociados con estructuras epidérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, folículos pilosos, etc.). En algunas realizaciones, la presente invención demuestra que las formulaciones tópicas  
35 como se describe en este documento (por ejemplo, formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe; o combinación de formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe en este documento y formulación en crema y/o loción; etc.) se pueden suministrar agentes activos eficiente y específicamente a la dermis, y que tienen las formulaciones tópicas como se describe en este documento pueden tener efectos terapéuticos luego de  
40 administración a la piel de un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención demuestra suministro dérmico y/o logro de efecto terapéutico sin efectos secundarios significativos asociados con suministro a otras áreas (por ejemplo, a estructuras subdérmicas o extradérmicas y/o a tejidos diferentes de la dermis). En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas como se describen en este documento (por ejemplo, formulaciones tópicas que comprenden composición de nanopartículas proporcionada; como se describe o combinación de las formulaciones  
45 tópicas que comprenden composición de nanopartículas proporcionada como se describe y formulación en crema y/o loción; etc.) se pueden suministrar transdérmicamente agentes activos, tales como agentes terapéuticos (por ejemplo, toxinas botulínicas, anticuerpos monoclonales, etc.).

La presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos para tratar afecciones o trastornos al  
50 administrar a un paciente una composición proporcionada como se describe en este documento (por ejemplo, formulaciones tópicas que comprenden composición de nanopartículas proporcionada como se describe; combinación de formulaciones tópicas que comprenden composición de nanopartículas proporcionada como se describe y formulación en crema y/o loción; etc.). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos para tratar hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica al administrar a un  
55 paciente una composición que contiene una formulación tópica que comprende una composición de nanopartículas proporcionada como se describe (por ejemplo, una nanoemulsión) como se describe en este documento. En algunas realizaciones, la administración es administración local. La administración local es administración tópica.

60 En general, para composiciones de nanopartículas que comprenden un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo, dichas composiciones de nanopartículas se disponen y construyen de tal manera que una cantidad de agente terapéutico se suministra a un sitio objetivo deseado (por ejemplo, a estructuras epidérmicas y/o dérmicas) que es suficiente para tratar la afección o trastorno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas se disponen y construyen (por ejemplo, a través de selección y/o combinación de agentes, estructura de composición, etc.) de tal manera que lograron el efecto  
65 terapéutico deseado luego de administración a la piel. En algunas realizaciones, las composiciones de

nanopartículas proporcionadas se disponen y construyen de tal manera que no inducen efectos clínicos indeseados dentro de y/o fuera del sitio deseado de acción (por ejemplo, superficie de la piel, dermis, etc.). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas se disponen y construyen de tal manera que tienen efectos sistémicos.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas que comprenden composiciones de nanopartículas proporcionadas se pueden formular y/o suministrar de tal manera que se logra el suministro sistemático; en algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se pueden formular y/o suministrar de tal manera que se logra suministro local, pero no sistemático.

La presente divulgación específicamente demuestra suministro efectivo y eficiente de un agente terapéutico (y, en particular, un gran agente biológico, tal como toxina botulínica) a la dermis utilizando composiciones proporcionadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos que comprenden administración de una composición como se describe en este documento sin efectos secundarios clínicamente significativos. Para dar un solo ejemplo, cuando se contempla el suministro tópico, los efectos secundarios clínicamente significativos incluyen, pero no se limitan a, efectos secundarios sistemáticos no deseados, daño al tejido nervioso subyacente a la dermis (por ejemplo, parálisis neuronal), efectos no deseados en los músculos (por ejemplo, parálisis muscular), y/o niveles de sangre indeseables de agente terapéutico, etc. La presente invención proporciona los beneficios sorprendentes y/o capacidades de las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe (por ejemplo, formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe en este documento o una combinación de formulaciones tópicas que comprenden las nanopartículas proporcionadas como se describe y/o formulaciones en crema y/o loción proporcionadas) en comparación con las composiciones de nanopartículas en general.

La descripción proporciona tecnologías para identificar el componente o componentes presentes en las formulaciones tópicas que son responsables de la actividad observada de las composiciones de nanopartículas y/o formulaciones en cremas y/o lociones como se describe. En la medida en que dichas tecnologías identifiquen componentes que puedan lograr los resultados observados independientemente de una estructura de nanopartículas. La presente invención también proporciona uso en medicina, y en particular en el tratamiento de afecciones o trastornos asociados con estructuras dérmicas (por ejemplo, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, folículos pilosos, etc.), de composiciones que contienen uno o más componentes individuales de las formulaciones tópicas descritas. Como se utiliza aquí, un La "composición proporcionada" puede contener uno o más componentes individuales de composiciones de nanopartículas.

#### Definiciones

Abrasión: el término "abrasión", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier medio para alterar, deteriorar, eliminar o destruir la capa superior de la piel. En algunas realizaciones, la abrasión se refiere a un medio mecánico para alterar, deteriorar, eliminar o destruir la capa superior de la piel. En algunas realizaciones, la abrasión se refiere a un medio químico para alterar, deteriorar, eliminar o destruir la capa superior de la piel. Para dar solo algunos ejemplos, los agentes tales como exfoliantes, partículas finas (por ejemplo, partículas de magnesio o aluminio), ácidos (por ejemplo, alfa-hidroxiácidos o beta-hidroxiácidos) y/o alcoholes pueden provocar abrasión. En general, se espera que los mejoradores de permeación tales como aquellos descritos, por ejemplo, por Donovan (véase, por ejemplo, las Publicaciones de patentes de Estados Unidos 2004/009180 y 2005/175636; y la Publicación PCT WO 04/06954), y Graham (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 6,939,852 y la Publicación de Patente de Estados Unidos 2006/093624) etc., provoquen abrasión. Por supuesto, aquellos expertos en la técnica apreciarán que un agente particular puede provocar abrasión cuando está presente en una concentración, o en asociación con uno o más agentes, pero no puede provocar abrasión bajo diferentes circunstancias. Por lo tanto, si un material en particular es o no un "agente abrasivo" depende del contexto. Aquellos expertos en la técnica pueden evaluar fácilmente la abrasión, por ejemplo, mediante la observación de enrojecimiento o irritación de la piel y/o el examen histológico de la piel que muestre alteración, deterioro, eliminación o erosión del estrato córneo.

Administración: el término "administración", como se utiliza en este documento, se refiere al suministro y/o administración de una formulación tópica como se describe a un sujeto. La presente invención contempla rutas de suministro o administración de la formulación tópica que incluye, tópica y/o transdérmica (por ejemplo, mediante lociones, cremas, linimentos, pomadas, polvos, geles, gotas, desodorantes, antitranspirantes, protectores solares, etc.).

Aminoácido: Como se utiliza en este documento, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que se puede incorporar en una cadena de polipéptidos. En algunas realizaciones, un aminoácido tiene la estructura general  $H_2N-C(H)(R)-COOH$ . En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas realizaciones, un aminoácido es un D-aminoácido; en algunas realizaciones, un aminoácido es un L-aminoácido. "Aminoácido estándar" se refiere a cualquiera de los veinte L-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en los péptidos de origen natural. "Aminoácido no estándar" se refiere a cualquier

aminoácido, distinto de Los aminoácidos estándar, independientemente de si se prepara sintéticamente o se obtiene de una fuente natural. Los aminoácidos, que incluyen los aminoácidos de terminal carboxi y/o amino en los péptidos, se pueden modificar por metilación, amidación, acetilación y/o sustitución con otros grupos químicos que pueden cambiar la vida media circulante del péptido sin afectar adversamente su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. El término “aminoácido” se utiliza de manera intercambiable con “residuo de aminoácido” y se puede referir a un aminoácido libre y/o a un residuo de aminoácido de un péptido. Será evidente a partir del contexto en el que se utiliza el término si se refiere a un aminoácido libre o un residuo de un péptido.

Animal: cómo se utiliza en este documento, el término “animal” se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas realizaciones, “animal” se refiere a humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas realizaciones, “animal” se refiere a animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En ciertas realizaciones, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado, un primate y/o un cerdo). En algunas realizaciones, los animales incluyen, pero no se limitan a, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces y/o gusanos. En algunas realizaciones, un animal puede ser un animal transgénico, un animal manipulado genéticamente y/o un clon.

Aproximadamente: como se utiliza en este documento, los términos “aproximadamente” o “alrededor de” en referencia a un número generalmente se consideran números que caen dentro de un rango de 5%, 10%, 15% o 20% en cualquier dirección (mayor o menor que) del número, a menos que se indique lo contrario o sea evidente en el contexto (excepto cuando dicho número sea inferior al 0% o exceda del 100% de un valor posible).

Agente biológicamente activo: Como se utiliza en el presente documento, la frase “agente biológicamente activo” se refiere a cualquier sustancia que tenga actividad en un sistema biológico y/u organismo. Por ejemplo, una sustancia que, cuando se administra a un organismo, tiene un efecto biológico sobre ese organismo, se considera biológicamente activa. En algunas realizaciones, cuando una sustancia (por ejemplo, un polipéptido, ácido nucleico, anticuerpo, etc.) es biológicamente activa, una porción de esa sustancia que comparte por lo menos una actividad biológica de la sustancia completa se denomina normalmente porción “biológicamente activa”.

Composición de nanopartículas botulínicas: El término “composición de nanopartículas botulínicas”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier composición de nanopartículas descrita en el presente documento en la que por lo menos una nanopartícula incluye toxina botulínica. La toxina botulínica puede estar presente dentro de la nanopartícula, sobre la superficie de la nanopartícula y/o dentro de una membrana micelar que define la nanopartícula.

Toxina botulínica: El término “toxina botulínica”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier neurotoxina producida por el Clostridium botulinum. Excepto que se indique lo contrario, el término abarca fragmentos o porciones (por ejemplo, la cadena ligera y/o la cadena pesada) de tal neurotoxina que retiene la actividad apropiada (por ejemplo, actividad relajante muscular). La frase “toxina botulínica”, como se utiliza en el presente documento, abarca los serotipos de toxina botulínica de tipo A, tipo Ab, tipo Af, tipo B, tipo Bf, tipo C1, tipo C2, tipo D, tipo E, tipo F y tipo G; mutantes de los mismos; variantes de los mismos; fragmentos de los mismos; porciones características de los mismos; y/o fusiones de los mismos. En algunas realizaciones, la toxina botulínica está presente como cualquiera de los subtipos descritos en Sakaguchi, 1982, Pharmacol. Ther., 19: 165; y/o Smith et al., 2005, Infect. Immun., 73:5450. Toxina botulínica, como se utiliza en este documento, también abarca tanto un complejo de toxina botulínica (es decir, por ejemplo, los complejos de 300, 600 y 900 kD) como la toxina botulínica purificada (es decir, por ejemplo, aislada) (es decir, por ejemplo, aproximadamente 150 kD). La “toxina botulínica purificada” se define como una toxina botulínica que se aísla, o se aísla sustancialmente, de otras proteínas, incluidas las proteínas que forman un complejo de toxina botulínica. Una toxina purificada puede tener más del 80% de pureza, más del 85% de pureza, más del 90% de pureza, más del 95% de pureza, más del 98% de pureza y/o más del 99% de pureza. Aquellos expertos en la materia apreciarán que la presente invención no está limitada a ninguna fuente particular de toxina botulínica. Por ejemplo, la toxina botulínica para uso de acuerdo con la presente invención puede aislarse de Clostridium botulinum, se puede sintetizar químicamente, se puede producir de forma recombinante (es decir, en una célula u organismo anfitrión que no sea Clostridium botulinum),

Formulación cosmética: el término “formulación cosmética” se utiliza en el presente documento para referirse a una composición de aplicación tópica que contiene uno o más agentes que tienen propiedades cosméticas. Para dar solo algunos ejemplos, una formulación cosmética puede ser un suavizante para la piel, una loción nutritiva tipo emulsión, una loción limpiadora, una crema limpiadora, una leche para la piel, una loción emoliente, una crema para masajes, una crema emoliente, una base de maquillaje, una barra de labios, un paquete facial o gel facial, formulación limpiadora tal como champú, enjuagues, limpiadores corporales, tónicos para el cabello o jabones, y/o una composición dermatológica tal como una loción, pomada, gel, crema, parche, desodorante, antitranspirante y/o aerosol.

Crema: el término “crema” se refiere a una composición para untar, normalmente formulada para la aplicación en la piel. Las cremas normalmente contienen una matriz a base de aceite y/o ácidos grasos. Las cremas formuladas de acuerdo con la presente invención pueden contener nanopartículas y pueden ser capaces de una penetración sustancialmente completa (por ejemplo, de dichas nanopartículas) a través de la piel durante la administración

tópica. Dicha crema también podría actuar como un portador para materiales incorporados (por ejemplo, para uno o más agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos).

Medio de dispersión: el término “medio de dispersión”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un medio líquido en el que se dispersan las partículas (por ejemplo, nanopartículas vacías y/o nanopartículas que contienen uno o más agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos). En general, se forma una dispersión cuando se combinan por lo menos dos materiales inmiscibles. Una dispersión de “aceite en agua” es aquella en la que las partículas oleosas se dispersan dentro de un medio de dispersión acuosa. Una dispersión de “agua en aceite” es aquella en la que las partículas acuosas se dispersan dentro de un medio de dispersión oleoso. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que se puede formar una dispersión a partir de dos medios inmiscibles y no se limita estrictamente a combinaciones de medios acuosos y oleosos. Por lo tanto, el término “medio de dispersión”, se aplica ampliamente a cualquier medio de dispersión a pesar de que es común referirse a las categorías “acuosas” y “oleosas”.

Encapsulado: el término “encapsulado” (también “encapsular” o “encapsular”) se utiliza en este documento para indicar que la entidad encapsulada está completamente rodeada por otro material. Para dar solo un ejemplo, un agente biológicamente activo (por ejemplo, toxina botulínica) puede encapsularse dentro de una nanopartícula en una emulsión. Dicha encapsulación se puede lograr, por ejemplo, durante la formación de una composición de nanopartículas (por ejemplo, una nanoemulsión), por ejemplo, durante la microfluidización. Para dar otro ejemplo, los agentes terapéuticos conocidos y/o los agentes activos biológicamente activos independientemente no están encapsulados dentro de nanopartículas vacías en una emulsión.

Composición de nanopartículas vacías: el término “composición de nanopartículas vacías”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición de nanopartículas que no incluye un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo.

Homología: Como se utiliza en el presente documento, el término “homología” se refiere a la relación global entre moléculas poliméricas, por ejemplo, entre moléculas de polinucleótidos (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas de polipéptidos. En algunas realizaciones, se considera que las moléculas poliméricas son “homólogas” a otra si sus secuencias son por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, o por lo menos 99% idénticas. En algunas realizaciones, se considera que las moléculas poliméricas son “homólogas” a otras si sus secuencias son por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, o por lo menos 99% similares.

Identidad: Como se utiliza en el presente documento, el término “identidad” se refiere a la relación global entre moléculas poliméricas, por ejemplo, entre moléculas de polinucleótidos (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas de polipéptidos. El cálculo del porcentaje de identidad de dos secuencias de ácido nucleico, por ejemplo, se puede realizar al alinear las dos secuencias con fines de comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir espacios en una o ambas de una primera y una segunda secuencia de ácidos nucleicos para una alineación óptima y las secuencias no idénticas se pueden ignorar para propósitos de comparación). En ciertas realizaciones, la longitud de una secuencia alineada para propósitos de comparación es por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90%, por lo menos 95% o el 100% de la longitud de la secuencia de referencia. Luego se comparan los nucleótidos en las posiciones de nucleótidos correspondientes. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios y la longitud de cada espacio, que se necesita introducir para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático. Por ejemplo, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se puede determinar utilizando el algoritmo de Meyers and Miller (CABIOS, 1989, 4: 11-17), que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0) utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de longitud de espacio de 12 y una penalización por espacio de 4. El porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se puede, alternativamente, determinar utilizando el programa GAP en el paquete de software GCG utilizando una matriz NWSgapdna CMP.

Junto con: Como se utiliza en el presente documento, la frase “suministrado junto con” y/o “administrado junto con” se refiere a la administración conjunta y/o administración conjunta de dos o más sustancias o agentes. En algunas realizaciones, de acuerdo con la presente invención, la frase se utiliza en el presente documento en referencia al suministro de un agente biológicamente activo con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas proporcionadas. Una sustancia o agente se suministra junto con las nanopartículas cuando la sustancia o el agente se combinan con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas; se encapsula o rodea completamente de

nanopartículas; se incorpora dentro de una membrana micelar de nanopartículas; y/o se asocia con la superficie exterior de una membrana micelar de nanopartículas. Una sustancia o agente que se suministra junto con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas puede o no estar ligado covalentemente a las nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas. Una sustancia o agente que se va a suministrar junto con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas puede estar o no unido a las nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas por fuerzas de adsorción. En algunas realizaciones, de acuerdo con la presente invención, la frase se utiliza en este documento en referencia a administración simultánea de una composición que comprende nanopartículas vacías con otra composición que comprende un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo. En dichas realizaciones, un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo no es parte de la composición de nanopartículas vacía, pero en cambio, se administra de forma separada al sujeto (por ejemplo, ya sea como una composición separada, o que se ha mezclado y/o formulado junto con la composición de nanopartículas vacía. En algunas realizaciones, un agente terapéutico conocido y/o biológicamente activo independientemente activo no es nanopartículas incorporadas de una composición de nanopartículas; en algunas realizaciones, un agente terapéutico conocido y/o biológicamente activo independientemente activo no se encapsula dentro de las nanopartículas de una composición de nanopartículas; en algunas realizaciones, un agente terapéutico conocido y/o biológicamente activo independientemente activo de otra forma no está en asociación con las nanopartículas de la composición de nanopartículas).

Agente biológicamente activo independientemente activo: el término "agente biológicamente activo independientemente activo" se refiere a un agente que muestra actividad biológica ya sea que el agente esté presente o no en una composición de nanopartículas como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, una o más actividades biológicas particulares del agente se mejoran en una composición de nanopartículas; en algunas realizaciones, una o más actividades biológicas del agente no se mejoran en una composición de nanopartículas.

Aislado: Como se utiliza en el presente documento, el término "aislado" se refiere a una sustancia y/o entidad que ha sido (1) separada de por lo menos algunos de los componentes con los que estaba asociada cuando se produjo inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o o en un entorno experimental), y/o (2) producida, preparada y/o fabricada por la mano del hombre. Las sustancias y/o entidades aisladas se pueden separar de por lo menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, o más de los otros componentes con los que inicialmente se asocia. En algunas realizaciones, las sustancias y/o entidades aisladas son más del 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% puras.

Agente terapéutico conocido: Como se utiliza en el presente documento, el término "agente terapéutico conocido" describe un agente biológicamente activo conocido, antes de su incorporación en una composición de nanopartículas, que tiene un efecto biológico particular, por ejemplo, sobre una estructura dérmica (por ejemplo, por ejemplo, sobre glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, folículos pilosos, etc.). En algunas realizaciones, un agente terapéutico conocido describe un agente biológicamente activo conocido antes de la presentación de la presente solicitud por tener un efecto biológico particular, por ejemplo, sobre una estructura dérmica (por ejemplo, por ejemplo, en glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, folículos pilosos, etc.). Ejemplos de agentes terapéuticos conocidos que se sabe que tienen un efecto biológico particular sobre las glándulas sudoríparas incluyen cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, compuestos de clorhidrex de aluminio, diclorhidrato de aluminio, compuestos de diclorhidrex de aluminio, sesquiclorhidrato de aluminio, sesquiclorhidrex de aluminio, tetraclorhidrex gly de zirconio aluminio, triclorhidrex gly de zirconio aluminio, amonio alumbre, compuestos de sulfato de aluminio, compuestos de aluminio y zirconio, toxina botulínica, medicamentos orales (por ejemplo, clorhidrato de difenhidramina, hidroxizina, glicopirrolato, etc.), fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, glicopirrolato, bromuro de propantelina, benzotropina, etc.), betabloqueadores, antidepresivos, ansiolíticos, talco, talco para bebés y/o combinaciones de los mismos. se sabe que los agentes terapéuticos conocidos de ejemplo tienen un efecto biológico particular sobre las glándulas sebáceas incluyen la toxina botulínica, los limpiadores o jabones, un bactericida tópico (por ejemplo, peróxido de benzoilo, triclosán y/o gluconato de clorhexidina), antibióticos tópicos (por ejemplo, eritromicina de aplicación externa, clindamicina, tetraciclina, etc.), antibióticos orales (por ejemplo, eritromicina, tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, trimetoprima, etc.), tratamientos hormonales (por ejemplo, estrógeno/progestágeno), anticonceptivos orales, dosis bajas de espironolactona, cortisona, etc.), un queratolítico (es decir, una sustancia que disuelve los poros obstruidos de queratina), peróxido de benzoilo, un retinoide tópico (por ejemplo, tretinoína [RETIN-A®], adapaleno [DIFFERIN®] y tazaroteno [TAZORAC®], retinol, isotretinoína, etc.), retinoides orales (por ejemplo, isotretinoína [ACCUTANE®, AMNESTEEM™, SOTRET™, CLARAVIS™]), ácidos retinoicos, un producto natural con actividad anti-acné (por ejemplo, aloe vera, aruna, haldi [es decir, cúrcuma], papaya, etc.), ácido azelaico (nombres de marca AZELEX™, FINACEA®, FINEVIN®, SKINOREN, etc.), los agentes antiinflamatorios (por ejemplo, naproxeno, ibuprofeno, rofecoxib, etc.), nicotinamida (es decir, vitamina B3), aceite de árbol de té (aceite de melaleuca), ácido aminolevulínico azitromicina, metilaminolevulinato, nadifloxacina, PRK124, talarozol, zileutón, rofecoxib, zinc, un agente descrito en Krowchuk (2000, Pediatric Dermatology, 47: 841-857) y/o en Johnson et al. (2000, American Family Physician, 62: 1823-1830 y 1835-1836), y/o combinaciones de los mismos. Ejemplos de agentes terapéuticos conocidos que se sabe tienen un efecto biológico particular sobre los folículos pilosos incluyen minoxidil (ROGAINE®/REGAINE®), finasteride (PROPECIA®), dutasterida (AVODART®), un antiandrógeno (por ejemplo,

5 ketoconazol, fluconazol, espirolactona, etc.), palma enana americana, cafeína, péptidos de cobre, marcadores de espín de nitróxido TEMPO y TEMPOL, ácidos grasos insaturados (por ejemplo, ácido gamma linoléico), agonistas de erizo, ácido azelaico y zinc en combinación, nudillo chino, semilla de calabaza, tretinoína, zinc, ortiga, gel a base de alcohol Tempol (por ejemplo, MTS-01, etc.), Aldara, alefacept, AS101, bimatoprost, capsaicina, efalizumab, FK506, GP11046, GP11511, hidroxiclороquina, latanoprost, MK0906, roxitromicina, Targretin Gel al 1%, tetrapéptido inhibidor del proteasoma aldehído (por ejemplo, NIOSH101, etc.), y/o combinaciones de los mismos. Se sabe que los agentes terapéuticos conocidos de ejemplo tienen un efecto biológico particular en el tratamiento y/o prevención de la psoriasis incluyen, pero no son limitado a, toxina botulínica; alquitrán de hulla; ditranol (antralina); un corticosteroide tal como desoximetasona (TOPICORT®); un análogo de vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol); un retinoide; aceite de argán; administración tópica de psoraleno con exposición a luz A ultravioleta (PUVA); cardo de leche; metotrexato; ciclosporina; el antimetabolito tioguanina; hidroxiurea; sulfasalazina; micofenolato mofetil; azatioprina; tacrolimus; y/o productos terapéuticos a base de anticuerpos (por ejemplo, alefacept [AMEVIEVE®], etanercept [EMBREL®], infliximab [REMICADE®], efalizumab [RAPTIVA®], etc.).

15 Microfluidizado: Como se utiliza en el presente documento, el término "microfluidizado" significa expuesto a altas fuerzas de corte. En algunas realizaciones, dicha exposición a altas fuerzas de corte se logra mediante la exposición a alta presión; en algunas realizaciones, dicha alta presión está dentro del rango de aproximadamente 15.000 psi a aproximadamente 26.000 psi. En algunas realizaciones, dicha exposición a altas fuerzas de corte se logra mediante cavitación. En algunas realizaciones, dicha exposición a altas fuerzas de corte se logra pasando una muestra a través de un instrumento tal como, por ejemplo, un Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) u otro dispositivo similar que puede ser útil para crear una composición de nanopartículas uniforme. En algunas realizaciones, una muestra se microfluidiza a través de la exposición a altas fuerzas de corte durante un período de tiempo menor de aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo es menor de aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2 o aproximadamente 1 minuto(s). En algunas realizaciones, el período de tiempo está dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo es de aproximadamente 30 segundos. En algunas realizaciones, una muestra se "microfluidiza" a través de una exposición única a altas fuerzas de corte; dichas realizaciones se denominan microfluidización de "un solo paso".

30 Nanoemulsión: una emulsión se define tradicionalmente en la técnica "como un sistema... que consiste en un líquido dispersado con o sin un emulsionante en un líquido inmisible generalmente en gotitas de un tamaño mayor que el tamaño coloidal" Medline Plus Online Medical Dictionary, Merriam Webster (2005). El término "nanoemulsión", como se utiliza en este documento, se refiere a una emulsión en la que por lo menos algunas de las gotitas (o partículas) tienen diámetros en el rango de tamaño de nanómetros. Como lo entenderán aquellos expertos en la técnica, una nanoemulsión se caracteriza por gotitas o partículas mil veces más pequeñas que las gotitas o partículas de microemulsión.

40 Nanopartícula: cómo se utiliza en este documento, el término "nanopartícula" se refiere a cualquier partícula que tenga un diámetro inferior a 1000 nanómetros (nm). En algunas realizaciones, una nanopartícula tiene un diámetro inferior a 300 nm, como lo define la National Science Foundation. En algunas realizaciones, una nanopartícula tiene un diámetro de menos de 100 nm como lo definen la National Institutes of Health. En algunas realizaciones, las nanopartículas son micelas porque comprenden un compartimiento cerrado, separado de la solución a granel por una membrana micelar. Una "membrana micelar" comprende entidades anfífilas que se han agregado para rodear y encerrar un espacio o compartimento (por ejemplo, para definir un lumen).

50 Composición de nanopartículas: Como se utiliza en este documento, el término "composición de nanopartículas" se refiere a cualquier sustancia que contenga por lo menos una nanopartícula. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas es una colección uniforme de nanopartículas. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son dispersiones o emulsiones. En general, se forma una dispersión o emulsión cuando se combinan por lo menos dos materiales inmiscibles. Una dispersión de "aceite en agua" es aquella en la que las partículas oleosas (o hidrofóbicas o no polares) se dispersan dentro de un medio de dispersión acuosa. Una dispersión de "agua en aceite" es aquella en la que las partículas acuosas (o hidrófilas o polares) se dispersan dentro de un medio de dispersión oleoso. Aquellos expertos en la materia apreciarán que se puede formar una dispersión a partir de dos medios inmiscibles y no se limita estrictamente a combinaciones de medios acuosos y oleosos. El término "medio de dispersión", por lo tanto, se aplica ampliamente a cualquier medio de dispersión a pesar de que es común referirse a las categorías "acuosas" y "oleosas". En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son nanoemulsiones. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden micelas. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas comprende partículas tales como aquellas descritas en la patente de Estados Unidos Número 7,763,663, expedida el 27 de julio de 2010, y titulada "POLYSACCHARIDE-CONTAINING BLOCK COPOLYMER PARTICLES AND USES THEREOF". En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas comprende una nanoemulsión como se describe en la solicitud de patente PCT número PCT/US06/026918, presentada el 11 de julio de 2006, publicada como WO 08/010788 el 24 de enero de 2008, y titulada "COMPOSICIONES AND METHODS FOR MAKING AND USING NANOEMULSIONS". En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas comprende una nanoemulsión como se describe en la solicitud de patente PCT número PCT US06/46236, presentada el 1 de diciembre de 2006, publicada como WO

08/045107 el 17 de abril de 2008 y titulada "BOTULINUM NANOEMULSIONS". En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas comprende nanopartículas de entidades anfífilas, como se describe en la solicitud de patente PCT número PCT/US07/86018, presentada el 30 de noviembre de 2007, publicada como WO 08/070538 el 12 de junio de 2008, y titulada "AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES". En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas comprende partículas como se describe en la solicitud PCT número de serie PCT/US08/65329, presentada el 30 de mayo de 2008, publicada como publicación PCT WO 08/151022 el 11 de diciembre de 2008, y titulada "NUCLEIC ACID NANOPARTICLES AND USES THEREFOR". En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas comprende partículas como se describe en la solicitud de patente PCT número PCT/US07/86040, presentada el 30 de noviembre de 2007, publicada como publicación PCT WO 08/140594 el 20 de noviembre de 2008, y titulada "PEPTIDE NANOPARTICLES AND USES THEREFOR". En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas comprende partículas como se describe en la solicitud de patente PCT número PCT US09/48972, presentada el 26 de junio de 2009, publicada como WO 09/158687 el 30 de diciembre de 2009, y titulada "THERMAL DELIVERY". En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son estables. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas incluyen uno o más agentes biológicamente activos para administrarse junto con las nanopartículas. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son composiciones de nanopartículas vacías (por ejemplo, no contienen ningún agente terapéutico conocido y/o agentes biológicamente activos independientemente activos).

No contaminado con: la frase "no contaminado con", cuando se utiliza en este documento para referirse a una composición de nanopartículas, es sinónimo de "sustancialmente libre de" y describe una composición de nanopartículas que contiene no más de aproximadamente el 50% del material mencionado. Por ejemplo, si se dice que una composición de nanopartículas está "sustancialmente libre de" partículas cuyo diámetro está fuera del rango establecido, entonces no más de aproximadamente 50% de las partículas en esa composición tienen diámetros fuera del rango. En algunas realizaciones, no más del 25% de las partículas están fuera del rango. En algunas realizaciones, no más del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5 %, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las partículas tienen diámetros fuera del rango establecido.

Ácido nucleico: cómo se utiliza en este documento, el término "ácido nucleico", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que es o puede ser incorporada en una cadena de oligonucleótidos. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un compuesto. y/o sustancia que es o puede incorporarse a una cadena de oligonucleótidos a través de un enlace fosfodiéster. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a residuos de ácido nucleico individuales (por ejemplo, nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a una cadena de oligonucleótido que comprende residuos de ácido nucleico individuales. Como se utiliza en este documento, los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido" se pueden utilizar de manera intercambiable. En algunas realizaciones, "ácido nucleico ácido" abarca tanto el ARN como el ADN de cadena sencilla o doble y/o el ADNc. Adicionalmente, los términos "ácido nucleico", "ADN", "ARN" y/o términos similares incluyen análogos de ácidos nucleicos, por ejemplo, análogos que tienen una estructura principal de fosfodiéster distinta. Por ejemplo, los llamados "ácidos nucleicos peptídicos", que son conocidos en la técnica y tienen enlaces peptídicos en lugar de enlaces de fosfodiéster en la estructura principal, se consideran dentro del alcance de la presente invención. El término "secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos" incluye todas las secuencias de nucleótidos que son versiones degeneradas de los otros y/o codifican la misma secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos que codifican proteínas y/o ARN pueden incluir intrones. Los ácidos nucleicos se pueden purificar a partir de fuentes naturales, producidos utilizando sistemas de expresión recombinantes y opcionalmente purificado, sintetizado químicamente, etc. Cuando sea apropiado, por ejemplo, en el caso de moléculas sintetizadas químicamente, los ácidos nucleicos pueden comprender análogos de nucleósidos tales como análogos que tienen bases o azúcares modificados químicamente, modificaciones de la estructura principal, etc. Una secuencia de ácidos nucleicos se presenta en la dirección de 5' a 3' a menos que se indique lo contrario. El término "segmento de ácido nucleico" se utiliza en este documento para referirse a una secuencia de ácidos nucleicos que es una porción de una secuencia de ácido nucleicos más larga. En muchas realizaciones, un segmento de ácido nucleico comprende por lo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es o comprende nucleósidos naturales (por ejemplo, adenosina, timidina, guanosina, citidina, uridina, desoxiadenosina, desoxitimidina, desoxiguanosina y desoxicitidina); análogos de nucleósidos (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metil adenosina, 5-metilcitidina, C-5 propinil-citidina, C-5 propinil-uridina, 2-aminoadenosina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-propinil-uridina, C5-propinil- citidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina); bases químicamente modificadas; bases biológicamente modificadas (por ejemplo, bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororibosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa y hexosa); y/o grupos fosfato modificados (por ejemplo, fosforotioatos y enlaces 5'-N-fosforamidita). En algunas realizaciones, La presente invención se dirige específicamente a "ácidos nucleicos no modificados", que significa ácidos nucleicos (por ejemplo, polinucleótidos y residuos, que incluyen los nucleótidos y/o nucleósidos) que no se han modificado químicamente.

Paciente: Como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a cualquier organismo al que se puede administrar una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales

como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y humanos). En algunas realizaciones, un paciente es un humano.

5 Farmacéuticamente aceptable: el término “farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a agentes que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

10 Premezcla: como se utiliza en este documento, el término “premezcla” se refiere a cualquier combinación de componentes que se utiliza posteriormente para generar una composición de nanopartículas de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, una premezcla es cualquier colección de Ingredientes que, cuando se someten a altas fuerzas de corte, generan nanopartículas de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, una premezcla contiene dos o más solventes inmiscibles. En algunas realizaciones, una premezcla contiene componentes que se autoensamblan en nanopartículas. En algunas realizaciones, una premezcla contiene  
15 componentes que se autoensamblan en micelas. En algunas realizaciones, una premezcla contiene una o más entidades anfífilas como se describe en la solicitud PCT copendiente número de serie de PCT/US07/86018, presentada el 30 de noviembre de 2007, publicada como WO 08/070538 en 12 de junio de 2008, y titulado “AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES.” En algunas realizaciones, una premezcla contiene uno o más agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos. En algunas realizaciones, la premezcla no contiene ningún agente terapéutico conocido y/o agentes biológicamente activos independientemente activos. En algunas realizaciones, una premezcla se agita, se mezcla y/o se sacude; en algunas realizaciones, una premezcla se agita, se mezcla y/o se sacude antes de ser sometido a una alta fuerza de corte. En algunas realizaciones, una premezcla comprende por lo menos un solubilizado componente (es decir, por lo menos un componente que está en solución); en algunas de dichas realizaciones, la premezcla se somete a una alta fuerza de  
20 corte después de que se logra dicha solubilización.

30 Puro: Como se utiliza en el presente documento, una sustancia y/o entidad es “pura” si está sustancialmente libre de otros componentes. Por ejemplo, una preparación que contiene más de aproximadamente el 90% de una sustancia y/o entidad particular se considera normalmente una preparación pura. En algunas realizaciones, una sustancia y/o entidad es por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% puro.

35 Refractario: el término “refractario”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier sujeto que no responde con una eficacia clínica esperada después de la administración de las composiciones proporcionadas como lo observa normalmente el personal médico en ejercicio.

40 Autoadministración: el término “autoadministración”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a la situación en la que un sujeto tiene la capacidad de administrarse una composición a sí mismo sin requerir supervisión médica. En algunas realizaciones, la autoadministración se puede realizar fuera de un entorno clínico. Para dar solo un ejemplo, en algunas realizaciones, una crema cosmética facial puede ser administrada por un sujeto en la propia casa.

45 Fuerza de corte: como se utiliza en este documento, el término “fuerza de corte” se refiere a una fuerza que es paralela o tangencial a la cara de un material, en oposición a una fuerza que es perpendicular a la cara de un material. En algunas realizaciones, una composición se expone a altas fuerzas de corte para producir una composición uniforme de nanopartículas. Cualquier método conocido en la técnica. Se puede utilizar para generar altas fuerzas de corte. En algunas realizaciones, la cavitación se utiliza para generar altas fuerzas de corte. En algunas realizaciones, la homogeneización a alta presión se utiliza para generar fuerzas de corte elevadas. Alternativamente o adicionalmente, Se puede administrar una alta fuerza de corte por exposición a alta presión, por ejemplo, aproximadamente 15.000 psi. En algunas realizaciones, dicha alta presión está dentro del rango de aproximadamente 18.000 psi a aproximadamente 26.000 psi; en algunas realizaciones, está dentro del rango de alrededor de 20.000 psi a alrededor de 25.000 psi. En algunas realizaciones, y para dar solo un ejemplo, un Procesador Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) u otro dispositivo similar se utiliza para generar una alta fuerza de corte. Los Procesadores Microfluidizer® proporcionan alta presión y una alta velocidad de corte resultante al acelerar una composición a través de microcanales (que normalmente tienen dimensiones del orden de 75 micrones) a una velocidad alta (normalmente en el rango de 50 m/s - 300 m/s) para reducción de tamaño al rango de nanoescala. Cuando el fluido sale de los microcanales, forma chorros que chocan con chorros de microcanales opuestos. En los canales, el fluido experimenta un alto esfuerzo cortante (hasta  $10^7$  1/ s), que es órdenes de magnitud superior a la de las tecnologías convencionales. Las colisiones de chorros provocan la mezcla a niveles de submicrón. Por lo tanto, En tales dispositivos, el alto esfuerzo cortante y/o el impacto pueden lograr la reducción del tamaño de las partículas y la mezcla de múltiples fases. En algunas realizaciones, una muestra se expone a altas fuerzas de corte durante un período de tiempo inferior a unos 10 minutos. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es menor de aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 2 minutos, o aproximadamente 1 minuto. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo está dentro del rango de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos; en algunas  
50  
55  
60  
65

realizaciones, el periodo de tiempo es menor de aproximadamente 1 minuto; en algunas realizaciones, el periodo de tiempo es aproximadamente 30 segundos. En algunas realizaciones, una muestra es "microfluidizada" a través de una sola exposición a altas fuerzas de corte; dichas realizaciones se denominan en el presente documento como microfluidización de "paso único".

5 Similitud: Como se utiliza en el presente documento, el término "similitud" se refiere a la relación global entre moléculas poliméricas, por ejemplo, entre moléculas de polinucleótidos (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas de polipéptidos. El cálculo del porcentaje de similitud de las moléculas poliméricas entre sí, se puede realizar de la misma manera que el cálculo del porcentaje de identidad, excepto que el cálculo del porcentaje de similitud tiene en cuenta las sustituciones conservativas como se entiende en la técnica.

15 Molécula pequeña: En general, una "molécula pequeña" es una molécula que es menor de aproximadamente 5 kilodaltons (kD) en tamaño. En algunas realizaciones, la molécula pequeña es menor de aproximadamente 4 kD, 3 kD, aproximadamente 2 kD, o aproximadamente 1 kD. En algunas realizaciones, la molécula pequeña es menor de aproximadamente 800 daltons (D), aproximadamente 600 D, aproximadamente 500 D, aproximadamente 400 D, aproximadamente 300 D, aproximadamente 200 D, o aproximadamente 100 D. En algunas realizaciones, una molécula pequeña es menor de aproximadamente 2000 g/mol, menor de aproximadamente 1500 g/mol, menor de aproximadamente 1000 g/mol, menor de aproximadamente 800 g/mol, o menor de aproximadamente 500 g/mol. En algunas realizaciones, las moléculas pequeñas no son poliméricas. En algunas realizaciones, de acuerdo con la presente invención, las moléculas pequeñas no son proteínas, polipéptidos, oligopéptidos, péptidos, polinucleótidos, oligonucleótidos, polisacáridos, glicoproteínas, proteoglicanos, etc.

25 Estable: el término "estable", cuando se aplica a las composiciones proporcionadas en este documento, significa que las composiciones mantienen uno o más aspectos de su estructura física (por ejemplo, rango de tamaño y/o distribución de partículas) durante un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas estable es aquella para la cual el tamaño de partícula promedio, el tamaño de partícula máximo, el rango de tamaños de partícula y/o la distribución de tamaños de partícula (es decir, el porcentaje de partículas por encima de un tamaño designado y/o fuera de un rango designado de tamaños) se mantiene por un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es por lo menos aproximadamente una hora; en algunas realizaciones el periodo de tiempo es aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente un (1) día, aproximadamente una (1) semana, aproximadamente dos (2) semanas, aproximadamente un (1) mes, aproximadamente dos (2) meses, aproximadamente tres (3) meses, aproximadamente cuatro (4) meses, aproximadamente cinco (5) meses, aproximadamente seis (6) meses, aproximadamente ocho (8) meses, aproximadamente diez (10) meses, aproximadamente doce (12) meses, aproximadamente veinticuatro (24) meses, aproximadamente treinta y seis (36) meses, o más. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo está dentro del rango de aproximadamente un (1) día a aproximadamente veinticuatro (24) meses, aproximadamente dos (2) semanas a aproximadamente doce (12) meses, aproximadamente dos (2) meses a aproximadamente cinco (5) meses, etc. Por ejemplo, si una población de partículas de nanoemulsión se somete a almacenamiento prolongado, cambios de temperatura, y/o cambios de pH y una mayoría de las nanopartículas en la formulación tópica composición mantiene un diámetro dentro de un rango indicado (por ejemplo, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 120 nm), la composición de nanopartículas es estable. Para algunas de dichas poblaciones, una mayoría es más de aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5%, aproximadamente 99.6%, aproximadamente 99.7%, aproximadamente 99.8%, aproximadamente 99.9% o más. En algunas realizaciones de la invención, cuando una formulación tópica comprende un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo, la formulación se considera estable si la concentración de agente terapéutico y/o un agente biológicamente activo independientemente activo (por ejemplo, toxina botulínica) se mantiene en la formulación durante el periodo designado de tiempo bajo un conjunto designado de condiciones. En algunas realizaciones de la invención, en la que una formulación tópica comprende por lo menos un agente terapéutico y/o un agente biológicamente activo independientemente activo, la formulación se considera estable si la concentración de agente terapéutico y/o un agente biológicamente activo independientemente activo (por ejemplo, toxina botulínica) se mantiene en la composición durante el periodo designado de tiempo bajo un conjunto designado de condiciones. En algunas realizaciones de la invención, en la que una composición proporcionada comprende un agente terapéutico y/o un agente biológicamente activo independientemente activo, la composición proporcionada se considera estable si la biodisponibilidad del agente activo (por ejemplo, toxina botulínica) se mantiene durante el periodo designado de tiempo bajo un conjunto designado de condiciones. Como lo apreciarán aquellos expertos en la técnica, la biodisponibilidad de un agente terapéutico y/o un agente biológicamente activo independientemente activo en una nanoemulsión, en algunas realizaciones, puede reflejar la cantidad o la concentración del agente en forma activa (por ejemplo, no degradado o inactivado de otra manera); en algunas realizaciones, la biodisponibilidad puede ser independiente de la cantidad o concentración del agente activo. Es decir, en algunas realizaciones, la biodisponibilidad se puede mantener, aunque la cantidad o la concentración aumenten (por ejemplo, hasta el X% del nivel de estudio) o disminuyan (por ejemplo, hasta el Y% del nivel de inicio).

65 Sustancialmente: Como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de exhibir la extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Un experto

en las artes biológicas entenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, si alguna vez, se completan y/o proceden a completarse, logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término “sustancialmente” se utiliza en el presente documento para capturar la posible falta de integridad inherente en muchos fenómenos biológicos y químicos.

5 Substancialmente libre de: Se dice que una composición de nanopartículas está “sustancialmente libre de ‘partículas cuyo diámetro está fuera del rango establecido cuando no más del 50% de las partículas en esa composición tienen diámetros fuera del rango. En algunas realizaciones, no más del 25% de las partículas están fuera del rango. En algunas realizaciones, no más del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las partículas tienen diámetros fuera del rango establecido.

15 Que sufre de: Un individuo que “sufre de” una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, cualquier enfermedad, trastorno o afección, que incluye, pero no se limita a, cualquier enfermedad, trastorno o afección descritos en este documento) que se ha diagnosticado o presenta síntomas de la enfermedad, trastorno o afección. Las enfermedades, trastornos o afecciones son afecciones asociadas con las glándulas sudoríparas o glándulas sebáceas, tales como el acné; hiperhidrosis; sudoración no deseada; bromhidrosis; olor corporal; cromhidrosis; pérdida de cabello; psoriasis; queratosis actínica; infección dérmica; dermatitis eccematosa (por ejemplo, dermatitis atópica, etc.); trastorno que produce exceso de sebo; quemaduras; fenómeno de Raynaud; lupus eritematoso; trastorno de hiperpigmentación; trastorno de hipopigmentación; cáncer de piel, etc.

20 Susceptible a: un individuo que es “susceptible a” una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, cualquier enfermedad, trastorno o afección, que incluye, pero no se limita a, cualquier enfermedad, trastorno o afección que se describe en el presente documento) que está en riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección no muestra ningún síntoma de la enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección no ha sido diagnosticado con la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas realizaciones, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección es un individuo que ha estado expuesto a condiciones asociadas con el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, el individuo ha sido expuesto a un agente infeccioso; el individuo ha estado expuesto a un riesgo ambiental que se cree provoca la enfermedad, el trastorno y/o la afección; etc.) en algunas realizaciones, el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno y/o afección es un riesgo basado en la población (por ejemplo, un individuo porta un gen y/o alelo asociado con la enfermedad, trastorno y/o afección).

35 Los síntomas se reducen: de acuerdo con la presente invención, “los síntomas se reducen” cuando uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular se reducen en magnitud (por ejemplo, intensidad, severidad, etc.) o frecuencia. Para mayor claridad, un retraso en la aparición de un síntoma particular se considera una forma de reducir la frecuencia de ese síntoma. Para dar solo algunos ejemplos, cuando la afección en cuestión es el acné, los síntomas de esa afección se reducen cuando (por ejemplo, diámetro, volumen, etc.) y/o gravedad (por ejemplo, enrojecimiento, respuesta inflamatoria, etc.) de uno o más manchas en el área seleccionada se reducen, y/o cuando se reduce el número total de manchas (por ejemplo, en la cara de un sujeto, la espalda, etc.). Cuando la afección en cuestión es hiperhidrosis y/o sudoración no deseada, los síntomas se reducen cuando el sujeto produce menos sudor. No se pretende que la presente invención se limite solo a los casos en que se eliminan los síntomas. La presente invención contempla específicamente el tratamiento de tal manera que uno o más síntomas se reducen (y la condición del sujeto se “mejora”), aunque no se elimina completamente.

45 Cantidad terapéuticamente efectiva: Como se utiliza en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a una población que sufre o es susceptible de una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una que reduce la incidencia y/o la gravedad de, y/o retrasa la aparición de, uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que el término “cantidad terapéuticamente efectiva” no requiere de hecho que se logre un tratamiento exitoso en un individuo particular. Más bien, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser esa cantidad que proporciona una respuesta farmacológica deseada particular en un número significativo de sujetos cuando se administra a pacientes que necesitan tal tratamiento. Se entiende específicamente que los sujetos particulares pueden, de hecho, ser “refractario” a una “cantidad terapéuticamente efectiva”. Para dar solo un ejemplo, un sujeto refractario puede tener una baja biodisponibilidad de tal manera que no se pueda obtener eficacia clínica. En algunas realizaciones, la referencia a una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una referencia a una cantidad medida en uno o más tejidos específicos. Aquellos expertos en la materia apreciarán que, en algunas realizaciones, un agente terapéuticamente efectivo puede formularse y/o administrarse en una dosis única. En algunas realizaciones, un agente terapéuticamente efectivo se puede formular y/o administrar en una pluralidad de dosis, por ejemplo, como parte de un régimen de dosificación.

65 Agente terapéutico: como se utiliza en este documento, la frase “agente terapéutico” se refiere a cualquier agente que tenga un efecto terapéutico y/o provoque un efecto biológico y/o farmacológico deseado, cuando se administra a un sujeto. Ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, entre otros, toxinas botulínicas y anticuerpos monoclonales y fragmentos de los mismos.

Solvente tóxico: Como se utiliza en el presente documento, el término “solvente tóxico” se refiere a cualquier sustancia que pueda alterar, deteriorar, eliminar o destruir el tejido de un animal. Como entenderá un experto en la técnica, el tejido de un animal puede incluir células vivas, células muertas, matriz extracelular, uniones celulares, moléculas biológicas, etc. Para dar algunos ejemplos, los solventes tóxicos incluyen sulfóxido de dimetilo, dimetilacetimida, dimetilformamida, cloroformo, tetrametilformamida, acetona, acetatos y alcanos.

Tratamiento: Como se utiliza en el presente documento, el término “tratamiento” (también “tratar” o “que trata”) se refiere a cualquier administración de una sustancia (por ejemplo, las composiciones proporcionadas) que alivie, mejore o alivie parcial o completamente, inhiba, retrase el inicio, reduzca la gravedad y/o reduzca la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno o afección en particular. Dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no muestre signos de la enfermedad, trastorno y/o afecciones relevantes y/o de un sujeto que muestre solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno o afección. Alternativa o adicionalmente, tal tratamiento puede ser de un sujeto que exhibe uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afecciones relevantes. En algunas realizaciones, el tratamiento puede ser de un sujeto al que se le haya diagnosticado que sufre de una enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas realizaciones, el tratamiento puede ser de un sujeto conocido por tener uno o más factores de susceptibilidad que se correlacionan estadísticamente con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, trastorno y/o afecciones relevantes.

Uniforme: El término “uniforme”, cuando se utiliza en este documento en referencia a una composición de nanopartículas, se refiere a una composición de nanopartículas en la que las nanopartículas individuales tienen un rango específico de tamaños de diámetro de partículas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición de nanopartículas uniforme es una en la que la diferencia entre el diámetro mínimo y diámetro máximo no excede aproximadamente 600 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 350 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, aproximadamente 100 nm, aproximadamente 90 nm, aproximadamente 80 nm, aproximadamente 70 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 50 nm, o menos nm. En algunas realizaciones, las partículas (por ejemplo, las partículas vacías y/o partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos) dentro de composiciones de nanopartículas proporcionadas uniformes tienen diámetros que son más pequeños que aproximadamente 600 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 350 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, aproximadamente 130 nm, aproximadamente 120 nm, aproximadamente 115 nm, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 100 nm, aproximadamente 90 nm, aproximadamente 80 nm, o menos. En algunas realizaciones, las partículas (por ejemplo, las partículas vacías y/o partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos) dentro de composiciones de nanopartículas proporcionadas uniformes tienen diámetros dentro del rango de aproximadamente 10 nm y aproximadamente 600 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas proporcionadas uniformes tienen diámetros dentro del rango de aproximadamente 10 nm y aproximadamente 300 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 200 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 150 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 130 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 120 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 115 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 110 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 100 nm, o aproximadamente 10 nm y aproximadamente 90 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas proporcionadas tienen un tamaño de partícula promedio que está bajo aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, aproximadamente 130 nm, aproximadamente 120 nm, aproximadamente 115 nm, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 100 nm, o aproximadamente 90 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio está dentro del rango de aproximadamente 10 nm y aproximadamente 300 nm, aproximadamente 50 nm y aproximadamente 250 nm, aproximadamente 60 nm y aproximadamente 200 nm, aproximadamente 65 nm y aproximadamente 150 nm, aproximadamente 70 nm y aproximadamente 130 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio está entre aproximadamente 80 nm y aproximadamente 110 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio es aproximadamente 90 nm a aproximadamente 100 nm. En particular la presente invención proporciona formulaciones en las que, la mayoría de las partículas dentro de composiciones de nanopartículas proporcionadas uniformes tienen diámetros por debajo de un tamaño específico o dentro de un rango específico. En algunas realizaciones, la mayoría es mayor del 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% o más de las partículas es la composición. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas uniforme se logra mediante microfluidización de una muestra. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas uniforme se logra mediante microfluidización de un solo paso de una muestra. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas uniforme se prepara mediante exposición a fuerzas de corte, por ejemplo, por microfluidización.

Efectos secundarios no deseados: como se utiliza en este documento, el término “efectos secundarios no deseados” se refiere a uno o más efectos y/o síntomas asociados con la administración de una sustancia a un paciente que no son los efectos deseados y/o previstos y/o son desagradables para el paciente. Efectos secundarios no deseados de ejemplo incluyen dolor; moretones equimosis; hematoma; envenenamiento por botulismo; efectos sistémicos no

deseados; niveles indeseables en sangre de la sustancia administrada; daño a tejido nervioso subyacente (por ejemplo, parálisis neuronal); efectos no deseados sobre los músculos (por ejemplo, parálisis muscular); síntomas similares a la gripe; morbilidad; mortalidad; alteración en el peso corporal; alteración en los niveles de enzimas; cambios patológicos detectados a niveles microscópicos, macroscópicos y/o fisiológicos; infección; hemorragia; inflamación; cicatrización pérdida de función; cambios en el flujo sanguíneo local; fiebre; malestar; teratogénesis; hipertensión pulmonar; apoplejía; enfermedad del corazón; ataque al corazón; neuropatía; náusea; vómitos; mareo; diarrea; dolor de cabeza; dermatitis; boca seca; adicción; aborto espontáneo; aborto; hemorragia uterina; defectos de nacimiento; sangrado; enfermedad cardiovascular; sordera; daño y/o insuficiencia renal; daño y/o insuficiencia hepática; demencia; depresión; diabetes; disfunción eréctil; glaucoma; pérdida de cabello; anemia; insomnio; acidosis láctica; melasma trombotosis; priapismo rhabdomiolisis convulsiones somnolencia; aumento del apetito; disminución del apetito; aumento de la libido; disminución de la libido; disquinesia tardía; sudoración no axilar; dolor en el lugar de la inyección y hemorragia; faringitis; dolor de cuello; dolor de espalda; prurito; ansiedad; obstrucción folicular; y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la administración tópica de las formulaciones tópicas (por ejemplo, formulaciones tópicas que comprenden una composición de nanopartículas proporcionada como se describe, tal como una composición de nanopartículas vacía y/o composición de nanopartículas que contienen uno o más agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos; o combinación de formulación tópica que comprende una composición de nanopartículas proporcionada como se describe y formulación en crema y/o loción; etc.) reduce los efectos secundarios no deseados en aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% en relación a administración no tópica (por ejemplo, inyección, administración oral, etc.) de la misma sustancia.

#### Descripción de ciertas realizaciones

La presente divulgación proporciona formulaciones tópicas para uso en el tratamiento de una afección o trastorno asociado con glándulas sudoríparas y/o una afección trastorno asociado con glándulas sebáceas. En particular, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en el tratamiento de hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica que comprende composiciones de nanopartículas como se describe en este documento.

Las formulaciones comprenden una composición de nanopartículas proporcionada como se describe. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden una composición de nanopartículas proporcionada y una formulación en crema y/o loción proporcionada. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden una composición de nanopartículas proporcionada como se describe, pero no comprenden una formulación en crema y/o loción proporcionada.

La presente invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas como se describe en este documento. Las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un aceite, y medio de dispersión acuoso, un surfactante y, opcionalmente, un agente independiente y biológicamente activo y/o un agente terapéutico conocido. La presente invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas que contienen ingredientes específicos individuales descritos en este documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas que contienen combinaciones específicas de los ingredientes descritos en este documento (por ejemplo, la receta descrita en cualquiera de los Ejemplos 1-20). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas con atributos funcionales y/o estructurales particulares. En algunas realizaciones, la presente invención demuestra una o más ventajas inesperadas y/o sorprendentes y/o características inusuales de composiciones de nanopartículas proporcionadas.

En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende las composiciones de nanopartículas descritas en este documento que se pueden utilizar en productos de venta libre (OTC), que incluyen, pero no se limitan a, desodorantes y antitranspirantes. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende las composiciones de nanopartículas descritas en este documento que se pueden utilizar en formulaciones de prescripción.

La presente divulgación proporciona formulaciones tópicas que comprenden métodos que implican el uso de las composiciones de nanopartículas particulares descritas en este documento para el tratamiento de trastornos o afecciones asociados con las glándulas sudoríparas y/o glándulas sebáceas. En particular, la presente invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden métodos que implican el uso de las composiciones de nanopartículas particulares descritas en este documento para el tratamiento de hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica, dichos métodos implican la administración de composiciones de nanopartículas proporcionadas a través de administración tópica y/o transdérmica, como se describe en este documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas como se describe en formulaciones en crema y/o loción como se describe en este documento. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas descritas pueden ser útiles para administración tópica y/o

transdérmica de cualquier agente que se va a suministrar a un sujeto. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe puede ser útil para administración de una composición de nanopartículas a un sujeto. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe puede ser útil para administración tópica y/o transdérmica de una composición de nanopartículas a un sujeto. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe puede ser útil para administración de una composición de nanopartículas proporcionada a un sujeto. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe puede ser útil para administración tópica y/o transdérmica de una composición de nanopartículas proporcionada a un sujeto. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema y/o loción proporcionadas como se describe contienen un agente activo, tal como un agente terapéutico.

#### Composiciones de nanopartículas proporcionadas

La presente invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas particulares que son particularmente efectivas y/o útiles en contextos médicos, por ejemplo, para propósitos terapéuticos. La presente invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas particulares que son particularmente efectivas y/o útiles para administración tópica de agentes a un sujeto en necesidad del mismo.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que comprende una solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que consiste esencialmente de una solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que consiste de una solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que comprende gelatina. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que comprende fosfato de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que comprende agua purificada. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden un medio de dispersión acuoso que comprende ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que comprende gelatina, fosfato de sodio, agua purificada, y ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que consiste esencialmente de gelatina, fosfato de sodio, agua purificada, y ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un medio de dispersión acuoso que consiste de gelatina, fosfato de sodio, agua purificada, y ácido clorhídrico.

Aquellos expertos en la técnica también conocerán medios oleosos adecuados que pueden utilizarse como medios de dispersión o como medios para dispersarse de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, los aceites pueden comprender uno o más grupos de ácidos grasos o sales de los mismos. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede comprender hidrocarburos digeribles, sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>50</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácidos grasos puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>8</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>10</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácidos grasos puede ser un ácido graso C<sub>12</sub> o una sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser insaturado. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser monoinsaturado. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser poliinsaturado. En algunas realizaciones, un doble enlace de un grupo de ácido graso insaturado puede estar en la conformación cis. En algunas realizaciones, un doble enlace de un ácido graso insaturado puede estar en la conformación trans. En algunas realizaciones, un grupo de ácidos grasos puede ser uno o más de ácido butírico, caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un grupo de ácidos grasos puede ser uno o más de ácido palmitoleico, oleico, vacunénico, linoleico, alfa-linolénico, gamma-linoleico, araquidónico, gadoleico, araquidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, erúxico y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas proporcionada comprende un medio de dispersión oleoso que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en un triglicérido de cadena media (por ejemplo, ácidos grasos que contienen 6-12 átomos de carbono, tales como ácido caprílico, ácido octanoico, ácido cáprico, ácido decanoico, ácido láurico, etc., que, en algunas realizaciones, pueden ser obtenido del aceite de coco o aceite de semilla de palma). Los triglicéridos de cadena media de ejemplo incluyen aceite de soja monoinsaturado, y/o poliinsaturado, aceite de coco, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de girasol, aceite de salvado de arroz, aceite de sésamo, aceite de colza, manteca de cacao, aceite de almendra, aceite

de anacardo, aceite de avellana, aceite de nuez mongongo, aceite de acai, aceite de semilla de borraja, aceite de onagra, aceite de algarrobo, aceite de amaranto, aceite de semilla de manzana, aceite de alcachofa, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de ben, aceite de nuez de sebo de Borneo, manteca de cacao, aceite de berberecho, aceite de corozo, aceite de dika, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de miraguano, aceite de semilla de kenaf, aceite de lallemantia, aceite de marula, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de mostaza, aceite de semilla de papaya, aceite de semilla de perilla, aceite de pequí, aceite de semilla de amapola, aceite de grano de ciruela, aceite de quinua, aceite de semilla de té, aceite de cardo, aceite de ternón, aceite de semilla de tomate, aceite de germen de trigo, aceite Labrafac™ Lipophile WL 1349, un aceite de silicona, un aceite mineral, un lauroil macrogol-6 glicérido, un lauroil polioxil-6 glicérido, un oleoil macrogol-6 glicérido, un oleoil polioxil-6 glicérido, un linoleoil macrogol-6 glicérido, un linoleoil polioxil-6 glicérido, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, dioleato de polgliceril-3, dicaprilocaprato de propilenglicol, éter de dietilenglicol monetilo, un caprilocaproil macrogol-8 glicérido, un caprilocaproil polioxil-8 glicérido, y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un aceite es o comprende ácidos grasos de cadena corta saturados, monoinsaturados y/o poliinsaturados, ácidos grasos de cadena media, ácidos grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena muy larga y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, ejemplos de ácidos grasos de cadena muy larga incluyen, pero no se limitan a, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúxico, ácido docoshexaenoico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un aceite se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena corta, triglicéridos de cadena media, triglicéridos de cadena larga y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un triglicérido de cadena corta, un triglicérido de cadena media y/o un triglicérido de cadena larga seleccionado del grupo que consiste en aceite de soja saturado, monoinsaturado, y/o poliinsaturado, aceite de coco, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de girasol, aceite de salvado de arroz, aceite de sésamo, aceite de colza, manteca de cacao, aceite de almendras, aceite de anacardo, aceite de avellana, aceite de macadamia, aceite de nuez mongongo, aceite de nuez, aceite de nuez de pino, aceite de pistacho, aceite de sachainchi, aceite de nuez, aceite de calabaza opaca, aceite de calabacilla, aceite de semilla de calabaza, aceite de calabaza, aceite de semilla de sandía, aceite de acai, aceite de semilla de grosella negra, aceite de semilla de borraja, aceite de onagra, aceite de algarrobo, aceite de amaranto, aceite de albaricoque, aceite de semilla de albaricoque, aceite de semilla de manzana, aceite de argán, aceite de alcachofa, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de ben, aceite de nuez de sebo de Borneo, aceite de castaño del cabo, aceite de casia, manteca de cacao, aceite de berberecho, aceite de corozo, aceite de semilla de cilantro, aceite de dika, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de miraguano, aceite de semilla de kenaf, aceite de lallemantia, aceite de marula, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de mostaza, manteca de nuez moscada, aceite de semilla de okra, aceite de semilla de papaya, aceite de semilla de perilla, aceite de pequí, aceite de semilla de amapola, aceite de grano de ciruela, aceite de quinua, aceite de ramtil, aceite de royle, aceite de semilla de té, aceite de cardo, aceite de tigernut, aceite de semilla de tomate, aceite de germen de trigo, aceite de rábano, aceite de salicornia, aceite de tung, aceite de algas, aceite de copaiba, aceite de hongo, aceite de jatropa, aceite de nuez de petróleo, aceite WL 1349, un aceite de silicona, un aceite mineral, un lauroil macrogol-6 glicérido, un lauroil polioxil-6 glicérido, un oleoil macrogol-6 glicérido, un linoleoil macrogol-6 glicérido, un linoleoil polioxil-6 glicérido, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, dioleato de polgliceril-3, dicaprilocaprato de propilenglicol, éter de dietilenglicol monetilo, un caprilocaproil macrogol-8 glicérido, un caprilocaproil polioxil-8 glicérido, y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente de aceite es o comprende aceite de soja saturada, monoinsaturada y/o poliinsaturada, aceite de coco, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de maní, aceite de linaza, aceite de girasol, aceite de salvado de arroz, aceite de sésamo, aceite de colza, manteca de cacao, aceite de almendra, aceite de anacardo, aceite de avellana, aceite de macadamia, aceite de nuez mongongo, aceite de nuez, aceite de nuez de pino, aceite de pistacho, aceite de sachainchi, aceite de nuez, aceite de calabaza opaca, búfalo aceite de calabaza, aceite de semilla de calabaza, aceite de semilla de calabaza, aceite de semilla de sandía, aceite de acai, aceite de semilla de grosella negra, semilla de borraja, aceite de onagra, aceite de algarroba, aceite de amaranto, aceite de albaricoque, aceite de semilla de albaricoque, aceite de semilla de manzana, aceite de argán, aceite de alcachofa, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de ben, aceite de nuez de sebo de borneo, aceite de castaña del cabo, aceite de casia, manteca de cacao, aceite de cizaña, aceite de corozo, aceite de semilla de cilantro, aceite de dika, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de miraguano, aceite de semilla de kenaf, aceite de lallemantia, aceite de marula, aceite de semilla de pradera, aceite de mostaza, manteca de nuez moscada, aceite de semilla de okra, aceite de semilla de papaya, aceite de semilla de perilla, aceite de pequí, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de ciruela, aceite de quinua, aceite de ramtil, aceite de royle, aceite de semilla de té, aceite de cardo, aceite de tigernut, aceite de semilla de tomate, aceite de germen de trigo, aceite de rábano, aceite de salicornia, aceite de tung, aceite de algas, aceite de copaiba, aceite de honge, aceite de jatropa, aceite de nuez de petróleo, aceite WL 1349, aceite de silicona, un aceite mineral, un lauroil macrogol-6

glicérido, un lauroil polioxil-6 glicérido, un oleoil macrogol-6 glicérido, un oleoil polioxil-6 glicérido, un linoleoil macrogol-6 glicérido, un linoleoil polioxil-6 glicérido, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, dioleato de poligliceril-3, dicaprilocaprato de propilenglicol, éter de dietilenglicol monetilo, un caprilocaproil macrogol-8 glicérido, un caprilocaproil polioxil-8 glicérido, bergamota, Cade, manzanilla, alcaravea, carnauba, ricino, canela, hígado de bacalao, café, emú, eucalipto, pescado, geraniol, hisopo, jojoba, nuez kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, malva, semilla de mango, visón, naranja, pez relas naranja, semilla de palma, drupa de durazno, romero, sándalo, sasquana, ajedrea, espino cervical de mar, manteca de karité, árbol de té, tsubaki, vetiver, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, octildodecanol, alcohol oleílico y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un agente oleoso que comprende aceite 1349. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un agente oleoso que consiste esencialmente de aceite 1349. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un agente oleoso que consiste de aceite 1349. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un agente oleoso que consiste esencialmente de aceite de soja. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un agente oleoso que consiste esencialmente de aceite de soja. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un agente oleoso que consiste de aceite de soja.

Además de los dos medios inmiscibles, las composiciones de nanopartículas proporcionadas pueden incluir, por ejemplo, uno o más surfactantes o agentes emulsionantes. En algunas realizaciones, un surfactante es o comprende una entidad anfifílica en que contiene una fracción hidrófila y una fracción hidrofóbica, normalmente en los extremos opuestos de la entidad. En algunas realizaciones, se dice que una entidad anfifílica tiene una cabeza hidrófila y una cola hidrofóbica. En algunas realizaciones, una entidad anfifílica tiene un grupo principal cargado (aniónico, catiónico o zwitteriónico); en algunas realizaciones, una entidad anfifílica tiene un grupo principal no cargado.

Los agentes surfactantes o emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, pemulen; fosfoglicéridos; fosfatidilcolinas; dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC); dioleoilfosfatidil etanolamina (DOPE); dioleoilfoxipropiltriethylamonio (DOTMA); dioleoilfosfatidilcolina; colesterol; éster de colesterol; diacilglicerol; diacilglicerol succinato; difosfatidilglicerol (DPPG); hexanodecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); éter de polioxietileno-9-lauril; un ácido graso de superficie activa, tal como ácido palmítico o ácido oleico; ácidos grasos; monoglicéridos de ácidos grasos; diglicéridos de ácidos grasos; amidas de ácidos grasos; glicololato de trioleato de sorbitán (SPAN®85); monolaurato de sorbitán (SPAN®20); monoestearato de polioxietileno; surfactina; un poloxómero; un éster de ácido graso de sorbitán tal como trioleato de sorbitán; lecitina; lisolecitina; fosfatidilserina; fosfatidilinositol; esfingomielina; fosfatidiletanolamina (cefalina); cardiopina; ácido fosfatídico; cerebrósidos; dicetilfosfato; dipalmitoilfosfatidilglicerol; estearilamina; dodecilamina; hexadecilamina; palmitato de acetilo; ricinoleato de glicerol; estearato de hexadecilo; miristato de isopropilo; tiroxapol; poli (etilenglicol) 5000-fosfatidiletanolamina; monoestearato de poli (etilenglicol)400; fosfolípidos; detergentes sintéticos y/o naturales que tienen altas propiedades surfactantes; desoxicolatos; ciclodextrinas; sales caotrópicas; agentes de emparejamiento de iones; dodecil sulfato de sodio; pemulen; una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éster alquílico de sorbitán polioxietilenglicol (por ejemplo, como en un polisorbato (TWEEN®), un polisorbato superrefinado (TWEEN®), y/o una combinación de los mismos, que incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y/o combinaciones de los mismos); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal a base de sulfato (por ejemplo, como lauril sulfato de amonio, lauril sulfato de sodio, laureth sulfato de sodio, mireth sulfato de sodio, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal a base de sulfonato (por ejemplo, como en el sulfosuccinato de sodio de dioctilo, perfluorooctanosulfonato [PFOS], perfluorobutananosulfonato, sulfonatos de alquil benceno, CHAPS (3-[(3-Colamidopropil) dimetilamonio]-1-propanosulfonato, cocamidopropil hidroxisultaina, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en fosfato (por ejemplo, como en el fosfato de alquil aril éter, fosfato de alquil éter, lecitina, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en carboxilato (por ejemplo, como en los ácidos grasos, estearato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, fluorosurfactantes de carboxilato, perfluorononanoato, perfluorooctanoato [PFOA o PFO], aminoácidos, iminoácidos, cocamidopropil betaína, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal a base de amina (por ejemplo, una amina primaria, secundaria o terciaria, como en el diclorhidrato de octenideina); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal que comprende un ión de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetil trimetilamonio [CTAB] también conocido como bromuro de hexadecil trimetil amonio, cloruro de cetil trimetilamonio [CTAC], cloruro de cetilpiridinio [CPC], cloruro de polietoxilado, amina de cebo polietoxilada [POEA], policloruro de benzalconio [BAC], cloruro de bencetonio [BZT], 5-Bromo-5-nitro-1,3-dioxano, cloruro de dimetildioctadecilamonio, bromuro de dioctadecildimetilamonio [DODAB]); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un alcohol graso (por ejemplo, como en alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, alcohol oleílico, etc); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un polioxietilenglicol alquil éter (por ejemplo, como en el monododecil éter de octaetilenglicol, monododecil éter de pentaetilenglicol); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en polioxipropilenglicol alquil éter; una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un alquil éter glucósido (por ejemplo, como decil glucósido, lauril glucósido, octil glucósido, etc.); una entidad anfifílica

que tiene un grupo principal basado en un éter de polioxietilenglicol octilfenol (por ejemplo, como en Triton X-100); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éter de polioxietilenglicol alquilfenol (por ejemplo, como en nonosinol-9); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éster alquílico de glicerol (por ejemplo, como en laurato de glicerilo); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éster alquílico de sorbitán (por ejemplo, campo); una entidad anfifílica que es o comprende cocamida MEA, cocamida DEA <óxido de dodecil dimetilamina; un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol (es decir, un poloxámero); una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de hidrocarburo; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de alquil éter; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene un polietileno; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene óxido de polipropileno; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de fluorocarbono; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de siloxano; y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que comprende una sustancia de polisorbato (TWEEN®). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que comprende una sustancia de polisorbato superrefinado (SR TWEEN®). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que comprende un polisorbato seleccionado del grupo que consiste de polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que comprende polisorbato 80 (TWEEN®80). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que comprende polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste esencialmente de una sustancia de polisorbato (TWEEN®). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste esencialmente de una sustancia de polisorbato superrefinado (SR TWEEN®). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste esencialmente de un polisorbato seleccionado del grupo que consiste de polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste esencialmente de polisorbato 80 (TWEEN®80). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste esencialmente de polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste de una sustancia de polisorbato (TWEEN®). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste de una sustancia de polisorbato superrefinado (SR TWEEN®). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste de un polisorbato seleccionado del grupo que consiste de polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste de polisorbato 80 (TWEEN®80). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste de polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste esencialmente de pemulen. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un surfactante que consiste de pemulen.

En algunas realizaciones, un surfactante es una mezcla de diferentes surfactantes. Los surfactantes se pueden extraer y purificar de una fuente natural o se pueden preparar sintéticamente en un laboratorio. En algunas realizaciones, los surfactantes están disponibles comercialmente.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un agente de gelatina seleccionado del grupo que consiste en una proteína de colágeno hidrolizada, que incluye, pero no se limita a, los agentes de gelatina seleccionados del grupo que consiste en gelatina, Gelfoam, Puragel, Galfoam, una sustancia que corresponde al número CAS 9000-70-8, otras formas de gelatina y/o combinaciones de las mismas.

A la luz de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, aquellos expertos en la técnica podrán identificar fácilmente agentes de gelatina alternativos o adicionales. En general, como se conoce en la técnica, una gelatina es una sustancia proteica que se produce por hidrólisis parcial, normalmente irreversible, del colágeno extraído de los huesos cocidos, tejidos conectivos, órganos y algunos intestinos de animales tales como el ganado bovino, cerdos y caballos domésticos.

Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la gelatina en sí misma puede no ser el único agente con atributos deseables, como aquellos descritos en el presente documento, y podría probar fácilmente una variedad de agentes, particularmente agentes peptídicos, para identificar agentes adicionales que tengan atributos y/o funciones similares. Los agentes peptídicos de ejemplo que se podrían probar para atributos y/o funciones similares a los exhibidos por la gelatina incluyen, pero no se limitan a, proteínas derivadas de la sangre y/o plasma, que incluyen, pero no se limitan a, albúmina, fibrina, trombina, protrombina, y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas pueden incluir, por ejemplo, uno o más excipientes. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que comprende metilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que consiste esencialmente de metilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que consiste de metilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que comprende propilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que consiste esencialmente de propilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que consiste de propilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que comprende propilparabeno y metilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que consiste esencialmente de propilparabeno y metilparabeno. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden un excipiente que consiste de propilparabeno y metilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla es sustancial o completamente libre de parabenos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden uno o más de aceite 1349, polisorbato 80, parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos), solución de cloruro de sodio isotónica, agua purificada, gelatina, fosfato de sodio dibásico, y ácido clorhídrico concentrado. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas aceite 1349, polisorbato 80, parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos), solución de cloruro de sodio isotónica, agua purificada, gelatina, fosfato de sodio dibásico, y ácido clorhídrico concentrado. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas aceite 1349, polisorbato 80, parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos), y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas aceite 1349, polisorbato 80, y parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas aceite 1349 y polisorbato 80.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten esencialmente de uno o más de aceite 1349, polisorbato 80, parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos), solución de cloruro de sodio isotónica, agua purificada, gelatina, fosfato de sodio dibásico, y ácido clorhídrico concentrado. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten esencialmente de todas de aceite 1349, polisorbato 80, parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos), y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten esencialmente de todas de aceite 1349, polisorbato 80, y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten esencialmente de todas de aceite 1349, polisorbato 80, y parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten esencialmente de todas de aceite 1349 y polisorbato 80.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten de uno o más de aceite 1349, polisorbato 80, solución de cloruro de sodio isotónica, agua purificada, gelatina, fosfato de sodio dibásico, y ácido clorhídrico concentrado. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten de todas de aceite 1349, polisorbato 80, parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los

- 5 mismos), y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten todas de aceite 1349, polisorbato 80, y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten todas de aceite 1349, polisorbato 80, y parabenos (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otros parabenos, y/o combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas consisten todas de aceite 1349 y polisorbato 80.
- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden uno o más de un triglicérido de cadena media, un polisorbato, un parabeno (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otro parabeno, y/o combinaciones de los mismos), y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas un triglicérido de cadena media, un polisorbato, un parabeno (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otro parabeno, y/o combinaciones de los mismos), y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas un triglicérido de cadena media, un polisorbato, y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas un triglicérido de cadena media, un polisorbato, y un parabeno (por ejemplo, propilparabeno, metilparabeno, otro parabeno, y/o combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas un triglicérido de cadena media y un polisorbato.
- 15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas no contienen ninguno de los parabenos.
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas no contienen ninguna gelatina.
- 25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden uno o más de un triglicérido de cadena media, un polisorbato, y gelatina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden todas un triglicérido de cadena media, un polisorbato, y gelatina.
- 30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden los componentes establecidos en cualquiera de los Ejemplos 1-20.
- 35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden aceite y surfactante en una relación de 0.67:1. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden aceite y una solución de cloruro de sodio isotónica en una relación de 1:10. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden surfactante y una solución de cloruro de sodio isotónica en una relación de 1:1.67. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones de nanopartículas mejoradas en las que las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden las relaciones de los componentes establecidos en cualquiera de los Ejemplos 1-20.
- 40 Las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe comprenden aceite y surfactante a una relación que varía entre aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden aceite y surfactante en una relación de aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 0.55:1, aproximadamente 0.6:1, aproximadamente 0.65:1, aproximadamente 0.7:1, aproximadamente 0.75:1, aproximadamente 0.8:1, aproximadamente 0.85:1, aproximadamente 0.9:1, aproximadamente 0.95:1, o aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.45:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.5:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.55:1.
- 45 En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.6:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.65:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.7:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.75:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.8:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.85:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.9:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.95:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es
- 50

aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden aceite y surfactante en una relación de aproximadamente 0.67:1.

5 En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.01 y 20. En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.1 y 20. En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.5 y 10. En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 10  
10 0.5 y 1. En algunas realizaciones, la relación de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante es aproximadamente 0.01:1, aproximadamente 0.02:1, aproximadamente 0.03:1, aproximadamente 0.04:1, aproximadamente 0.05:1, aproximadamente 0.06:1, aproximadamente 0.07:1, aproximadamente 0.08:1, aproximadamente 0.0:1, aproximadamente 0.1:1, aproximadamente 0.2:1, aproximadamente 0.3:1, aproximadamente 0.4:1, aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación de surfactante a agua es aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 11:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 14:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 16:1, aproximadamente 17:1, aproximadamente 18:1, aproximadamente 19:1, o aproximadamente 20:1. En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.5 y 2. En algunas realizaciones, la relación de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante es aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la relación de surfactante a medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) es aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la relación de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante es aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, las composiciones que utilizan dichas relaciones de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante comprenden emulsiones agua en  
20 aceite.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden medio de dispersión acuoso y surfactante a una relación que varía entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden medio de dispersión acuoso y surfactante en una relación de aproximadamente 8:1, aproximadamente 8.1:1, aproximadamente 8.2:1, aproximadamente 8.3:1, aproximadamente 8.4:1, aproximadamente 8.5:1, aproximadamente 8.6:1, aproximadamente 8.7:1, aproximadamente 8.8:1, aproximadamente 8.9:1, aproximadamente 9:1, etc. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden medio de dispersión acuoso y surfactante en una relación de aproximadamente 8.7:1. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden medio de dispersión acuoso y surfactante en una relación de aproximadamente 8.8:1.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden medio de dispersión acuoso y surfactante a una relación que varía entre aproximadamente 12:1 y aproximadamente 14:1. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden medio de dispersión acuoso y surfactante en una relación de aproximadamente 12:1, aproximadamente 12.1:1, aproximadamente 12.2:1, aproximadamente 12.3:1, aproximadamente 12.4:1, aproximadamente 12.5:1, aproximadamente 12.6:1, aproximadamente 12.7:1, aproximadamente 12.8:1, aproximadamente 12.9:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 13.1:1, aproximadamente 13.2:1, aproximadamente 13.3:1, aproximadamente 13.4:1, aproximadamente 13.5:1, aproximadamente 13.6:1, aproximadamente 13.7:1, aproximadamente 13.8:1, aproximadamente 13.9:1, aproximadamente 14:1, etc. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas comprenden medio de dispersión acuoso y surfactante en una relación de aproximadamente 13.1:1.

55 En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 40%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 30%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 20%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 10%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 5%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 5% y 10%, entre 10% y 15%, entre 15% y 20%, entre 20% y 25%, entre 25% y 30%, entre 35% y 40%, o entre 45% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 10% y 20%, entre 10% y 30%, entre 10% y 40%, o entre 10% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 20% y 30%, entre 20% y 40%, entre 20% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 30% y 40% o entre 30% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 40% y 50%.

En algunas realizaciones el porcentaje de aceite en la premezcla es aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, o aproximadamente 50%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 10%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 9%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 8%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 7%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 6%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 5%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 4%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 3%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 2%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 1%.

En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en composiciones de nanopartículas proporcionadas varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 8%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 5%, aproximadamente 5.1%, aproximadamente 5.2%, aproximadamente 5.3%, aproximadamente 5.4%, aproximadamente 5.5%, aproximadamente 5.6%, aproximadamente 5.7%, aproximadamente 5.8%, aproximadamente 5.9%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6.1%, aproximadamente 6.2%, aproximadamente 6.3%, aproximadamente 6.4%, aproximadamente 6.5%, aproximadamente 6.6%, aproximadamente 6.7%, aproximadamente 6.8%, aproximadamente 6.9%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7.1%, aproximadamente 7.2%, aproximadamente 7.3%, aproximadamente 7.4%, aproximadamente 7.5%, aproximadamente 7.6%, aproximadamente 7.7%, aproximadamente 7.8%, aproximadamente 7.9%, o aproximadamente 8%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 6.3%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 6.4%.

El porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) en la premezcla puede variar de 0% a 99%, de 10% a 99%, de 25% a 99%, de 50% a 99%, o de 75% a 99%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) en la premezcla puede variar de 0% a 75%, de 0% a 50%, de 0% a 25%, o de 0% a 10%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) en los rangos de premezcla entre 0% y 30%. En algunas realizaciones el porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) es aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones el porcentaje de agua es aproximadamente 83%. En algunas realizaciones el porcentaje de agua es aproximadamente 9%. En algunas realizaciones el porcentaje de agua es aproximadamente 5%.

En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso en composiciones de nanopartículas proporcionadas varía entre aproximadamente 80% y aproximadamente 85%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 80%, aproximadamente 80.5%, aproximadamente 81%, aproximadamente 81.5%, aproximadamente 82%, aproximadamente 82.5%, aproximadamente 83%, aproximadamente 83.5%, aproximadamente 84%, aproximadamente 84.5%, o aproximadamente 85%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 83.5%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 84%.

En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en los rangos de premezcla entre 0%-30%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante en la premezcla es aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, o aproximadamente 50%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 10%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 9%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 8%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 7%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 6%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 5%.

En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en composiciones de nanopartículas proporcionadas varía entre aproximadamente 8% y aproximadamente 11%. En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 8%, aproximadamente 8.1%, aproximadamente 8.2%, aproximadamente 8.3%, aproximadamente 8.4%, aproximadamente 8.5%, aproximadamente 8.6%, aproximadamente 8.7%, aproximadamente 8.8%, aproximadamente 8.9%, aproximadamente 9%, aproximadamente 9.1%, aproximadamente 9.2%, aproximadamente 9.3%, aproximadamente 9.4%, aproximadamente 9.5%, aproximadamente 9.6%, aproximadamente 9.7%, aproximadamente 9.8%, aproximadamente 9.9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 10.1%, aproximadamente 10.2%, aproximadamente 10.3%, aproximadamente 10.4%, aproximadamente 10.5%, aproximadamente 10.6%, aproximadamente 10.7%, aproximadamente 10.8%, aproximadamente 10.9%, o aproximadamente 11%. En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 9.5%. En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 9.6%.

En algunas realizaciones, el porcentaje de excipiente en composiciones de nanopartículas proporcionadas varía entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 1%. En algunas realizaciones, el porcentaje de excipiente en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, o aproximadamente 1%. En algunas realizaciones, el porcentaje de excipiente en composiciones de nanopartículas proporcionadas es aproximadamente 0.4%.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden y/o consisten esencialmente de las siguientes proporciones de ingredientes:

Tabla 1. Premezcla de ejemplo

% p/p	Ingrediente
6.375	Aceite 1349
9.562	Polisorbato 80
0.199	Propilparabeno
63.75	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.199	Metilparabeno
19.92	Solución tampón *
xx	Si corresponde, un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo diluido en solución tampón.
100	TOTAL

\* La solución tampón contiene (p/p) 0.199% de gelatina, 0.398% de fosfato de sodio dibásico, 99.4% de agua purificada, pH ajustado a 6.0 ± 0.2 con ácido clorhídrico

En algunas realizaciones, la formulación no contiene más de un aceite. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender dos o más aceites (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más aceites). En algunas realizaciones, la formulación no contiene más de un surfactante. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender dos o más surfactantes (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más surfactantes).

La formulación puede consistir esencialmente de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, y un surfactante. En algunas realizaciones, la formulación puede consistir

esencialmente de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, y un surfactante, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.).

5 La formulación puede consistir de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, y un surfactante. En algunas realizaciones, la formulación puede consistir de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, un surfactante, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.). En algunas realizaciones, la formulación puede consistir de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), uno o más aceites, y uno o más surfactantes. En algunas realizaciones, la formulación puede consistir de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), uno o más aceites, uno o más surfactantes, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.). En algunas realizaciones, la formulación puede no contener un conservante agregado. En algunas realizaciones, la formulación puede no contener parabenos, tales como metilparabeno y propilparabeno.

15 En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de nanopartículas descritas en este documento puede comprender adicionalmente un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo). En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de nanopartículas descritas en este documento puede no comprender un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo).

20 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas como se describe no requiere solventes tóxicos. En algunas realizaciones, las estrategias convencionales para inducir formación de nanopartículas en una composición utilizan solventes tóxicos (normalmente orgánicos). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas pueden no requerir los polímeros. En algunas realizaciones, estrategias para preparar composiciones que contienen estructuras de nanopartícula que requieren polímeros.

25 En algunas realizaciones, las formulaciones que comprenden composiciones de nanopartículas proporcionadas tienen mejor absorción de tejidos y/o mejor biocompatibilidad diferente de las composiciones de nanopartículas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las formulaciones que comprenden composiciones de nanopartículas proporcionadas tienen mejor absorción de tejidos y/o mejor biocompatibilidad que las composiciones de nanopartículas que no son uniformes, que utilizan uno o más solventes tóxicos (por ejemplo, orgánicos), y/o que utilizan uno o más polímeros.

#### Formulaciones en crema y/o loción proporcionadas

30 La presente invención proporciona formulaciones tópicas que se describen como composiciones en crema y/o loción que son particularmente efectivas y/o útiles en contextos médicos, por ejemplo, para propósitos terapéuticos. La presente invención abarca el reconocimiento de que las formulaciones tópicas que se describen como ciertas formulaciones en crema y/o loción son particularmente útiles y/o efectivas para administración tópica de agentes a un sujeto en necesidad del mismo.

35 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas proporcionadas se mezclan con una formulación en crema y/o loción y/o una solución salina para preparación de una composición farmacéutica tópica. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos (por ejemplo, no asociados con una composición de nanopartículas) se mezclan con una formulación en crema y/o loción para preparación de una composición farmacéutica tópica.

40 En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende agua purificada. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende metilparabeno. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende aceite mineral. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende miristato de isopropilo. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende vaselina blanca. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende cera emulsionante. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende propilparabeno. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende pemulen. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción no comprende pemulen.

45 En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende agua purificada, metilparabeno, aceite mineral, miristato de isopropilo, vaselina blanca, cera emulsionante, y propilparabeno. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción consiste esencialmente de agua purificada, metilparabeno, aceite mineral, miristato de isopropilo, vaselina blanca, cera emulsionante, y propilparabeno. En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción consiste de agua purificada, metilparabeno, aceite mineral, miristato de isopropilo, vaselina blanca, cera emulsionante, y propilparabeno.

En algunas realizaciones, la vaselina blanca es o comprende un agente de vaselina seleccionado del grupo que consiste de vaselina blanca, cera de lana, lanolina, vasolimento, vaselina de la marca VASELINE®, saxolina, vaselina, gelatina mineral, grasa mineral, cera mineral, vaselina amarilla, vaselina amarilla, 2,6,10,15,19,23-hexametiltracosano, dodecahidroescualeno, perhidroescualeno, escualano, VASELINE® blanco, Protopet blanco, Ultima White, Snow White, una sustancia correspondiente al número CAS 8009-03-8, y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un aceite mineral es o comprende un aceite mineral agente seleccionado del grupo que consiste de aceites parafínicos (por ejemplo, aceites con base en n-alcanos), aceites nafténicos (por ejemplo, aceites con base en cicloalcanos), aceites aromáticos (por ejemplo, aceites con base en hidrocarburos aromáticos), y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, una cera emulsionante es o comprende cera emulsionante NF (por ejemplo, número de catálogo Spectrum Chemical W1026).

En algunas realizaciones, la formulación en crema y/o loción comprende y/o consiste esencialmente de las siguientes proporciones de ingredientes:

Tabla 2. Formulación de crema y/o loción de ejemplo.

% p/p	Ingrediente
72.00	Agua purificada
0.200	Metilparabeno
5.00	Aceite mineral
5.00	Miristato de isopropilo
2.000	Vaselina blanca
15.00	Cera Emulsificante
0.800	Propilparabeno
100	TOTAL

En algunas realizaciones, una solución salina para formulación a granel comprende solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, una solución salina para formulación a granel comprende metilparabeno. En algunas realizaciones, una solución salina para formulación a granel comprende solución de cloruro de sodio isotónica y metilparabeno. En algunas realizaciones, una solución salina para formulación a granel consiste esencialmente de solución de cloruro de sodio isotónica y metilparabeno. En algunas realizaciones, una solución salina para formulación a granel consiste de solución de cloruro de sodio isotónica y metilparabeno.

En algunas realizaciones, una solución salina para formulación a granel comprende y/o consiste esencialmente de las siguientes proporciones de ingredientes:

Tabla 3. Solución salina de ejemplo para la a granel

% p/p	Ingrediente
99.80	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.200	Metilparabeno
100	TOTAL

### Composiciones de nanopartículas

Las composiciones de nanopartículas son útiles en una variedad de contextos, y han demostrado ser particularmente útiles y/o efectivas en el contexto de aplicaciones médicas, que incluyen administrar agentes terapéuticos a pacientes en necesidad del mismo. Las composiciones de nanopartículas han demostrado ser particularmente útiles y/o efectivas en el contexto de administración tópica de agentes terapéuticos (véase, por ejemplo, solicitud de patente PCT número PCT US06/46236, presentada el 1 de diciembre de 2006, publicada como WO 08/045107 el 17 de abril, 2008, y titulada "BOTULINUM NANOEMULSIONS"; en la solicitud de patente PCT número PCT US07/86018, presentada el 30 de noviembre de 2007, publicada como WO 08/070538 el 12 de junio de 2008, y titulada "AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES"; y/o en la solicitud de patente PCT número PCT US09/48972, presentada el 26 de junio de 2009, publicada como WO 09/158687 el 30 de diciembre, 2009, y titulada " DERMAL DELIVERY).

Como se describe en este documento, la presente invención proporciona, entre otras cosas, las formulaciones tópicas nuevas y mejoradas que comprenden las composiciones de nanopartículas. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas tienen componentes particulares, y/o cantidades relativas de componentes, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas tienen atributos funcionales y/o estructurales particulares que los distinguen y/o definen. En algunas

realizaciones, los atributos de ejemplo (por ejemplo, atributos físicos, estructurales, y/o funcionales) que se han asociado con composiciones de nanopartículas en general se describen en los siguientes párrafos. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas tienen uno o más de estos atributos. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas no tienen ninguno de estos atributos.

5 En general, una composición de nanopartículas es cualquier composición que incluye por lo menos una nanopartícula. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden por lo menos un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo (por ejemplo, toxina botulínica). Un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo se puede  
10 encapsular o rodear completamente por uno o más nanopartículas; asociadas con la interfaz de nanopartícula; y/o adsorbidas a la superficie externa de uno o más nanopartículas. Un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo puede o no se puede ligar covalentemente a las nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas; un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo puede o no se puede adherir a nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas mediante fuerzas de adsorción. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas vacías (por ejemplo, las nanopartículas no contienen ninguno de los agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos).

20 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son estables. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son uniformes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la diferencia entre el diámetro mínimo y diámetro máximo de las nanopartículas en una composición de nanopartículas no excede aproximadamente 600 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 350 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, o aproximadamente 100 nm, aproximadamente 90 nm, aproximadamente 80 nm, aproximadamente 70 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 50 nm, o pocos nm.

30 En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas tienen diámetros (por ejemplo, diámetros promedio y/o medianas) que son más pequeños que aproximadamente 1000 nm, aproximadamente 600 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 350 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, aproximadamente 130 nm, aproximadamente 120 nm, aproximadamente 115 nm, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 100 nm, aproximadamente 90 nm, aproximadamente 80 nm, aproximadamente 50 nm, o menos.

35 En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas tienen diámetros (por ejemplo, diámetros promedio y/o medianas) dentro del rango de aproximadamente 10 nm y aproximadamente 600 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas tienen diámetros (por ejemplo, diámetros promedio y/o medianas) dentro del rango de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 300 nm, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 130 nm, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 120 nm, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 115 nm, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 110 nm, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 100 nm, o aproximadamente 10 nm a aproximadamente 90 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas tienen diámetros (por ejemplo, diámetros promedio y/o medianas) dentro del rango de 1 nm a 1000 nm, 1 nm a 600 nm, 1 nm a 500 nm, 1 nm a 400 nm, 1 nm a 300 nm, 1 nm a 200 nm, 1 nm a 150 nm, 1 nm a 120 nm, 1 nm a 100 nm, 1 nm a 75 nm, 1 nm a 50 nm, o 1 nm a 25 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas tienen diámetros (por ejemplo, diámetros promedio y/o medianas) de 1 nm a 15 nm, 15 nm a 200 nm, 25 nm a 200 nm, 50 nm a 200 nm, o 75 nm a 200 nm.

50 En algunas realizaciones, la distribución de partículas totales se abarca dentro del rango específico de tamaño de diámetro de partícula. En algunas realizaciones, menos del 50%, 25%, 10%, 5%, o 1% de la distribución de partículas totales está fuera del rango específico de tamaños de diámetro de partículas. En algunas realizaciones, menos de 1% de la distribución de partículas totales está fuera del rango específico de tamaños de diámetro de partículas. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre de partículas que tienen un diámetro mayor de 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, o 25 nm. En algunas realizaciones, menos del 50%, 25%, 10%, 5%, o 1% de la distribución de partículas totales tienen diámetros mayores de 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, o 25 nm.

60 En algunas realizaciones, las partículas dentro de composiciones de nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio que está bajo aproximadamente 600 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 350 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, aproximadamente 130 nm, aproximadamente 120 nm, aproximadamente 115 nm, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 100 nm, aproximadamente 90 nm, o aproximadamente 50 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio está dentro del rango de aproximadamente 10 nm y aproximadamente 300 nm, aproximadamente 50 nm y aproximadamente 250, aproximadamente 60 nm y aproximadamente 200 nm, aproximadamente 65 nm y

aproximadamente 150 nm, o aproximadamente 70 nm y aproximadamente 130 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio es aproximadamente 80 nm y aproximadamente 110 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio es aproximadamente 90 nm y aproximadamente 100 nm.

5 En algunas realizaciones, una mayoría de las partículas dentro de composiciones de nanopartículas tienen diámetros por debajo de un tamaño específico o dentro de un rango específico. En algunas realizaciones, la mayoría es mayor de 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% o más de las partículas in la composición.

10 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son sustancialmente libres de partículas que tienen un diámetro en exceso de 600 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50% de las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen un diámetro en exceso de 600 nm. En algunas realizaciones, menos del 25% de las partículas tienen un diámetro en exceso de 600 nm. En algunas realizaciones, menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las  
15 partículas tienen un diámetro en exceso de 600 nm. Adicionalmente, en algunas realizaciones, las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del rango de 10 nm y 600 nm.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son sustancialmente libres de partículas que tienen un diámetro en exceso de 500 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50% de las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen un diámetro en exceso de 500 nm. En algunas realizaciones, menos del 25% de las partículas tienen un diámetro en exceso de 500 nm. En algunas realizaciones, menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las  
20 partículas tienen un diámetro en exceso de 500 nm. Adicionalmente, en algunas realizaciones, las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del rango de 10 nm y 500 nm.

25 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son sustancialmente libres de partículas que tienen un diámetro en exceso de 400 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50% de las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen un diámetro en exceso de 400 nm. En algunas realizaciones, menos del 25% de las partículas tienen un diámetro en exceso de 400 nm. En algunas realizaciones, menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las  
30 partículas tienen un diámetro en exceso de 400 nm. Adicionalmente, en algunas realizaciones, las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del rango de 10 nm y 400 nm.

35 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son sustancialmente libres de partículas que tienen un diámetro en exceso de 300 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50%, de las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen un diámetro en exceso de 300 nm. En algunas realizaciones, menos del 25% de las partículas tienen un diámetro en exceso de 300 nm. En algunas realizaciones, menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las partículas tienen un diámetro en exceso de 300 nm. Adicionalmente, en algunas realizaciones, las  
40 nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del rango de 10 nm y 300 nm.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son sustancialmente libres de partículas que tienen un diámetro en exceso de 200 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50%, de las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen un diámetro en exceso de 200 nm. En algunas  
45 realizaciones, menos del 25% de las partículas tienen un diámetro en exceso de 200 nm. En algunas realizaciones, menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las partículas tienen un diámetro en exceso de 200 nm. Adicionalmente, en algunas realizaciones, las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del rango de 10 nm y 200 nm.

50 En algunas realizaciones, las nanopartículas composiciones son sustancialmente libres de partículas que tienen un diámetro en exceso de 150 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50% de las nanopartículas en composiciones proporcionadas tienen un diámetro en exceso de 150 nm. En algunas realizaciones, menos del 25% de las partículas tienen un diámetro en exceso de 150 nm. En algunas realizaciones, menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las partículas  
55 tienen un diámetro en exceso de 150 nm. Adicionalmente, en algunas realizaciones, las nanopartículas en composiciones proporcionadas tienen diámetros dentro del rango de 10 nm y 150 nm.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son sustancialmente libres de partículas que tienen un diámetro en exceso de 120 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50%, de las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen un diámetro en exceso de 120 nm. En algunas  
60 realizaciones, menos del 25% de las partículas tienen un diámetro en exceso de 120 nm. En algunas realizaciones, menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o menos de las partículas tienen un diámetro en exceso de 120 nm. Adicionalmente, en algunas realizaciones, las nanopartículas en composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del rango de 10 nm y 120 nm.

65



potencial zeta que varía entre -80 mV y +80 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que varía entre -50 mV y +50 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que varía entre -25 mV y +25 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que varía entre -10 mV y +10 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta es de aproximadamente -80 mV, aproximadamente -70 mV, aproximadamente -60 mV, aproximadamente 50 mV, aproximadamente -40 mV, aproximadamente -30 mV, aproximadamente -25 mV, aproximadamente -20 mV, aproximadamente -15 mV, aproximadamente -10 mV, o aproximadamente -5 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta es de aproximadamente +50 mV, aproximadamente +40 mV, aproximadamente +30 mV, aproximadamente +25 mV, aproximadamente +20 mV, aproximadamente +15 mV, aproximadamente +10 mV, o aproximadamente +5 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente 0 mV.

En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV a aproximadamente -80 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV a aproximadamente -70 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV a aproximadamente -60 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV a aproximadamente -50 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV a aproximadamente -40 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV a aproximadamente -30 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV a aproximadamente -20 mV.

En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -15 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -80 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -70 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -60 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -50 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -40 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -30 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente -20 mV.

En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -80 mV a aproximadamente -70 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -70 mV a aproximadamente -60 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -60 mV a aproximadamente -50 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -50 mV a aproximadamente -40 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -40 mV a aproximadamente -30 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -30 mV a aproximadamente -20 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -20 mV a aproximadamente -10 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -10 mV a aproximadamente 0 mV.

En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -15 mV a aproximadamente -20 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es aproximadamente -5 mV, aproximadamente -6 mV, aproximadamente -7 mV, aproximadamente -8 mV, aproximadamente -9 mV, -10 mV, aproximadamente -11 mV, aproximadamente -12 mV, aproximadamente -13 mV, aproximadamente -14 mV, aproximadamente -15 mV, aproximadamente 16 mV, aproximadamente -17 mV, aproximadamente -18 mV, aproximadamente -19 mV, o aproximadamente -20 mV.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas sin o comprenden emulsiones o dispersiones. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son dispersiones "aceite en agua" (es decir, dispersiones en las que las partículas oleosas se dispersan dentro de un medio de dispersión acuoso); en algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son dispersiones "aceite en agua" (es decir, dispersiones en las que las partículas acuosas se dispersan dentro de un medio de dispersión oleoso).

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas no requieren solventes tóxicos. En contraste, muchas estrategias convencionales para inducir formación de nanopartículas en una composición utilizan solventes tóxicos (normalmente orgánicos). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas no requieren polímeros. En contraste, muchas estrategias convencionales para preparar composiciones que contienen estructuras de nanopartículas que requieren polímeros.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas tienen mejor absorción de tejidos y/o mejor biocompatibilidad diferentes de composiciones de nanopartículas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas tienen mejor absorción de tejidos y/o mejor biocompatibilidad que las

composiciones de nanopartículas que no son uniforme, que utilizan uno o más solventes tóxicos (por ejemplo, orgánicos), y/o que utilizan uno o más polímeros.

5 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son estables. En algunas realizaciones, una  
 10 composición de nanopartículas estable es una para la que el tamaño de partícula promedio, el tamaño de partícula  
 máximo, los tamaños de rango de partícula, y/o la distribución de tamaños de partículas (es decir, el porcentaje de  
 15 partículas por encima de un tamaño designado y/o fuera de un rango designado de tamaños) se mantiene durante  
 un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es por lo menos aproximadamente una hora;  
 en algunas realizaciones el periodo de tiempo es aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas,  
 20 aproximadamente un (1) día, aproximadamente una (1) semana, aproximadamente dos (2) semanas,  
 aproximadamente un (1) mes, aproximadamente dos (2) meses, aproximadamente tres (3) meses,  
 aproximadamente cuatro (4) meses, aproximadamente cinco (5) meses, aproximadamente seis (6) meses,  
 aproximadamente ocho (8) meses, aproximadamente diez (10) meses, aproximadamente doce (12) meses,  
 25 aproximadamente veinticuatro (24) meses, o más. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo está dentro del  
 rango de aproximadamente un (1) día a aproximadamente veinticuatro (24) meses, aproximadamente dos (2)  
 semanas a aproximadamente doce (12) meses, aproximadamente dos (2) meses a aproximadamente cinco (5)  
 meses, etc. Por ejemplo, si una población de partículas de nanoemulsión se somete a almacenamiento prolongado,  
 cambios de temperatura, y/o cambios de pH y la mayoría de las nanopartículas en la población mantienen un  
 30 diámetro dentro de un rango indicado (es decir, por ejemplo, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 120  
 nm), la composición de nanopartículas es estable. Para algunas de dichas poblaciones, una mayoría es más de  
 aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente  
 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%,  
 aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5%, aproximadamente 99.6%, aproximadamente 99.7%,  
 35 aproximadamente 99.8%, aproximadamente 99.9%, o más de aproximadamente 99.9% puro. En algunas  
 realizaciones, en las que una composición de nanopartículas comprende por lo menos un agente terapéutico  
 conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo, la composición de nanopartículas se  
 considera estable si la concentración del agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo  
 independientemente activo (por ejemplo, toxina botulínica) se mantiene en la composición durante el periodo  
 designado de tiempo bajo un conjunto designado de condiciones.

30 Métodos para realizar las composiciones de nanopartículas

35 En general, las composiciones de nanopartículas (que incluyen composiciones de nanopartículas proporcionadas)  
 se pueden preparar mediante una variedad de métodos. En algunas realizaciones, las composiciones de  
 nanopartículas se preparan mediante medios químicos (por ejemplo, a través de una química de fase líquida,  
 termolisis, etc.). Sin embargo, los medios químicos a menudo requieren solventes (normalmente orgánicos) tóxicos;  
 en algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se preparan de acuerdo con la presente invención  
 sin utilizar dichos solventes.

40 Para dar solo algunos ejemplos particulares, se conocen métodos de ejemplo que son útiles para preparar  
 composiciones de nanopartículas se describen adelante. En algunas realizaciones, las composiciones de  
 nanopartículas proporcionadas se preparan utilizando uno o más de estos métodos. En algunas realizaciones, las  
 composiciones de nanopartículas proporcionadas no son preparadas utilizando estos métodos.

45 Fuerza de alto corte

50 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se autoensamblan a partir de una colección de  
 componentes combinados. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se preparan al someter  
 una combinación de componentes (es decir, una "premezcla") a una alta fuerza de corte. Como se utiliza en este  
 documento, el término "fuerza de corte" se refiere a una fuerza que es paralela o tangencial a la cara de un material,  
 en oposición a una fuerza que es perpendicular a la cara de un material. En algunas realizaciones, se aplica una alta  
 fuerza de corte por alta presión, por cavitación, por homogeneización y/o por microfluidización. En algunas  
 55 realizaciones, los componentes formadores de nanopartículas combinados se agitan, se sacuden o se mezclan de  
 otro modo. En dichas realizaciones, los componentes se someten a fuerza de alto corte después que se ha  
 mezclado. En algunas realizaciones, la mezcla se puede realizar durante un periodo de tiempo tal como, por  
 ejemplo, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente  
 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos,  
 aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas,  
 60 aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas,  
 aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas,  
 aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, o aproximadamente 15 horas. En algunas realizaciones, la  
 mezcla se puede realizar durante un periodo de tiempo tal como, por ejemplo, más de 15 minutos, más de 30  
 minutos, más de 45 minutos, más de 1 hora, más de 2 horas, más de 3 horas, más de 4 horas, más de 5 horas, más  
 65 de 6 horas, más de 7 horas, más de 8 horas, más de 9 horas, más de 10 horas, más de 11 horas, más de 12 horas,  
 más de 13 horas, más de 14 horas, o más de 15 horas. En algunas realizaciones específicas, la mezcla se puede  
 realizar durante un periodo de tiempo tal como, por ejemplo, menos de 15 minutos, menos de 30 minutos, menos de

45 minutos, menos de 1 hora, menos de 2 horas, menos de 3 horas, menos de 4 horas, menos de 5 horas, menos de 6 horas, menos de 7 horas, menos de 8 horas, menos de 9 horas, menos de 10 horas, menos de 11 horas, menos de 12 horas, menos de 13 horas, menos de 14 horas, o menos de 15 horas. En algunas realizaciones, se logra la solubilización.

5 Cualquiera de una variedad de métodos conocidos en la técnica se puede utilizar para generar fuerzas de alto corte. En algunas realizaciones, la cavitación se utiliza para generar fuerzas de alto corte. De acuerdo con la presente invención, el uso de energía mecánica (es decir, fuerzas de alto corte) puede reemplazar o minimizar cualquier requisito para utilizar solventes químicos costosos y/o tóxicos; puede aumentar la velocidad a la que se ensamblan las nanopartículas, puede aumentar el rendimiento de las nanopartículas generadas en una mezcla particular de componentes, y/o puede reducir en gran medida el coste general de preparar composiciones de nanopartículas. Adicionalmente, en las realizaciones en las que un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo (por ejemplo, toxina botulínica) se incorpora en composiciones de nanopartículas, el uso de fuerza de alto corte puede aumentar la capacidad de carga de la nanopartícula cuando se compara a métodos tradicionales de nanopartículas formadoras. En métodos tradicionales, la carga de agentes dentro de o sobre la superficie de nanopartículas normalmente se basa sobre la difusión del agente al interior y/o a la superficie de la nanopartícula. De acuerdo con la presente invención, el uso de fuerza de alto corte puede permitir la fabricación de partículas más pequeñas (por ejemplo, sobre el promedio) y/o una distribución más estrecha de tamaños de partículas en una composición de nanopartículas.

20 En algunas realizaciones, las fuerzas de alto corte se alcanzaron mediante exposición a alta presión, por ejemplo, por flujo turbulento continuo a alta presión, por ejemplo aproximadamente 15.000 psi. En algunas realizaciones, dicha alta presión está dentro del rango de aproximadamente 18.000 psi a aproximadamente 26.000 psi; en algunas realizaciones, está dentro del rango de aproximadamente 20.000 psi a aproximadamente 25.000 psi; en algunas realizaciones, está dentro del rango de aproximadamente 25.000 psi a aproximadamente 30.000 psi; en algunas realizaciones, está dentro del rango de aproximadamente 30.000 psi a aproximadamente 35.000 psi; en algunas realizaciones, está dentro del rango de aproximadamente 30.000 psi a aproximadamente 40.000 psi; en algunas realizaciones, está dentro del rango de aproximadamente 40.000 psi a aproximadamente 50.000 psi.

30 En algunas realizaciones, la fuerza de alto corte o alta presión se puede administrar mediante cavitación u homogenización a alta presión.

en algunas realizaciones, se puede administrar una alta fuerza de corte al pasar a través de un instrumento tal como, por ejemplo, un procesador Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) u otro dispositivo similar. Los procesadores Microfluidizer® proporcionan alta presión y una tasa de corte alta resultante al acelerar el producto a través de microcanales a una alta velocidad para la reducción de tamaño al rango de nanoescala. El fluido se divide en dos y se empuja a través de microcanales con dimensiones típicas del orden de 75 micrones a altas velocidades (en el rango de 50 m/s a 300 m/s). Cuando el fluido sale de los microcanales, forma chorros que chocan con chorros de microcanales opuestos. En los canales, el fluido experimenta un alto corte (hasta  $10^7$  1/s), que tiene órdenes de magnitud mayores que los de las tecnologías convencionales. Las colisiones de chorros provocan la mezcla en el nivel de submicras. Por lo tanto, el alto corte y el impacto son responsables de la reducción del tamaño de las partículas y la mezcla de fluidos multifásicos en la tecnología Microfluidizer®.

45 Más generalmente, un microfluidizador puede ser cualquier dispositivo que potencie una bomba intensificadora de simple efecto. La bomba intensificadora amplifica la presión hidráulica a un nivel seleccionado que, a su vez, imparte esa presión a la corriente del producto. A medida que la bomba viaja a través de su carrera de presión, impulsa el producto a presión constante a través de la cámara de interacción. Dentro de la cámara de interacción hay microcanales de geometría fija especialmente diseñados a través de los cuales la corriente del producto acelerará a altas velocidades, creando altas fuerzas de corte e impacto que pueden generar una composición uniforme de nanopartículas (por ejemplo, Nanoemulsión) cuando la corriente de productos de alta velocidad incide sobre sí misma y sobre superficies resistentes al desgaste.

50 A medida que la bomba intensificadora completa su carrera de presión, invierte la dirección y atrae un nuevo volumen de producto. Al final de la carrera de admisión, nuevamente invierte la dirección y conduce el producto a presiones constantes, repitiendo así el proceso.

60 Al salir de la cámara de interacción, el producto fluye a través de un intercambiador de calor a bordo que regula el producto a una temperatura deseada. En este punto, el producto puede recircularse a través del sistema para un procesamiento adicional o dirigirse externamente a la siguiente etapa del proceso (patentes de Estados Unidos 4,533,254 y 4,908,154).

65 En algunas realizaciones, una muestra se "microfluidiza" a través de exposición a fuerzas de alto corte durante un periodo de tiempo menor de aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es menor de aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2, o aproximadamente 1 minuto(s). En algunas

realizaciones, el periodo de tiempo está dentro del rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 minutos o menos; en algunas realizaciones, el periodo de tiempo es aproximadamente 30 segundos.

5 En algunas realizaciones, una muestra se “microfluidiza” a través de una única exposición a fuerzas de alto corte; dichas realizaciones se refieren en este documento como microfluidización de “único paso”.

#### Composición de premezcla

10 Como se conoce en el campo de nanopartículas, someter una premezcla a fuerzas de alto corte puede generar una composición de nanopartículas, y en particular puede generar una composición de nanopartículas, por ejemplo, una composición de nanopartículas uniforme.

15 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas se preparan al someter una premezcla a fuerzas de alto corte. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas proporcionadas no se preparan al someter una premezcla a fuerzas de alto corte.

20 En general, una premezcla de la cual las composiciones de nanopartículas se pueden preparar a través de la aplicación de fuerza de alto corte se espera contener por lo menos dos materiales inmiscibles, uno de los cuales constituirá el medio de dispersión (es decir, el medio líquido en el que se dispersan partículas (por ejemplo, nanopartículas) en la composición de nanopartículas última). Una dispersión “aceite en agua” es una en la que las partículas oleosas se dispersan dentro de un medio de dispersión acuoso. Una dispersión de “agua en aceite” es aquella en la que las partículas acuosas se dispersan dentro de un medio de dispersión oleoso. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que se puede formar una dispersión a partir de cualquiera de una variedad de dos medios inmiscibles y no es limitado estrictamente a combinaciones de medios acuosos y oleosos. El término “medio de dispersión” por lo tanto se aplica ampliamente a cualquiera de una variedad de medios de dispersión a pesar de que es común referirse a categorías “acuosas” y “oleosas”.

30 De este modo, en algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso y un medio aceitoso que se dispersa en forma de nanopartículas en el medio de dispersión; en algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso y un medio acuoso que se dispersa en forma de nanopartículas en el medio de dispersión oleoso.

35 Aquellos expertos en la técnica conocerán bien los medios acuosos adecuados que pueden utilizarse como medios de dispersión o como medios para dispersarse de acuerdo con la presente invención. Los medios acuosos representativos incluyen, por ejemplo, agua, soluciones salinas (que incluyen solución salina tamponada con fosfato), agua para inyección, alcoholes de cadena corta, 5% de dextrosa, soluciones de Ringer (inyección de Ringer lactato, inyección de Ringer con lactato más 5%, inyección de Ringer acilada)), Normosol-M, Isolyte E, y similares, y combinaciones de los mismos.

40 En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que comprende una solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que consiste esencialmente de una solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que consiste de una solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que comprende gelatina. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que comprende fosfato de sodio. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que comprende agua purificada. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que comprende ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que comprende gelatina, fosfato de sodio, agua purificada, y ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que consiste esencialmente de gelatina, fosfato de sodio, agua purificada, y ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión acuoso que consiste de gelatina, fosfato de sodio, agua purificada, y ácido clorhídrico.

55 Aquellos expertos en la técnica también serán muy conscientes de medios oleosos adecuados que se pueden utilizar como medio de dispersión o como medio que se va a dispersar de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, aceites pueden comprender uno o más grupos de ácido graso o sales de los mismos. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede comprender hidrocarburos digeribles, sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>50</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>6</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>8</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>10</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C<sub>12</sub> o sal del mismo. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser insaturado. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser monoinsaturado. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser

5 poliinsaturado. En algunas realizaciones, un enlace doble de un grupo de ácido graso insaturado puede estar en la conformación cis. En algunas realizaciones, un enlace doble de un ácido graso insaturado puede estar en la conformación trans. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser uno o más de ácido butírico, caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un grupo de ácido graso puede ser uno o más de ácido palmitoleico, oleico, vaccénico, linoleico, alpha-linoléico, gamma-linoleico, araquidónico, gadoleico, araquidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, erúcido, y/o combinaciones de los mismos.

10 En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso que comprende, consiste esencialmente de, o consiste de un triglicérido de cadena media (por ejemplo, ácidos grasos que contienen átomos de carbono 6-12, tal como ácido caprílico, ácido octanoico, ácido cáprico, ácido decanoico, ácido láurico, etc., que, en algunas realizaciones, se puede obtener de aceite de coco o aceite de semilla de palma o extractos de frutos de alcanfor). Triglicéridos de cadena media de ejemplo incluyen aceite de soja monoinsaturado, y/o poliinsaturado, aceite de coco, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, 15 aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de girasol, aceite de salvado de arroz, aceite de sésamo, aceite de colza, manteca de cacao, aceite de almendras, aceite de anacardo, aceite de avellana, aceite de nuez mongongo, aceite de acai, aceite de semilla de borraja, aceite de onagra, aceite de algarrobo, aceite de amaranto, aceite de semilla de manzana, aceite de alcachofa, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de ben, aceite de nuez de sebo de borneo, manteca de cacao, aceite de 20 berberecho, aceite de corozo, aceite dika, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de kapok, aceite de semilla de kenaf, aceite de lallemantia, aceite de marula, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de mostaza, aceite de semilla de papaya, aceite de semilla de perilla, aceite de pequí, aceite de semilla de amapola, aceite de ciruela, aceite de quinua, aceite de semilla de té, aceite de cardo, aceite de chufa, aceite de semilla de tomate, aceite de germen de trigo, aceite de Labrafac™ Lipophile WL 1349, un aceite de silicona, un aceite mineral, 25 un lauroil macrogol-6 glicérido, un lauroil polioxil-6 glicérido, un oleoil macrogol-6 glicérido, un oleoil polioxil-6 glicérido, un linoleoil macrogol-6 glicérido, un linoleoil polioxil-6 glicérido, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, dioleato de polgliceril-3, dicaprilcaprato de propilenglicol, éter de dietilenglicol monetilo, un caprilocaproil macrogol-8 glicérido, un caprilocaproil polioxil-8 glicérido, y/o combinaciones de los mismos.

30 En algunas realizaciones, un aceite es o comprende ácidos grasos de cadena corta saturado, monoinsaturado, y/o poliinsaturado, ácidos grasos de cadena media, ácidos grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena muy larga, y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los ácidos grasos de cadena muy larga de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, aceite oleico, aceite linoleico, 35 ácido alfa linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcido, ácido docosahexaenoico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico y/o combinaciones de los mismos.

40 En algunas realizaciones, un aceite se selecciona del grupo que consiste de triglicéridos de cadena corta, triglicéridos de cadena media, triglicéridos de cadena larga, y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una triglicérido de cadena corta, un triglicérido de cadena media, y/o un triglicérido de cadena larga seleccionado del grupo que consiste de aceite de soja saturado, monoinsaturado, y/o poliinsaturado, aceite de coco, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, 45 aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de girasol, aceite de salvado de arroz, aceite de sésamo, aceite de colza, manteca de cacao, aceite de almendras, aceite de anacardo, aceite de avellana, aceite de macadamia, aceite de nuez mongongo, aceite de nuez, aceite de piñones, aceite de pistacho, aceite de sachainchi, aceite de nuez, aceite de calabaza opaca, aceite de calabacilla, aceite de semilla de zapallo, aceite de semilla de calabaza, aceite de semilla de sandía, aceite de acai, aceite de semilla de grosella negra, aceite de semilla de borraja, aceite de onagra, aceite de algarrobo, aceite de amaranto, aceite de albaricoque, aceite de 50 semilla de albaricoque, aceite de semilla de manzana, aceite de argán, aceite de alcachofa, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de ben, aceite de nuez de sebo de borneo, aceite de castaña del cabo, aceite de casia, manteca de cacao, aceite de berberecho, aceite de corozo, aceite de semilla de cilantro, aceite dika, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de kapok, aceite de semilla de kenaf, aceite de lallemantia, aceite de marula, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de mostaza, mantequilla de nuez moscada, aceite de semilla de okra, aceite de semilla de papaya, aceite de semilla de perilla, aceite de pequí, aceite de semilla de amapola, aceite de ciruela, aceite de quinua, aceite de ramtil, aceite de royle, aceite de semilla de té, aceite de 55 cardo, aceite de chufa, aceite de semilla de tomate, aceite de germen de trigo, aceite de rábano, aceite de salicornia, aceite de tung, aceite de algas, aceite de copaiba, aceite de hongos, aceite de jatropa, aceite de nuez de petróleo, aceite WL 1349, un aceite de silicona, un aceite mineral, un lauroil macrogol-6 glicérido, un lauroil polioxil-6 glicérido, un oleoil macrogol-6 glicérido, un oleoil polioxil-6 glicérido, un linoleoil macrogol-6 glicérido, un linoleoil polioxil-6 glicérido, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, dioleato de polgliceril-3, dicaprilcaprato de propilenglicol, éter de dietilenglicol monetilo, un caprilocaproil macrogol-8 glicérido, un caprilocaproil polioxil-8 glicérido, y/o combinaciones de los mismos.

65 En algunas realizaciones, un agente oleoso es o comprende aceite de soja saturado, monoinsaturado, y/o poliinsaturado, aceite de coco, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla

de algodón, aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de girasol, aceite de salvado de arroz, aceite de sésamo, aceite de colza, manteca de cacao, aceite de almendras, aceite de anacardo, aceite de avellana, aceite de macadamia, aceite de nuez mongongo, aceite de nuez, aceite de piñones, aceite de pistacho, aceite de sachainchi, aceite de nuez, aceite de calabaza opaca, aceite de calabacilla, aceite de semilla de zapallo, aceite de semilla de calabaza, aceite de semilla de sandía, aceite de acai, aceite de semilla de grosella negra, aceite de semilla de borraja, aceite de onagra, aceite de algarrobo, aceite de amaranto, aceite de albaricoque, aceite de semilla de albaricoque, aceite de semilla de manzana, aceite de argán, aceite de alcachofa, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de ben, aceite de nuez de sebo de borneo, aceite de castaña del cabo, aceite de casia, manteca de cacao, aceite de berberecho, aceite de corozo, aceite de semilla de cilantro, aceite dika, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de kapok, aceite de semilla de kenaf, aceite de lallemantia, aceite de marula, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de mostaza, mantequilla de nuez moscada, aceite de semilla de okra, aceite de semilla de papaya, aceite de semilla de perilla, aceite de pequí, aceite de semilla de amapola, aceite de ciruela, aceite de quinua, aceite de ramtil, aceite de royle, aceite de semilla de té, aceite de cardo, aceite de chufa, aceite de semilla de tomate, aceite de germen de trigo, aceite de rábano, aceite de salicornia, aceite de tung, aceite de algas, aceite de copaiba, aceite de honoe, aceite de jatropa, aceite de nuez de petróleo, aceite WL 1349, un aceite de silicona, un aceite mineral, un lauroil macrogol-6 glicérido, un lauroil polioxil-6 glicérido, un oleoil macrogol-6 glicérido, un oleoil polioxil-6 glicérido, un linoleoil macrogol-6 glicérido, un linoleoil polioxil-6 glicérido, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, dioleato de poligliceril-3, dicaprilocaprato de propilenglicol, éter de dietilenglicol monetilo, un caprilocaproil macrogol-8 glicérido, un caprilocaproil polioxil-8 glicérido, bergamota, cade, manzanilla, comino, carnauba, ricino, canela, hígado de bacalao, café, emú, eucalipto, pescado, geraniol, hisopo, joboba, nuez kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, malva, semilla de mango, visón, naranja, pez reloj naranja, semilla de palma, drupa de durazno, romero, sándalo, sasquana, ajedrea, espino cervical de mar, manteca de karité, árbol de té, tsubaki, vetiver, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, octildodecanol, alcohol oleílico, y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso que comprende aceite 1349. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso que consiste esencialmente de aceite 1349. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso que consiste de aceite 1349.

En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso que comprende aceite de soja. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso que consiste esencialmente de aceite de soja. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un medio de dispersión oleoso que consiste de aceite de soja.

Adicionalmente a los dos medios inmiscibles, una premezcla de acuerdo con la presente invención puede incluir, por ejemplo, uno o más surfactantes o agentes emulsionantes. En algunas realizaciones, un surfactante es o comprende una entidad anfifílica que contiene una fracción hidrofílica y una fracción hidrofóbica, normalmente en extremos opuestos de la entidad. En algunas realizaciones, se dice que una entidad anfifílica tiene una cabeza hidrofílica y una cola hidrofóbica. En algunas realizaciones, una entidad anfifílica tiene un grupo principal cargado (aniónico, catiónico o zwitteriónico); en algunas realizaciones, una entidad anfifílica tiene un grupo principal no cargado.

Dichos surfactantes o agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, pemulen; fosfoglicéridos; fosfatidilcolinas; dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC); dioleoilfosfatidil etanolamina (DOPE); dioleoilfoxipropiltriethylamonio (DOTMA); dioleoilfosfatidilcolina; colesterol; éster de colesterol; diacilglicerol; diacilglicerol succinato; difosfatidilglicerol (DPPG); hexanodecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); éter de polioxietileno-9-lauril; un ácido graso activo de superficie, tal como ácido palmítico o ácido oleico; ácidos grasos; monoglicéridos de ácidos grasos; diglicéridos de ácidos grasos; amidas de ácidos grasos; glicololato trioleato de sorbitán (SPAN®85); monolaurato de sorbitán (SPAN®20); monoestearato de polioxietileno; surfactina; un poloxómero; un éster de ácido graso de sorbitán tal como trioleato de sorbitán; lecitina; lisolecitina; fosfatidilserina; fosfatidilinositol; esfingomielina; fosfatidiletanolamina (cefalina); cardiolipina; ácido fosfatídico; cerebrósidos; dicetilfosfato; dipalmitoilfosfatidilglicerol; estearilamina; dodecilamina; hexadecilamina; palmitato de acetilo; ricinoleato de glicerol; estearato de hexadecilo; miristato de isopropilo; tiroxapol; poli (etilenglicol) 5000-fosfatidiletanolamina; monoestearato de poli (etilenglicol) 400; fosfolípidos; detergentes sintéticos y/o naturales que tienen altas propiedades surfactantes; desoxicolatos; ciclodextrinas; sales caotrópicas; agentes de emparejamiento de iones; dodecil sulfato de sodio; pemulen; una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éster alquílico de sorbitán polioxietilenglicol (por ejemplo, como en un polisorbato (TWEEN®), un polisorbato superrefinado (TWEEN®), y/o una combinación de los mismos, que incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y/o combinaciones de los mismos); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal a base de sulfato (por ejemplo, como lauril sulfato de amonio, lauril sulfato de sodio, laureth sulfato de sodio, mireth sulfato de sodio, etc); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal a base de sulfonato (por ejemplo, como en el sulfosuccinato de sodio de dioctilo, perfluorooctanosulfonato [PFOS], perfluorobutananosulfonato,

5 sulfonatos de alquil benceno, CHAPS (3-[(3-Colamidopropil) dimetilamonio]-1-propanosulfonato, cocamidopropil hidroxisultaina, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en fosfato (por ejemplo, como en el éter fosfato de alquil arilo, éter fosfato de alquilo, lecitina, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en carboxilato (por ejemplo, como en los ácidos grasos, estearato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, fluorosurfactantes de carboxilato, perfluorononanoato, perfluorooctanoato [PFOA o PFO], aminoácidos, iminoácidos, cocamidopropil betaina, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal a base de amina (por ejemplo, una amina primaria, secundaria o terciaria, como en el diclorhidrato de octenideina); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal que comprende un ión de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetil trimetilamonio [CTAB] también conocido como bromuro de hexadecil trimetil amonio, cloruro de cetil trimetilamonio [CTAC], cloruro de cetilpiridinio [CPC], cloruro de polietoxilado, cloruro [BAC], cloruro de bencetonio [BZT], 5-Bromo-5-nitro-1,3-dioxano, cloruro de dimetildioctadecilamonio, bromuro de dioctadecildimetilamonio [DODAB]); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un alcohol graso (por ejemplo, como en alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, alcohol oleílico, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éter de polioxietilenglicol alquilo (por ejemplo, como en el éter de monododecil octaetilenglicol, éter de monododecil pentaetilenglicol); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éter de polioxipropilenglicol alquilo; una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éter de alquil glucósido (por ejemplo, como decil glucósido, lauril glucósido, octil glucósido, etc.); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éter de polioxietilenglicol octilfenol (por ejemplo, como en Triton X-100); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éter de polioxietilenglicol alquilfenol (por ejemplo, como en nonosinol-9); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éster alquílico de glicerol (por ejemplo, como en laurato de glicerilo); una entidad anfifílica que tiene un grupo principal basado en un éster alquílico de sorbitán (por ejemplo, campo); una entidad anfifílica que es o comprende cocamida MEA, cocamida DEA <óxido de dodecil dimetilamina; un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol (es decir, un poloxámero); una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de hidrocarburo; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de alquil éter; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene un polietileno; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene óxido de polipropileno; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de fluorocarbono; una entidad anfifílica que tiene un grupo de cola basado en o que contiene una cadena de siloxano; y/o combinaciones de los mismos.

30 En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que comprende una sustancia de polisorbato (TWEEN®). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que comprende una sustancia de polisorbato superrefinado (SR TWEEN®). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que comprende un polisorbato seleccionado del grupo que consiste de polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que comprende polisorbato 80 (TWEEN®80). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que comprende polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste esencialmente de una sustancia de polisorbato (TWEEN®). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste esencialmente de una sustancia de polisorbato superrefinado (SR TWEEN®). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste esencialmente de un polisorbato seleccionado del grupo que consiste de polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste esencialmente de polisorbato 80 (TWEEN®80). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste esencialmente de polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste de una sustancia de polisorbato (TWEEN®). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste de una sustancia de polisorbato superrefinado (SR TWEEN®). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste de un polisorbato seleccionado del grupo que consiste de polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato superrefinado 20 (SR TWEEN®20); polisorbato superrefinado 60 (SR TWEEN®60); polisorbato superrefinado 65 (SR TWEEN®65); polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80); polisorbato superrefinado 85 (SR TWEEN®85); y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste de polisorbato 80 (TWEEN®80). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste de polisorbato superrefinado 80 (SR TWEEN®80). En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste de pemulen. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste esencialmente de pemulen. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un surfactante que consiste de pemulen.

En algunas realizaciones, un surfactante es una mezcla de diferentes surfactantes. Los surfactantes pueden extraerse y purificarse de una fuente natural o se pueden preparar sintéticamente en un laboratorio. En algunas realizaciones, los surfactantes están disponibles comercialmente.

5 En algunas realizaciones, una premezcla comprende un agente de gelatina seleccionado del grupo que consiste en una proteína de colágeno hidrolizada, que incluye, pero no se limita a, los agentes de gelatina seleccionados del grupo que consiste en gelatina, Gelfoam, Puragel, Galfoam, una sustancia correspondiente al número CAS 9000-70-8, otras formas de gelatina, y/o combinaciones de las mismas.

10 A la luz de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, aquellos expertos en la técnica podrán identificar fácilmente agentes de gelatina alternativos o adicionales. En general, como se conoce en la técnica, una gelatina es una sustancia proteica que se produce por hidrólisis parcial, normalmente irreversible, del colágeno extraído de los huesos cocidos, los tejidos conectivos, los órganos y algunos intestinos de animales tales como ganado bovino, cerdos y caballos domésticos.

15 Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la propia gelatina puede no ser el único agente con atributos deseables, como aquellos descritos en el presente documento, y podría probar fácilmente una variedad de agentes, particularmente agentes peptídicos, para identificar agentes adicionales que tengan Atributos y/o funciones similares. Los agentes peptídicos de ejemplo que podrían probarse para atributos y/o funciones similares a aquellos exhibidos por la gelatina incluyen, pero no se limitan a, proteínas derivadas de la sangre y/o plasma, que incluyen, pero no se limitan a, albúmina, fibrina, trombina, protrombina, y/o combinaciones de los mismos.

20 Además de los dos medios inmiscibles, y opcionalmente un surfactante, una premezcla de acuerdo con la presente invención puede incluir, por ejemplo, uno o más excipientes. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que comprende metilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que consiste esencialmente de metilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que comprende propilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que consiste esencialmente de propilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que consiste de propilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que comprende propilparabeno y metilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que consiste esencialmente de propilparabeno y metilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla comprende un excipiente que consiste de propilparabeno y metilparabeno. En algunas realizaciones, una premezcla es sustancial o completamente libre de parabenos.

25 En algunas realizaciones, todos los componentes presentes en la composición de nanopartículas final están presentes en la premezcla y se someten a fuerza de alto corte para producir la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, uno o más de los componentes que están presentes en la composición de nanopartículas final se desaparece/n de la premezcla o está/n presentes en la premezcla en una cantidad más pequeña que en la composición de nanopartículas final. Es decir, en algunas realizaciones, uno o más materiales se agregan a la composición de nanopartículas después de que la premezcla se somete a fuerza de alto corte.

30 En algunas realizaciones, la premezcla se prepara como una solución antes de aplicación de fuerza de alto corte. En algunas realizaciones, para las composiciones de nanopartículas que incluyen por lo menos un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo (por ejemplo, toxina botulínica), a menudo es deseable para el agente terapéutico ser disuelto en la premezcla antes de que se aplique la fuerza de alto corte. De esta manera, en muchas realizaciones, el agente terapéutico es soluble en por lo menos uno de los medios (o en una combinación de medios utilizados en la premezcla). En algunas realizaciones, dicha disolución requiere calentamiento; en otras realizaciones no.

35 En algunas realizaciones, los componentes de premezcla se pueden ensamblar en partículas antes de la aplicación de fuerza de alto corte. Por lo menos algunas de dichas partículas pueden ser micropartículas o incluso nanopartículas. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas se prepara a partir de una premezcla, en la que la premezcla se selecciona del grupo comprende una suspensión o una microemulsión. En algunas realizaciones, sin embargo, las estructuras de partículas no forman en la premezcla antes de aplicación de fuerza de alto corte.

40 En ciertas realizaciones, la cantidad relativa de componentes de premezcla se seleccionan o se ajustan para generar nanopartículas que tienen características deseadas.

45 En algunas realizaciones, la premezcla comprende aceite y surfactante a una relación que varía entre 0.5-10. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación de surfactante un aceite es aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1. En algunas

realizaciones, aceite y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.1 y 2. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.1:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.15:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.2:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.25:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.3:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.5:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.55:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.6:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.65:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.7:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.75:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.8:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.85:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.9:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 0.95:1. En algunas realizaciones, la relación de aceite a surfactante es aproximadamente 1:1.

La premezcla comprende aceite y surfactante en una relación de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la premezcla comprende aceite y surfactante en una relación de aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 0.55:1, aproximadamente 0.6:1, aproximadamente 0.65:1, aproximadamente 0.7:1, aproximadamente 0.75:1, aproximadamente 0.8:1, aproximadamente 0.85:1, aproximadamente 0.9:1, aproximadamente 0.95:1, o aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la premezcla comprende aceite y surfactante en una relación de aproximadamente 0.67:1.

En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.01 y 20. En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.1 y 20. En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.5 y 10. En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.5 y 1. En algunas realizaciones, la relación de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante es aproximadamente 0.01:1, aproximadamente 0.02:1, aproximadamente 0.03:1, aproximadamente 0.04:1, aproximadamente 0.05:1, aproximadamente 0.06:1, aproximadamente 0.07:1, aproximadamente 0.08:1, aproximadamente 0.0:1, aproximadamente 0.1:1, aproximadamente 0.2:1, aproximadamente 0.3:1, aproximadamente 0.4:1, aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación de surfactante a agua es aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 11:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 14:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 16:1, aproximadamente 17:1, aproximadamente 18:1, aproximadamente 19:1, o aproximadamente 20:1. En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) y surfactante se utilizan para una relación que varía entre 0.5 y 2. En algunas realizaciones, la relación de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante es aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la relación de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante es aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, las composiciones que utilizan dichas relaciones de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) a surfactante comprenden emulsiones agua en aceite.

En algunas realizaciones, el medio de dispersión acuoso y surfactante se utilizan para una relación que varía entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso y surfactante se utilizan en una relación de aproximadamente 8:1, aproximadamente 8.1:1, aproximadamente 8.2:1, aproximadamente 8.3:1, aproximadamente 8.4:1, aproximadamente 8.5:1, aproximadamente 8.6:1, aproximadamente 8.7:1, aproximadamente 8.8:1, aproximadamente 8.9:1, aproximadamente 9:1, etc. En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso y surfactante se utilizan en una relación de aproximadamente 8.7:1. En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso y surfactante se utilizan en una relación de aproximadamente 8.8:1.

En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso y aceite se utilizan para una relación que varía entre aproximadamente 12:1 y aproximadamente 14:1. En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso y surfactante se utilizan en una relación de aproximadamente 12:1, aproximadamente 12.1:1, aproximadamente 12.2:1, aproximadamente 12.3:1, aproximadamente 12.4:1, aproximadamente 12.5:1, aproximadamente 12.6:1, aproximadamente 12.7:1, aproximadamente 12.8:1, aproximadamente 12.9:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 13.1:1, aproximadamente 13.2:1, aproximadamente 13.3:1, aproximadamente 13.4:1, aproximadamente 13.5:1, aproximadamente 13.6:1, aproximadamente 13.7:1, aproximadamente 13.8:1,

aproximadamente 13.9:1, aproximadamente 14:1, etc. En algunas realizaciones, medio de dispersión acuoso y surfactante se utilizan en una relación de aproximadamente 13.1:1.

En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 40%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 30%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 20%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 10%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 0% y 5%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 5% y 10%, entre 10% y 15%, entre 15% y 20%, entre 20% y 25%, entre 25% y 30%, entre 35% y 40%, o entre 45% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 10% y 20%, entre 10% y 30%, entre 10% y 40%, o entre 10% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 20% y 30%, entre 20% y 40%, entre 20% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 30% y 40% o entre 30% y 50%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre 40% y 50%.

En algunas realizaciones el porcentaje de aceite en la premezcla es aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, o aproximadamente 50%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 10%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 9%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 8%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 7%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 6%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 5%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 4%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 3%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 2%. En algunas realizaciones el porcentaje de aceite es aproximadamente 1%.

En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en los rangos de premezcla entre aproximadamente 5% y aproximadamente 8%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla es aproximadamente 5%, aproximadamente 5.1%, aproximadamente 5.2%, aproximadamente 5.3%, aproximadamente 5.4%, aproximadamente 5.5%, aproximadamente 5.6%, aproximadamente 5.7%, aproximadamente 5.8%, aproximadamente 5.9%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6.1%, aproximadamente 6.2%, aproximadamente 6.3%, aproximadamente 6.4%, aproximadamente 6.5%, aproximadamente 6.6%, aproximadamente 6.7%, aproximadamente 6.8%, aproximadamente 6.9%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7.1%, aproximadamente 7.2%, aproximadamente 7.3%, aproximadamente 7.4%, aproximadamente 7.5%, aproximadamente 7.6%, aproximadamente 7.7%, aproximadamente 7.8%, aproximadamente 7.9%, o aproximadamente 8%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla es aproximadamente 6.3%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla es aproximadamente 6.4%. El porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) en la premezcla puede variar de 0% a 99%, de 10% a 99%, de 25% a 99%, de 50% a 99%, o de 75% a 99%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) en la premezcla puede variar de 0% a 75%, de 0% a 50%, de 0% a 25%, o de 0% a 10%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) en los rangos de premezcla entre 0% y 30%. En algunas realizaciones el porcentaje de medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.) es aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente

98%, o aproximadamente 99%.. En algunas realizaciones el porcentaje de agua es aproximadamente 83%. En algunas realizaciones el porcentaje de agua es aproximadamente 9%. En algunas realizaciones el porcentaje de agua es aproximadamente 5%.

5 En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso en los rangos de premezcla entre aproximadamente 80% y aproximadamente 85%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso en la premezcla es aproximadamente 80, aproximadamente 80.5%, aproximadamente 81%, aproximadamente 81.5%, aproximadamente 82%, aproximadamente 82.5%, aproximadamente 83%, aproximadamente 83.5%, aproximadamente 84%, aproximadamente 84.5%, o aproximadamente 85%. En algunas realizaciones, el porcentaje de medio de dispersión acuoso en la premezcla es aproximadamente 83.5%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla es aproximadamente 84%.

15 En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en los rangos de premezcla entre 0% -30%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante en la premezcla es aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, o aproximadamente 50%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 10%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 9%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 8%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 7%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 6%. En algunas realizaciones el porcentaje de surfactante es aproximadamente 5%.

30 En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en los rangos de premezcla entre aproximadamente 8% y aproximadamente 11%. En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en la premezcla es aproximadamente 8%, aproximadamente 8.1%, aproximadamente 8.2%, aproximadamente 8.3%, aproximadamente 8.4%, aproximadamente 8.5%, aproximadamente 8.6%, aproximadamente 8.7%, aproximadamente 8.8%, aproximadamente 8.9%, aproximadamente 9%, aproximadamente 9.1%, aproximadamente 9.2%, aproximadamente 9.3%, aproximadamente 9.4%, aproximadamente 9.5%, aproximadamente 9.6%, aproximadamente 9.7%, aproximadamente 9.8%, aproximadamente 9.9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 10.1%, aproximadamente 10.2%, aproximadamente 10.3%, aproximadamente 10.4%, aproximadamente 10.5%, aproximadamente 10.6%, aproximadamente 10.7%, aproximadamente 10.8%, aproximadamente 10.9%, o aproximadamente 11%. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla es aproximadamente 9.5%. En algunas realizaciones, el porcentaje de surfactante en la premezcla es aproximadamente 9.6%.

45 En algunas realizaciones, el porcentaje de excipiente en los rangos de premezcla entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 1%. En algunas realizaciones, el porcentaje de excipiente en la premezcla es aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, o aproximadamente 1%. En algunas realizaciones, el porcentaje de excipiente en la premezcla es aproximadamente 0.4%.

50 En algunas realizaciones, una premezcla consiste esencialmente de las siguientes proporciones de ingredientes:

Tabla 4. Premezcla de ejemplo

% p/p	Ingrediente
6.375	1349 aceite
9.562	Polisorbato 80
0.199	Propilparabeno
63.75	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.199	Metilparabeno
19.92	Solución tampón *
xx	Si corresponde, un agente terapéutico conocido y/o un agente biológicamente activo independientemente activo diluido en solución tampón.
100	TOTAL

\* La solución tampón contiene (w/w) 0.199% de gelatina, 0.398% de fosfato de sodio dibásico, 99.4% de agua purificada, pH ajustado a 6.0 ± 0.2 con ácido clorhídrico.

En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no contiene más de un aceite. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe puede comprender dos o más aceites (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más aceites). En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no contiene más de un surfactante.

5 En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe puede comprender dos o más surfactantes (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más surfactantes).

En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste esencialmente de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, y un surfactante. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste esencialmente de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, y un surfactante, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.).

10 En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, y un surfactante. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, un surfactante, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.). En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), uno o más aceites, y uno o más surfactantes. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), uno o más aceites, uno o más surfactantes, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.). En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no contiene un conservante agregado. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no contiene parabenos, tales como metilparabeno y propilparabeno.

15 En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, y un surfactante. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), un aceite, un surfactante, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.). En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), uno o más aceites, y uno o más surfactantes. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe consiste de un medio de dispersión acuoso (por ejemplo, agua, tampón, solución de sal, etc.), uno o más aceites, uno o más surfactantes, y por lo menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición (por ejemplo, proteínas, sales, etc.). En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no contiene un conservante agregado. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no contiene parabenos, tales como metilparabeno y propilparabeno.

En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de nanopartículas descritas en este documento comprende adicionalmente un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo. En algunas realizaciones, cualesquiera de las composiciones de nanopartículas descritas en este documento no comprenden un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo.

30 En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de nanopartículas descritas en este documento comprende adicionalmente un agente terapéutico conocido y/o agente biológicamente activo independientemente activo.

#### Identificación y/o características de componentes biológicamente activos

Como se describe en el presente documento, la presente invención abarca el descubrimiento de que cierta formulación tópica como se describe no contiene ningún agente previamente conocido por tener actividad biológica relevante, sin embargo, puede lograr efectos biológicos. La presente invención abarca además el reconocimiento de que tales efectos pueden resultar de y/o requerir una estructura de nanopartículas, y en particular pueden resultar de y/o requerir ciertas realizaciones de la estructura de nanopartículas descrita en el presente documento. De forma alternativa o adicional, la presente invención abarca el reconocimiento de que uno o más componentes de la formulación tópica como se describe pueden contribuir o proporcionar los efectos biológicos observados con la composición de nanopartículas, parcial o totalmente independientes de la estructura de las nanopartículas.

35 Como se describe en el presente documento, la presente invención abarca el descubrimiento de que cierta formulación tópica como se describe no contiene ningún agente previamente conocido por tener actividad biológica relevante, sin embargo, puede lograr efectos biológicos. La presente invención abarca además el reconocimiento de que tales efectos pueden resultar de y/o requerir una estructura de nanopartículas, y en particular pueden resultar de y/o requerir ciertas realizaciones de la estructura de nanopartículas descrita en el presente documento. De forma alternativa o adicional, la presente invención abarca el reconocimiento de que uno o más componentes de la formulación tópica como se describe pueden contribuir o proporcionar los efectos biológicos observados con la composición de nanopartículas, parcial o totalmente independientes de la estructura de las nanopartículas.

La descripción por lo tanto describe sistemas para identificar y/o caracterizar agentes biológicamente activos ensayando componentes individuales, o combinaciones de componentes, de composiciones proporcionadas como se describe en el presente documento. Según ciertas realizaciones de la presente invención, uno o más de dichos componentes, solos o en combinación con otros, pueden tener actividad biológica independiente de la estructura de las nanopartículas (por ejemplo, en el contexto de una composición que no es una composición de nanopartículas, y en particular no lo es). Una nanoemulsión, o una composición de nanopartículas uniforme, como se describe en el presente documento). La presente divulgación proporciona tanto (i) la identificación/caracterización de dichos componentes como (ii) las composiciones que contienen dichos componentes, en cantidades apropiadas para lograr los efectos biológicos relevantes cuando se administra como parte de un régimen de dosificación, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Dichas composiciones que contienen componentes son "composiciones proporcionadas" en el presente documento, ya sea que contengan o no estructura de nanopartículas. La presente invención también proporciona usos para tales composiciones proporcionadas, como se describe en el presente documento.

45 La descripción por lo tanto describe sistemas para identificar y/o caracterizar agentes biológicamente activos ensayando componentes individuales, o combinaciones de componentes, de composiciones proporcionadas como se describe en el presente documento. Según ciertas realizaciones de la presente invención, uno o más de dichos componentes, solos o en combinación con otros, pueden tener actividad biológica independiente de la estructura de las nanopartículas (por ejemplo, en el contexto de una composición que no es una composición de nanopartículas, y en particular no lo es). Una nanoemulsión, o una composición de nanopartículas uniforme, como se describe en el presente documento). La presente divulgación proporciona tanto (i) la identificación/caracterización de dichos componentes como (ii) las composiciones que contienen dichos componentes, en cantidades apropiadas para lograr los efectos biológicos relevantes cuando se administra como parte de un régimen de dosificación, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Dichas composiciones que contienen componentes son "composiciones proporcionadas" en el presente documento, ya sea que contengan o no estructura de nanopartículas. La presente invención también proporciona usos para tales composiciones proporcionadas, como se describe en el presente documento.

#### Agentes terapéuticos

En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe comprende uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no comprende ninguno agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos.

60 En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe comprende uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe no comprende ninguno agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos.

Se puede utilizar cualquier agente terapéutico de acuerdo con las composiciones descritas en el presente documento, incluidos, entre otros, ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN, ARN, Híbridos de ADN-ARN, ARNsi, ARNhc, ARNm, entidades inductoras de ARNi, aptámeros), etc.), polipéptidos, proteínas (que incluyen las proteínas multiméricas, complejos de proteínas, etc.), péptidos, anticuerpos, glicoproteínas, moléculas pequeñas,

65 Se puede utilizar cualquier agente terapéutico de acuerdo con las composiciones descritas en el presente documento, incluidos, entre otros, ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN, ARN, Híbridos de ADN-ARN, ARNsi, ARNhc, ARNm, entidades inductoras de ARNi, aptámeros), etc.), polipéptidos, proteínas (que incluyen las proteínas multiméricas, complejos de proteínas, etc.), péptidos, anticuerpos, glicoproteínas, moléculas pequeñas,

carbohidratos, lípidos, compuestos organometálicos, hormonas, metales, elementos y compuestos radioactivos, vacunas, los agentes inmunológicos, fragmentos de los mismos, y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos incluyen cualquiera de aquellos descritos en la sección titulada "Afecciones dermatológicas". Los posibles agentes terapéuticos de ejemplo se describen con más detalle en los párrafos siguientes.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.75%, 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 7.5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, o aproximadamente 50%. En algunas realizaciones, un agente terapéutico está presente en una composición proporcionada a una concentración de aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.75%, 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 7.5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, o aproximadamente 25%.

#### Agentes de ácido nucleico

Se puede incorporar cualquiera de una variedad de ácidos nucleicos en la formulación tópica como se describe de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, un ácido nucleico que se va a incorporar en la formulación tópica como se describe es un polinucleótido. En algunas realizaciones, un ácido nucleico que se va a incorporar en la formulación tópica como se describe es un nucleótido. En algunas realizaciones, un ácido nucleico que se va a incorporar en la formulación tópica como se describe es un nucleósido. En algunas realizaciones, un ácido nucleico que se va a incorporar en la formulación tópica como se describe se establece en la solicitud PCT número de serie PCT/US08/65329, presentada el 30 de mayo de 2008, publicada como publicación PCT WO 08/151022 el 11 de diciembre de 2008, y titulada "NUCLEIC ACID NANOPARTICLES AND USES THEREFOR".

En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico es menor de aproximadamente 50 nucleótidos en longitud. En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico es menor de aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 65, aproximadamente 60, aproximadamente 55, aproximadamente 50, aproximadamente 45, aproximadamente 40, aproximadamente 35, aproximadamente 30, aproximadamente 25, aproximadamente 20, aproximadamente 15, aproximadamente 13, aproximadamente 12, aproximadamente 10, aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, o aproximadamente 2 nucleótidos en longitud. En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico es un residuo de ácido nucleico (por ejemplo, un nucleótido único o un nucleósido único). En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico que se va a incorporar en una composición proporcionada comprende solo residuos de ácidos nucleicos de origen natural (por ejemplo, nucleótidos, nucleósidos). En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico comprende uno o más residuos de ácidos nucleicos de origen no natural.

En general, un nucleósido comprende un azúcar pentosa (por ejemplo, ribosa o desoxirribosa) y una base nitrogenada heterocíclica (por ejemplo, purinas: citosina, timidina, y uracilo; y pirimidinas: guanina y adenina) ligadas covalentemente por un enlace glicosídico. En general, un nucleótido comprende un nucleósido y uno a tres grupos fosfato 5'.

En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser ADN, ARN, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser un oligonucleótido y/o polinucleótido. Como se utiliza en este documento, los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido" se pueden utilizar indistintamente. En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser un oligonucleótido y/o oligonucleótido modificado (que incluye, pero no se limita a, modificaciones a través de fosforilación); un oligonucleótido antisentido y/o oligonucleótido antisentido modificado (que incluye, pero no se limita a, modificaciones a través de fosforilación). En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede comprender ADNc y/o ADN genómico. En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede comprender ADN y/o ARN no humano (por ejemplo, secuencias de ácidos nucleicos víricos, bacterianos, o fúngicos). En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser un plásmido, cósmido, fragmento de gen, cromosoma artificial y/o natural (por ejemplo, un cromosoma artificial de levadura), y/o una parte del mismo. En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser un ARN funcional (por ejemplo, ARNm, un ARNt, un ARNr y/o una ribozima). En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser un agente inductor de ARNi, ARN pequeño de interferencia (ARNip), ARN de horquilla corta (ARNhc) y/o microARN (ARNmi). En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser un ácido nucleico peptídico (PNA). En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede ser un polinucleótido que comprende análogos sintéticos de ácidos nucleicos, que pueden ser modificados o no modificados. En algunas realizaciones, un agente de ácido nucleico puede comprender diversas formas estructurales de ADN que incluyen ADN de cadena sencilla, ADN de cadena doble, ADN superenrollado y/o ADN de triple hélice; Z-ADN;

En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de una variedad de técnicas disponibles que incluyen, pero no se limitan a, síntesis química, síntesis enzimática, división

enzimática o química de un precursor más largo, etc. Los métodos de síntesis de polímeros de ácido nucleico (por ejemplo, polinucleótidos) son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Gait, M.J. (ed.) *Oligonucleotide synthesis: a practical approach*, Oxford [Oxfordshire], Washington, DC: IRL Press, 1984; and Herdewijn, P. (ed.) *Oligonucleotide synthesis: methods and applications*, *Methods in molecular biology*, v. 288 (Clifton, N.J.) Totowa, N.J.: Humana Press, 2005)

En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden comprender residuos de ácido nucleico de origen natural. En algunas realizaciones, los residuos de ácido nucleico de origen natural incluyen nucleósidos, nucleósidos modificados, nucleósidos de origen natural con ligadores de hidrocarburos (por ejemplo, un alquileo) o un ligador de poliéter (por ejemplo, un ligador de PEG) insertados entre uno o más nucleósidos, nucleósidos modificados con ligadores de hidrocarburos o PEG insertados entre uno o más nucleósidos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los residuos de ácido nucleico o los residuos de ácido nucleico modificado pueden reemplazarse con un ligador hidrocarbonado o un ligador de poliéter, siempre que la afinidad de unión, la selectividad y/u otras características funcionales de los residuos de ácido nucleico no se reduzcan sustancialmente mediante la sustitución.

En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden comprender residuos de ácido nucleico completamente de los tipos encontrados en ácidos nucleicos de origen natural, o en su lugar pueden incluir uno o más análogos de residuos de ácidos nucleicos o tener una estructura que de otro modo difiere de la de un ácido nucleico de origen natural. Las Patentes de Estados Unidos 6,403,779; 6,399,754; 6,225,460; 6,127,533; 6.031.086; 6.005.087; 5,977,089; y las referencias allí divulgan una amplia variedad de análogos de residuos de ácidos nucleicos específicos y modificaciones que se pueden utilizar. Véase Crooke, S. (ed.) *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications* (1st ed), Marcel Dekker; ISBN: 0824705661; 1st edition (2001), y referencias de los mismos. Por ejemplo, las modificaciones en 2' incluyen grupos halo, alcoxi y aliloxi. En algunas realizaciones, el grupo 2'-OH se reemplaza por un grupo seleccionado de H, OR, R, halo, SH, SRi, NH<sub>2</sub>, NH<sub>R</sub>, NR<sub>2</sub> o CN, en donde R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno o alquino, y halo es F, Cl, Br o I. Ejemplos de enlaces modificados incluyen fosforotioato y enlaces 5'-N-fosforamidita.

En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico comprenden una variedad de diferentes análogos de residuos de ácidos nucleicos (por ejemplo, nucleótido, nucleósido), estructuras principales modificadas o enlaces internucleosídicos que no se producen de forma natural. En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden incluir nucleósidos naturales (es decir, adenosina, timidina, guanosina, citidina, uridina, desoxiadenosina, desoxitimidina, desoxiguanosina y desoxicitidina) o nucleósidos modificados. Ejemplos de nucleótidos modificados incluyen nucleósidos modificados básicos (por ejemplo, aracitidina, inosina, isoguanosina, nebularina, pseudouridina, 2,6-diaminopurina, 2-aminopurina, 2-tiotimidina, 3-deaza-5-azacitidina, 2'-deoxiuridina, 3-nitorpirrol, 4-metilindol, 4-tiouridina, A-tiotimidina, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, 2-tiouridina, 5-bromocitidina, 5-yodouridina, inosina, 6-azauridina, 6-cloropurina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-azaadenosina, 8-azidoadenosina, bencimidazol, M1-metiladenosina, pirrolo-pirimidina, 2-amino-6-cloropurina, 3-metil adenosina, 5-propinilcitidina, 5-propiniluridina, 5-propiniluridina, 5-bromouridina, 5-fluorouridina, 5-metilcitidina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina), bases modificadas química o biológicamente (por ejemplo, bases metiladas), azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororibosa, 2'-aminoribosa, 2'-azidoribosa, T-O-metilribosa, nucleósidos enantioméricos L-arabinosa y hexosa), grupos fosfato modificado (por ejemplo, fosforotioatos y enlaces 5'-iV-fosforamidita), y combinaciones de los mismos. Los monómeros de residuos de ácidos nucleicos naturales y modificados para la síntesis química de ácidos nucleicos están fácilmente disponibles. En algunos casos, los ácidos nucleicos que comprenden residuos que tienen dichas modificaciones muestran propiedades mejoradas con respecto a los ácidos nucleicos que consisten solo en residuos naturales. En algunas realizaciones, las modificaciones de ácido nucleico descritas en el presente documento se utilizan para reducir y/o prevenir la digestión por nucleasas (por ejemplo, exonucleasas, endonucleasas, etc.). Por ejemplo, la estructura de un polinucleótido se puede estabilizar incluyendo análogos de nucleótidos en el extremo 3' de una o ambas cadenas para reducir la digestión.

Los ácidos nucleicos modificados (por ejemplo, polinucleótidos modificados) no necesitan modificarse uniformemente a lo largo de toda la longitud del polinucleótido pueden existir diferentes modificaciones de residuos de ácidos nucleicos y/o estructuras del esqueleto en varias posiciones en el polinucleótido. Un experto en la técnica apreciará que los análogos de residuos u otras modificaciones pueden ubicarse en cualquier posición (es) de un polinucleótido, de modo que la función del polinucleótido no se vea sustancialmente afectada. La región modificada puede estar en el extremo 5' y/o el extremo 3' de una o ambas cadenas. Por ejemplo, se han empleado polinucleótidos modificados en los que aproximadamente 1 a aproximadamente 5 residuos en el extremo 5' y/o 3' de cualquiera de las dos cadenas son análogos de residuos y/o tienen una modificación de la estructura principal. La modificación puede ser modificación terminal de 5' o 3'. Una o ambas cadenas de ácido nucleico pueden comprender por lo menos un 50% de residuos no modificados, por lo menos un 80% de residuos no modificados, por lo menos un 90% de residuos no modificados, o un 100% de residuos no modificados.

En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico comprenden una modificación de un enlace de azúcar, residuo o internucleósido, como aquellos descritos en las Publicaciones de patentes de Estados Unidos 2003/0175950, 2004/0192626, 2004/0092470, 2005/0020525 y 2005/0032733. En algunas realizaciones, los

- agentes de ácido nucleico son agentes de ácido nucleico que tienen una cualquiera o más de las modificaciones descritas en el mismo. Por ejemplo, se ha informado que varios conjugados terminales, por ejemplo, lípidos tales como el colesterol, el ácido litocólico, el ácido alúrico o las cadenas ramificadas de alquilo largas mejoran la absorción celular. Se pueden probar análogos y modificaciones utilizando, por ejemplo, el uso de cualquier ensayo apropiado conocido en la técnica. En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden comprender uno o más enlaces de nucleósidos no naturales. En algunas realizaciones, uno o más nucleótidos internos en el extremo 3', extremo 5', o ambos extremos 3' y 5' del ácido nucleico se invierten para producir enlaces tales como un enlace 3'-3' o un enlace 5'-5'.
- En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico no son sintéticos, pero son entidades de origen natural que se han aislado de sus entornos naturales.
- En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico comprenden solo residuos de ácido nucleico de origen natural (por ejemplo, nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico comprenden solo residuos no modificados. Las composiciones proporcionadas son capaces de suministrar tanto ácidos nucleicos modificados como no modificados.
- En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico, generalmente, son aquellos que tienen actividad biológica en la piel (por ejemplo, epidermis y dermis), tejido subcutáneo (por ejemplo, tejido adiposo), músculos contiguos y/o tejidos distantes (por ejemplo, órganos tales como los pulmones, el hígado, etc.).
- En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico son o comprenden un ARN funcional (por ejemplo, oligonucleótido antisentido, ribozima, ARN que participa en la formación de estructuras de triple hélice, etc.) en ciertas realizaciones, los agentes de ácido nucleico son o comprenden una molécula antisentido que se une a un sitio de inicio de la traducción, sitio de inicio de la transcripción y/o unión de empalme. En algunas realizaciones, los oligonucleótidos antisentido impiden la traducción o el procesamiento post-transcripcional del ARN. Alternativa o adicionalmente, los oligonucleótidos antisentido pueden alterar la transcripción de un gen objetivo mediante la unión al ADN de un gen objetivo, tal como, por ejemplo, un elemento regulador.
- Normalmente, los ARN antisentido exhiben suficiente complementariedad con una transcripción objetivo para permitir la hibridación del ARN antisentido con la transcripción objetivo. Los emparejamientos erróneos son tolerados, siempre y cuando la hibridación con el objetivo todavía pueda ocurrir. En general, los ARN antisentido pueden ser de cualquier longitud, siempre que aún pueda ocurrir la hibridación. En algunas realizaciones, los ARN antisentido tienen aproximadamente 20 nt, aproximadamente 30 nt, aproximadamente 40 nt, aproximadamente 50 nt, aproximadamente 75 nt, aproximadamente 100 nt, aproximadamente 150 nt, aproximadamente 200 nt, aproximadamente 250 nt, aproximadamente 500 nt, o más. En algunas realizaciones, los ARN antisentido comprenden una región inhibidora que se hibrida con una transcripción objetivo de aproximadamente 20 nt, aproximadamente 30 nt, aproximadamente 40 nt, aproximadamente 50 nt, aproximadamente 75 nt, aproximadamente 100 nt, aproximadamente 150 nt, aproximadamente 200 nt, aproximadamente 250 nt, aproximadamente 500 nt, o más.
- En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico son o comprenden un agente que media la interferencia de ARN (ARNi). El ARNi es un mecanismo que inhibe la expresión de genes específicos. El ARNi generalmente inhibe la expresión génica a nivel de traducción, pero puede funcionar al inhibir la expresión génica a nivel de transcripción. Los objetivos de ARNi incluyen cualquier ARN que pueda estar presente en las células, que incluyen, pero no se limitan a, transcripciones celulares, transcripciones de patógenos (por ejemplo, de virus, bacterias, hongos, etc.), transposones, vectores, etc.
- En algunas realizaciones, los agentes de ARNi pueden dirigir cualquier porción de una transcripción. En algunas realizaciones, una transcripción objetivo se ubica dentro de una secuencia de codificación de un gen. En algunas realizaciones, una transcripción objetivo se ubica dentro de secuencia de no codificación. En algunas realizaciones, una transcripción objetivo se ubica dentro de un exón. En algunas realizaciones, una transcripción objetivo se ubica dentro de un intrón. En algunas realizaciones, una transcripción objetivo se ubica dentro de una región no traducida 5' (UTR) o 3' UTR de un gen. En algunas realizaciones, una transcripción objetivo se ubica dentro de una región mejoradora. En algunas realizaciones, una transcripción objetivo se ubica dentro de un promotor.
- Para cualquier objetivo genético particular, el diseño de los agentes de ARNi y/o los agentes inductores de ARNi generalmente sigue ciertas pautas. En general, es deseable evitar las secciones de la transcripción de destino que pueden compartirse con otras transcripciones cuya degradación no se desea. En algunas realizaciones, los agentes de ARNi y/o las entidades inductoras de ARNi se dirigen a transcripciones y/o porciones de los mismos que están altamente conservados. En algunas realizaciones, los agentes de ARNi y/o las entidades inductoras de ARNi se dirigen a transcripciones y/o porciones de los mismos que no están altamente conservados.
- Como se utiliza en el presente documento, un "ARN de interferencia pequeña" o "ARNip" se refiere a un agente de ARNi que comprende un dúplex de ARN (referido aquí como una "región dúplex") que tiene aproximadamente 19 pares de bases (pb) de longitud y opcionalmente comprende además una o dos salientes de una sola cadena. En

algunas realizaciones, un ARNip comprende una región dúplex que varía desde 15 pb de 29 pb de longitud y, opcionalmente, que comprende además una o dos salientes de una sola cadena. Un ARNip se forma normalmente a partir de dos moléculas de ARN (es decir, dos cadenas) que se hibridan juntas. Una cadena de un ARNip incluye una porción que se hibrida con una transcripción de destino. En algunas realizaciones, los ARNip median la inhibición de la expresión génica al provocar la degradación de las transcripciones objetivo.

Como se utiliza en este documento, un "ARN de horquilla corta" o "ARNhc" se refiere a un agente de ARNi que comprende un ARN que tiene por lo menos dos porciones complementarias hibridadas o capaces de hibridarse para formar una estructura de doble cadena (dúplex) suficientemente larga para mediar ARNi (normalmente del menos aproximadamente 19 pb de longitud), y por lo menos una porción de cadena simple, que normalmente varía entre aproximadamente 1 nucleótido (nt) y aproximadamente 10 nt de longitud que forma un bucle. En algunas realizaciones, un ARNhc comprende una porción dúplex que varía de 15 pb a 29 pb de longitud y por lo menos una porción de cadena sencilla, normalmente que varía entre aproximadamente 1 nt y aproximadamente 10 nt en longitud que forma un bucle. En algunas realizaciones, la porción de cadena sencilla es aproximadamente 1 nt, aproximadamente 2 nt, aproximadamente 3 nt, aproximadamente 4 nt, aproximadamente 5 nt, aproximadamente 6 nt, aproximadamente 7 nt, aproximadamente 8 nt, aproximadamente 9 nt, o aproximadamente 10 nt en longitud. En algunas realizaciones, los ARNhc se procesan en ARNip mediante la maquinaria de ARNi celular (por ejemplo, por dicer). Por lo tanto, en algunas realizaciones, los ARNhc pueden ser precursores de los ARNip. En cualquier caso, los ARNip en general son capaces de inhibir la expresión de un ARN objetivo, similar a los ARNip. Cómo se utiliza en el presente documento, el término "agente ARNi corto" se utiliza para referirse a los ARNip y los ARNhc, colectivamente.

Los agentes de ARNi cortos incluyen normalmente una región emparejada con bases ("región dúplex") entre aproximadamente 15 nt y aproximadamente 29 nt de largo, por ejemplo, aproximadamente 19 nt de largo, y opcionalmente pueden tener uno o más extremos libres o en bucle. Los agentes inductores de ARNi y/o los agentes de ARNi cortos generalmente incluyen una región (la "región dúplex"), una cadena de las cuales contiene una región inhibidora entre 15 nt y 29 nt de longitud que es suficientemente complementaria a una porción de la transcripción objetivo (la "porción objetivo"), de modo que un híbrido (la "región central") se puede formar in vivo entre esta cadena y la transcripción objetivo. Se entiende que la región central no incluye salientes.

En algunas realizaciones, los ARNip comprenden salientes en 3' en uno o ambos extremos de la región dúplex. En algunas realizaciones, un ARNhc comprende una saliente 3' en su extremo libre. En algunas realizaciones, los ARNip comprenden un solo saliente de nucleótido 3'. En algunas realizaciones, los ARNip comprenden una saliente 3' de 2 nt. En algunas realizaciones, los ARNip comprenden una saliente 3' de 1 nt. Los salientes, si están presentes, pueden, pero no necesitan ser, complementarios a la transcripción objetivo. Los ARNip con 2 nt - 3 nt salientes en sus extremos 3' son con frecuencia eficientes para reducir los niveles de transcripción objetivo que los ARNip con extremos romos.

En algunas realizaciones, la región inhibidora de un agente de ARNi corto es 100% complementaria a una región de una transcripción diaria. Sin embargo, en algunas realizaciones, la región inhibidora de un agente de ARNi corto es menos del 100% complementaria a una región de una transcripción diaria. La región inhibidora solo necesita ser lo suficientemente complementaria a una transcripción objetivo tal que pueda ocurrir una hibridación, por ejemplo, bajo condiciones fisiológicas en una célula y/o en un sistema in vitro que soporta ARNi (por ejemplo, un sistema de extracto de drosophila).

Un experto en la técnica apreciará que los dúplex de agentes ARNi cortos pueden tolerar emparejamientos erróneos y/o protuberancias, particularmente emparejamientos erróneos dentro de la región central del dúplex, mientras que todavía conducen a un silenciamiento efectivo. Un experto en la materia también reconocerá que puede ser deseable evitar los emparejamientos erróneos en la porción central de la región central de la transcripción diaria/agente de ARNi corto (véase, por ejemplo, Elbashir et al., EMBO J. 20: 6877, 2001). Por ejemplo, los nucleótidos 3' de la cadena antisentido del ARNip a menudo no contribuyen significativamente a la especificidad del reconocimiento del objetivo y pueden ser menos críticos para la división del objetivo.

Los micro ARN (ARNmi) son ARN codificados genómicamente no codificantes de aproximadamente 21-23 nucleótidos de longitud que ayudan a regular la expresión génica, particularmente durante el desarrollo (véase, por ejemplo, Bartel, 2004, Cell, 116: 281; Novina and Sharp, 2004, Nature, 430: 161 y en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2005/0059005; también revisada en Wang y Li, 2007. Front. Biosci., 12: 3975; y Zhao, 2007, Trends Biochem. Sci., 32: 189). El fenómeno de la interferencia de ARN, ampliamente definido, incluye los efectos de silenciamiento génicos inducidos de forma endógena de los ARNmi, así como el silenciamiento desencadenado por ARNdc extraño. Los ARNmi maduros son estructuralmente similares a los ARNip producidos a partir de ARNdc exógeno, pero antes de alcanzar la madurez, los ARNmi primero se someten a una extensa modificación postranscripcional. Un ARNmi se expresa normalmente a partir de un gen codificador de ARN mucho más largo como una transcripción primaria conocida como pri-ARNmi, que se procesa en el núcleo celular a una estructura de 70 nucleótidos de la horquilla llamada pre-ARNmi por el complejo del microprocesador. Este complejo consiste en una enzima RNasa III llamada drosha y una proteína Pasha que se une a ARNdc. La porción de ARNdc de este pre-ARNmi está unida y dividida por dicer para producir la molécula de ARNmi madura que se puede integrar en el

complejo RISC; por lo tanto, el ARNmi y ARNi comparten la misma maquinaria celular después de su procesamiento inicial (Gregory et al, 2006, Meth. Mol. Biol., 342: 33). En general, los ARNmi no son perfectamente complementarios a sus transcripciones objetivo.

5 En algunas realizaciones, los ARNmi pueden variar entre 18 nt y 26 nt de longitud. Normalmente, los ARNmi son de cadena sencilla. Sin embargo, en algunas realizaciones, los ARNmi pueden ser por lo menos parcialmente de cadena dobles. En ciertas realizaciones, los ARNmi pueden comprender un dúplex de ARN (denominado aquí como una "región dúplex") y opcionalmente pueden comprender una o dos salientes de cadena sencilla. En algunas realizaciones, un agente de ARNi comprende una región dúplex que varía de 15 pb a 29 pb de longitud y  
10 opcionalmente comprende además de una a tres salientes de cadena sencilla. Un ARNmi puede ser formado a partir de dos moléculas de ARN que se hibridan entre sí, o alternativamente pueden generarse a partir de una única molécula de ARN. Eso incluye una porción de auto-hibridación. La porción dúplex de un ARNmi generalmente, pero no necesariamente, comprende una o más protuberancias que consisten en uno o más nucleótidos desapareados. Una cadena de un ARNmi incluye una porción que hibrida con un ARN objetivo. En ciertas realizaciones, una  
15 cadena del ARNmi no es precisamente complementaria con una región del ARN objetivo, lo que significa que el ARNmi se hibrida al ARN objetivo con uno o más emparejamientos erróneos. En algunas realizaciones, una cadena del ARNmi es precisamente complementaria con una región del ARN objetivo, lo que significa que el ARNmi se hibrida al ARN objetivo sin emparejamientos erróneos. Normalmente, se considera que los ARNmi median la inhibición de la expresión génica por inhibición de la traducción de las transcripciones objetivo. Sin embargo, en algunas realizaciones, los ARNmi pueden mediar la inhibición de la expresión génica provocando la degradación de las transcripciones objetivo.

En ciertas realizaciones, los agentes de ácido nucleico son o comprenden una ribozima diseñada para dividir catalíticamente los transcritos de ARNm objetivo se pueden utilizar para prevenir la traducción de un ARNm objetivo y/o la expresión de un objetivo (véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 90/11364 y Sarver et al., 1990, Science  
25 247: 1222).

En ciertas realizaciones, los agentes de ácido nucleico son o comprenden un ácido nucleico que participa en la formación de estructuras de triple hélices. La expresión del gen objetivo endógeno puede reducirse dirigiéndose a las secuencias de desoxirribonucleótidos complementarias de la región reguladora del gen objetivo (por ejemplo, el promotor y/o los potenciadores del gen objetivo) para formar estructuras helicoidales triples que impiden la transcripción del gen objetivo en células musculares objetivo en el cuerpo (véase en general, Helene, 1991, Anticancer drug des., 6: 569; Helene et al., 1992, Ann K Y. Acad. Sci., 660: 27; y Maher, 1992, Bioassays 14: 807).

35 En algunos casos, el mecanismo por el cual un agente de ácido nucleico particular ejerce un efecto terapéutico y/o afecta a una actividad biológica es desconocido. La presente invención contempla el uso de dichos agentes de ácido nucleico. Los métodos divulgados en el presente documento se pueden utilizar para suministro (por ejemplo, suministro transdérmico) de agentes de ácido nucleico biológicamente activos (por ejemplo, polinucleótidos y/o residuos de ácido nucleico) que aún no se han identificado o caracterizado.

40 En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico mejoran la cicatrización de heridas. Dichos agentes de ácido nucleico incluyen el ADN que codifica el factor de crecimiento de queratinocitos 1 (KGF-I) (Lin et al., 2006, Wound Repair Regen., 14: 618). En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos que codifican KGF-I se caracterizan por toda o una porción de una secuencia como se establece en la secuencia de GenBank NC 000015.

45 En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden promover la curación de heridas en la piel. Dichos agentes de ácido nucleico incluyen oligonucleótidos antisentido Connexin43 (Cx43), los agentes de ARNi, ARNip, ARNhC y/o ARNmi (Mori et al., 2006, J. Cell Sci., 119: 5193). En algunas realizaciones, los oligonucleótidos antisentido, los agentes de ARNi, ARNip, ARNhC y/o ARNmi se pueden dirigir a una o más regiones y/o porciones características de un ácido nucleico que tiene una secuencia tal como se expone en la secuencia de GenBank AK312324.

50 En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden suprimir la proliferación anormal de células de la piel y mejorar la cicatrización de las heridas de la piel. Dichos nucleótidos pueden incluir nucleótidos y nucleósidos de monofosfato, nucleósidos de difosfato y nucleósidos de trifosfato. En algunas realizaciones, dichos agentes de ácido nucleico incluyen nucleótidos de adenina y nucleósidos de adenosina y trifosfato de adenosina (Brown et al., 2000, J. Invest. dermatol., 115: 849; y Wang et al., 1990, Biochem. Biophys. Res. Commun., 166: 251).

55 En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico estimulan la producción de interferón que inhibe la síntesis de colágeno en la piel y tiene el potencial de tratar la esclerodermia, una enfermedad del tejido conjuntivo. Dichos agentes de ácido nucleico incluyen aquellos que codifican el interferón gamma (IFN $\gamma$ ) (Badea et al., 2005, J. Gene Med., 7: 1200; y Gray y Goeddel, 1983, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 80: 5842). En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos que codifican IFN $\gamma$  se caracterizan por toda o una parte de una secuencia como se establece en la secuencia GenBank NM OO1 127598, NM 000612, NM OO 1007139 o NC 000076.

60

65

- En algunas realizaciones, los agentes de ácidos nucleicos tratan el trastorno de piel paquioniquia congénita. Dichos agentes de ácidos nucleicos incluyen ARNip que dirigen genes que codifican queratina en la piel (Hickerson et al, 2006, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1082:56). En realizaciones específicas, dichos ARNip pueden comprender uno o más de una cualquiera de las siguientes secuencias antisentido: AAACUUGUUUUUGAGGGUCU (SEQ ID NO.: 1);
- 5 UUUUUGAGGGUCUUGAUCU (SEQ ID NO.: 2); UUUUGAGGGUCUUGAUCUGU (SEQ ID NO.: 3); UUUUGAGGGUCUUGAUCUGUU (SEQ ID NO.: 4); AAGGAGGCAAACUUGUUUUU (SEQ ID NO.: 5); AACUUGUUGAGGGUCUUGAU (SEQ ID NO.: 6); AAACUUGUUGAGGGUCUUGU (SEQ ID NO.: 7); y CAAACUUGUUGAGGGUCUUU (SEQ ID NO.: 8) (Hickerson et al., 2006, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1082:56).
- 10 En algunas realizaciones, los agentes de ácidos nucleicos suprimen las rutas moleculares que provocan inflamación de la piel. Dichos agentes de ácidos nucleicos incluyen los motivos de oligodesoxinucleótidos citidina-fosfatoguanosina, que incluyen dos citidina- fosfatoguanosina (CpG) (CpG- 1-fosforotioato (PTO)) y un motivo poli-citidina (Non-CpG-5 -PTO) (Pivarcsi, 2007, J. Invest. Dermatol., 127:846; y Dorn et al., 2007, J. Invest. Dermatol., 127:746). En algunas realizaciones, dichos agentes de ácidos nucleicos pueden comprender enlaces de fosforotioato. En
- 15 algunas realizaciones, dichos agentes de ácidos nucleicos pueden comprender enlaces de fosfodiéster. En realizaciones específicas, dichos agentes de ácidos nucleicos pueden comprender una o más de cualquiera de las siguientes secuencias de nucleótidos: TCCATGACGTTCTGACGTT (SEQ ID NO.: 9); TCCATGACGTTCTGACGTT (SEQ ID NO.: 10); TCCATGACGTTCTGACGT (SEQ ID NO.: 11); TCCATGACGTTCTGACG (SEQ ID NO.: 12); TCCTCGACGTCCCTGA (SEQ ID NO.: 13); CATGACGTTCT (SEQ
- 20 ID NO.: 14); GACGTT (SEQ ID NO.: 15); y AACGTCAGGAACGTCATGGA (SEQ ID NO.: 16) (Pivarcsi, 2007, J. Invest. Dermatol, 127:846; y Dorn et al., 2007, J. Invest. Dermatol, 127:746).
- En algunas realizaciones, los agentes de ácidos nucleicos pueden reducir la producción de VEGF en la piel, lo que podría tener efectos terapéuticos de antiangiogénesis para condiciones tal como psoriasis. Dichos agentes de ácidos
- 25 nucleicos incluyen oligodesoxinucleótido de fosforotioato antisentido de 19-mer (complementario a bases 6-24 en relación al sitio de inicio traduccional del ARNm de VEGF/VPF) (Smyth et al., 1997, J. Invest. Dermatol., 108:523). En realizaciones específicas, dichos agentes de ácidos nucleicos pueden comprender uno o más de una cualquiera de las siguientes secuencias de nucleótidos antisentido: CACCCAAGACAGCAGAAAAG (SEQ ID NO.: 17); CTCCAAGAC AGCAGAAAAG (SEQ ID NO.: 18); CTGCCAAGACAGCAGAAAAG (SEQ ID NO.: 19);
- 30 CACCCAAGTCTCCAGAAAAG (SEQ ID NO.: 20); CACCCAAGACAGCAGAATG (SEQ ID NO.: 21); y CACCCAAGACAGCAGATTG (SEQ ID NO.: 22) (Smyth et al., 1997, J. Invest. Dermatol., 108:523).
- En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden mejorar la tasa de reparación del ADN de la piel dañada por la radiación UV (por ejemplo, la radiación UV de la exposición al sol y/o la quemadura solar). En algunas
- 35 realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden prevenir o retrasar la aparición del cáncer de piel. En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden estimular la producción de melanocitos para dar como resultado el bronceado de la piel. En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico pueden lograr la apariencia de bronceado de la piel. Dichos agentes de ácido nucleico pueden incluir secuencias de dipirimidina (por ejemplo, TT, TC, CT, CC). En algunas realizaciones, dichos agentes de ácido nucleico incluyen timucleína dinucleótido (pTT),
- 40 oligonucleótidos de ADN sustancialmente homólogos a la secuencia saliente 3' del telómero, y un oligonucleótido de 9 bases 5'-fosforilado (p9mer). En algunas realizaciones, los agentes de ácido nucleico que se utilizarán de acuerdo con la presente invención pueden tratar varios tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, melanoma, gliomas, etc.). Dichos agentes de ácido nucleico incluyen oligonucleótidos sustancialmente homólogos a la secuencia saliente del telómero 3'. En realizaciones específicas, la secuencia
- 45 saliente del telómero 3' comprende una o más de las siguientes secuencias: TTAGGG (SEQ ID NO.: 23); GTTAGGGT AG (SEQ ID NO.: 24); GGTTAGGTGTAGGTTT (SEQ ID NO.: 25); GTTAGGGT (SEQ ID NO.: 26); TTAGGGTTA (SEQ ID NO.: 27); GTTAGGTTTAAGGTT (SEQ ID NO.: 28); GGTAGGTGTAGGGTG (SEQ ID NO.: 29); GGTCGGTGTGGGGTG (SEQ ID NO.: 30); GGCAGGCGCAGGGCG (SEQ ID NO.: 31); GTTAGGGTTAGGGTT (SEQ ID NO.: 32); GATAAGGGATTGGGAT (SEQ ID NO.: 33); GAGTATGAG (SEQ ID NO.: 34); GGGTTAGGG (SEQ ID NO.: 35); GTT AGGGTTAG (SEQ ID NO.: 36); GGTAGGTGTAGGATT (SEQ ID NO.: 37); GGTTAGGTGTAGGATTT (SEQ ID NO.: 38); GGTTAGGTGTAGGTTT (SEQ ID NO.: 39); GGTTAGGTGGAGGTTT (SEQ ID NO.: 40); GGTTAGGTTTAGGTTT (SEQ ID NO.: 41); GGTTAGGTTAAGGTTA (SEQ ID NO.: 42); GGTTAGGTGTAGGGTG (SEQ ID NO.: 43); GTTAGGGTTAGGGTTA (SEQ ID NO.: 44); GGTTGGTTGGTTGGTT (SEQ ID NO.: 45); CCTTGGTTGGTTGGTTGGTT (SEQ ID NO.: 46); y GGTTGGTTGGTTGGTTGGTT (SEQ ID NO.:
- 50 47). En realizaciones específicas, el p9mer comprende la siguiente de secuencia de nucleótidos: pGAGTATGAG (SEQ ID NO.: 34) (Goukassian et al., 2004, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 101 :3933; Arad et al., 2006, FASEB J., 20:1895; Yaar et al., 2007, Breast Cancer Res., 9:R13; Goukassian et al., 2002, FASEB J., 16:754; y Ohashi et al., 2007, J. Cell Physiol., 210:582).
- 60 En algunas realizaciones, los agentes de ácidos nucleicos pueden tratar cáncer de piel de melanoma (por ejemplo, cáncer de piel de melanoma metastático). Dichos agentes de ácidos nucleicos incluyen un oligonucleótido de activación 9 del receptor similar a toll (Pashenkov et al., 2006, J. Clin. Oncol., 24:5716). En realizaciones específicas, dichos ácidos nucleicos pueden comprender la siguiente de secuencia de nucleótidos: TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO.: 48) (Pashenkov et al., 2006, J. Clin. Oncol., 24:5716).
- 65

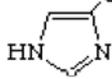
En algunas realizaciones, se puede utilizar una secuencia de ácidos nucleicos que es homóloga a cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en este documento de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, las secuencias de ácidos nucleicos se consideran que son "homólogas" entre sí si comprenden menos de 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, o 1 sustituciones de ácidos nucleicos en relación con otras. En algunas realizaciones, secuencias de ácidos nucleicos se consideran que son "homólogas" entre sí si sus secuencias son por lo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% idénticas. En algunas realizaciones, secuencias de ácidos nucleicos se consideran que son "homólogas" entre sí si sus secuencias son por lo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% similares.

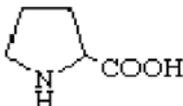
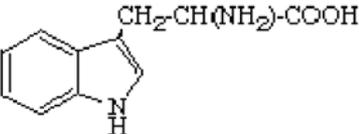
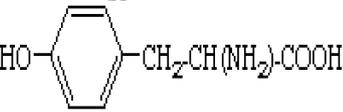
10 Agentes de proteína

Se puede incorporar una variedad de agentes de proteína en la formulación tópica como se describe. En algunas realizaciones, los agentes de proteína son agentes de péptido. En algunas realizaciones, un péptido es menor de aproximadamente 100 aminoácidos en longitud; en algunas realizaciones, a péptido es menor de aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 65, aproximadamente 60, aproximadamente 55, aproximadamente 50, aproximadamente 45, aproximadamente 40, aproximadamente 35, aproximadamente 30, aproximadamente 25, aproximadamente 20, aproximadamente 15, aproximadamente 13, aproximadamente 12, aproximadamente 10, aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, o aproximadamente 5 aminoácidos en longitud. En algunas realizaciones específicas, el agente de péptido es un penta péptido. En algunas realizaciones, un agente de péptido está compuesto solo de aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, a agente de péptido comprende uno o más aminoácido de origen no natural.

Los péptidos cortos no modificados para uso de acuerdo con la presente invención, en general, son aquellos que tienen actividad biológica en la piel (que incluyen epidermis y dermis), tejido subcutáneo (que incluye tejido adiposo) y/o músculos contiguos. Dichos péptidos incluyen, pero no se limitan a, péptidos para promover la producción de matriz extracelular (por ejemplo, KTTKS, SEQ ID NO.: 49; EYKTTKSSRL, SEQ ID NO.: 50; VIEYKTTK, SEQ ID NO.: 51; KTTK, SEQ ID NO.: 52; GKTVIEYKTTKS, SEQ ID NO.: 53; GKTVIEYKTTKSSRL, SEQ ID NO.: 54; WGKTVIEYKTTKSSRLPIID, SEQ ID NO.: 55; CTSHTGAWGKTVIEYKTTKS, SEQ ID NO.: 56; TTKS, SEQ ID NO.: 57), péptidos que pueden reducir las arrugas (por ejemplo, EEMQRR, SEQ ID NO.: 58), péptidos para mejorar la cicatrización de heridas (por ejemplo, péptido que libera gastrina, VGVAPG, SEQ ID NO.: 59; YYRADA, SEQ ID NO.: 60; GHK, SEQ ID NO.: 61, interferón, inductor de interferón), y péptidos (por ejemplo, P144; TSLDASIIWAMMQN, SEQ ID NO.: 62) para tratar la acumulación excesiva de matriz extracelular que resulta en afecciones como cicatrización hipertrófica, queloides y esclerosis localizada o sistémica (escleroderma) (Katayama, et al., 1993, J. Biol. Chem., 268: 9941; Lupo, 2005, dermatol. Surg., 31: 832; Robinson et al., International J. Cosmetic Science, 27: 155; Bhartiya et al., 1992, J. Cell. Physiol, 150: 312 y Santiago et al., 2005, J. Investigative dermatology, 125: 450). Consulte la Tabla 5 a continuación para ver las definiciones de las abreviaturas de péptidos.

Tabla 5: Abreviaturas del péptido

Nombre trivial <sup>a</sup>	Símbolos <sup>b</sup>		Nombre sistemático <sup>c</sup>	Fórmula
Alanina	Ala	A	Ácido 2-aminopropanoico 2-Amino-5-	CH <sub>3</sub> -CH (NH <sub>2</sub> ) -COOH
Arginina	Arg	R	Ácido guanidinopentanoico	H <sub>2</sub> N-C (= NH) -NH- [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> -CH (NH <sub>2</sub> ) -COOH
Asparagina	Asn <sup>d</sup>	N <sup>d</sup>	Ácido 2-amino-3-carbamoilpropanoico	H <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub> -CH (NH <sub>2</sub> ) -COOH
Ácido aspártico	Asp <sup>d</sup>	D <sup>d</sup>	Ácido 2-aminobutanodioico	HOOC-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH
Cisteína	Cys	C	Ácido 2-Amino-3-mercaptopropionico	HS-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH
Glutamina	Gln <sup>d</sup>	Q <sup>d</sup>	Ác 2-amino-4-carbamoilbutanoico	H <sub>2</sub> N-CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH
Ácido glutámico	Glu <sup>d</sup>	E <sup>d</sup>	Ácido 2-aminopentanodioico	HOOC-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH
Glicina	Gly	G	Ácido aminoetanoetano	CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> )-COOH
Histidina	His	H	ácido 2-Amino-3- (1H-imidazol-4-il) -propanoico	CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH 
Isoleucina	Ile	I	Ácido 2-Amino-3-metilpentanoico	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH(NH <sub>2</sub> )-COOH
Leucina	Leu	L	ácido 2-Amino-4-metilpentanoico	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH
Lisina	Lys	K	Ácido 2,6-Diaminohexanoico	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH
Metionina	Met	M	Ácido 2-amino-4- (metiltio) butanoico	CH <sub>3</sub> -S-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH

Nombre trivial <sup>a</sup>	Símbolos <sup>b</sup>		(continuación)	Fórmula
			Nombre sistemático <sup>c</sup>	
Fenilalanina	Phe	F	Ácido 2-amino-3-fenilpropanoico	$C_6H_5-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Proline	Pro	P	Ácido Pirrolidina-2-carboxílico	
Serina	Ser	S	Ácido 2-Amino-3-hidroxi-propanoico	$HO-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Treonina	Thr	T	Ácido 2-amino-3-hidroxi-butanoico	$CH_3-CH(OH)-CH(NH_2)-COOH$
Triptófano	Trp	W	Ácido 2-amino-3- (1H-indol-3-il) -propanoico	
Tirosina	Tyr	Y	Ácido 2-amino-3- (4-hidroxifenil) -propanoico	
Valina	Val	V	Ácido 2-amino-3-metilbutanoico	$(CH_3)_2CH-CH(NH_2)-COOH$

#### Toxina botulínica

5 En algunas realizaciones, un agente de proteína es la toxina botulínica. La toxina botulínica (BTX) La BTX es producida en la naturaleza por el bacilo anaeróbico, gram positivo *Clostridium botulinum* y es una potente neurotoxina polipeptídica. En particular, el BTX provoca una enfermedad neuroparalítica en humanos y animales a los que se hace referencia como botulismo. Aparentemente, el BTX puede atravesar el revestimiento del intestino y atacar las neuronas motoras periféricas. Los síntomas de intoxicación por toxina botulínica pueden progresar desde la dificultad para caminar, tragar y hablar hasta la parálisis de los músculos respiratorios y la muerte.

10 La BTX-A es el agente biológico natural más letal conocido por el hombre. El LD<sub>50</sub> en ratones hembra Swiss Webster (18 g-20 g) para BTX-A disponible comercialmente es de aproximadamente 50 picogramos; Esta cantidad se define como 1 unidad de BTX-A. En un molar Básicamente, el BTX-A es aproximadamente 1.8 mil millones de veces más letal que la difteria, aproximadamente 600 millones de veces más letal que el cianuro de sodio, aproximadamente 30 millones de veces más letal que la toxina de cobra y aproximadamente 12 millones más letal que el cólera (Singh, et al., ed., *Critical Aspects of Bacterial Protein Toxins* Natural Toxins II, pp. 63-84, Plenum Press, New York, 1996).

15 Los diferentes serotipos de toxina botulínica varían en las especies animales que afectan y en la severidad y duración de la parálisis que evocan. Por ejemplo, se ha determinado que el BTX-A es 500 veces más potente que el BTX-B, según se mide por la tasa de parálisis producida en la rata. Adicionalmente, se ha determinado que BTX-B no es tóxico en primates a una dosis de 480 U/kg, que es aproximadamente 12 veces más que el primate LD<sub>50</sub> para BTX-A. Adicionalmente, se sabe que la toxina botulínica tipo B tiene, durante la inyección intramuscular, una duración más corta de la actividad y también es menos potente que el BTX-A al mismo nivel de dosis.

20 La toxina botulínica aparentemente se une con alta afinidad a las neuronas motoras colinérgicas, se transloca a la neurona y bloquea la liberación de acetilcolina y otros mediadores y transmisores preformados. Por ejemplo, en estudios in vitro realizados en neuronas distintas de las neuronas motoras se reveló que la toxina botulínica no solo bloquea la liberación de acetilcolina, sino que también puede prevenir la liberación de otros neurotransmisores (por ejemplo, neurotransmisores almacenados en vesículas), que incluyen pequeñas moléculas orgánicas y neuropéptidos (por ejemplo, adrenalina; noradrenalina; dopamina; glutamato; aspartato; glicina; GABA; ATP que se almacena conjuntamente con neurotransmisores tales como la acetilcolina y/o glutamato; sustancia P; y/o CGRP) (Poulain, 2008, *Botulinum J.*, 1:14).

25 Las toxinas botulínicas se han utilizado en entornos clínicos para el tratamiento de ciertos trastornos neuromusculares. En particular, la BTX-A ha sido aprobada por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos para el tratamiento de la distonía cervical en adultos para disminuir la gravedad de la posición anormal de la cabeza y el dolor de cuello asociado con la distonía cervical; el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria grave que no se trata adecuadamente con agentes tópicos; el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasma asociado con distonía, incluido el blefaroespasma esencial benigno o los trastornos del nervio VII en pacientes de 12 años de edad y mayores; y para la mejora temporal en la aparición de líneas glabellares moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o procerus en pacientes adultos ≤65 años de edad.

Los efectos clínicos de la BTX-A intramuscular periférica se ven usualmente dentro de una semana de la inyección. La duración típica del alivio sintomático de una sola inyección intramuscular de BTX-A es de aproximadamente tres meses.

5 Aunque todos los serotipos de toxinas botulínicas aparentemente inhiben la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular, lo hacen afectando diferentes proteínas neurosecretoras y/o que dividen estas proteínas a diferentes sitios, por ejemplo, los tipos A y E botulínicos dividen la proteína asociada sinaptosomal de 25 kilodalton (kD) (SNAP-25), pero se dirigen a diferentes secuencias de aminoácidos dentro de esta proteína. Los tipos de toxina botulínica B, D, F y G actúan sobre la proteína de membrana asociada a la vesícula (VAMP, también llamada sinaptobrevina), con cada serotipo que dividen la proteína en un sitio diferente. Finalmente, se ha demostrado que la toxina botulínica tipo C<sub>1</sub> divide tanto la sintaxina como la SNAP-25. Estas diferencias El mecanismo de acción puede afectar la potencia relativa y/o la duración de la acción de los diversos serotipos de toxina botulínica. El citosol de las células B del islote pancreático contiene por lo menos SNAP-25 (Gonelle-Gispert et al., 1999, *Biochem. J.*, 339 (pt 1): 159-65), y sinaptobrevina (1995, *Mov. Disord.*, 10: 376;).

15 El peso molecular de una molécula de proteína toxina botulínica, para los siete serotipos conocidos de toxina botulínica, es de aproximadamente 150 kD. Las toxinas botulínicas son liberadas por la bacteria *Brastridium* como complejos que comprenden la molécula de proteína toxina botulínica de 150 kD junto con las proteínas asociadas que no son toxinas. Por lo tanto, el complejo BTX-A se puede producir por la bacteria *Clastridium* como formas de 20 900 kD, 500 kD y 360 kD. Los tipos B y C<sub>1</sub> de toxina botulínica se producen aparentemente como solo un complejo de 500 kD. La toxina botulínica tipo D se produce como complejos tanto de 300 kD como de 500 kD. Finalmente, los tipos E y F de toxina botulínica se producen como solo complejos de aproximadamente 300 kD.

25 Se considera que los complejos de BTX (es decir, aquellas composiciones que tienen pesos moleculares superiores a aproximadamente 150 kD) contienen una proteína no hemaglutinina no toxina y no tóxica. Estas dos proteínas que no son toxinas (que junto con la molécula de toxina botulínica comprenden el complejo de neurotoxina relevante) pueden actuar para proporcionar estabilidad contra la desnaturalización de la molécula de toxina botulínica y protección contra los ácidos digestivos cuando se ingiere la toxina.

30 Se pueden utilizar proteínas BTX o complejos BTX como agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos de acuerdo con la presente invención. De hecho, aquellos expertos en la técnica apreciarán que cualquier porción o fragmento de una proteína o complejo BTX que retenga la actividad apropiada puede utilizarse como se describe en este documento.

35 Los estudios in vitro han indicado que la toxina botulínica inhibe la liberación inducida por catión potasio tanto de acetilcolina como de norepinefrina de cultivos celulares primarios de tejido del tronco cerebral. Adicionalmente, se ha informado de que la toxina botulínica inhibe la liberación provocada de glicina y glutamato en cultivos primarios de neuronas de la médula espinal y que en preparaciones de sinaptosomas cerebrales la toxina botulínica inhibe la liberación de cada uno de los neurotransmisores acetilcolina, dopamina, norepinefrina, CGRP y glutamato.

40 Como se indicó anteriormente, la toxina botulínica para uso de acuerdo con la presente invención puede derivarse de cualquier fuente. Sin embargo, para propósitos de integridad, observamos que una variedad de fuentes, que incluyen fuentes comerciales, para ciertas preparaciones de toxina botulínica están fácilmente disponibles.

45 En algunas realizaciones, la toxina botulínica se selecciona del grupo que consiste en tipo A, tipo Ab, tipo Af, tipo B, tipo Bf, tipo C<sub>1</sub>, tipo C<sub>2</sub>, tipo D, tipo E, tipo F y tipo G; mutantes de los mismos; variantes de los mismos; fragmentos de los mismos; porciones características de los mismos; y/o fusiones de los mismos. En algunas realizaciones, la toxina botulínica está presente como cualquiera de los subtipos descritos en Sakaguchi, 1982, *Pharmacol. Ther.*, 19: 165; y/o Smith et al., 2005, *Infect. Immun.*, 73: 5450.

50 Por ejemplo, el complejo BTX o BTX se puede obtener mediante el establecimiento y crecimiento de cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y luego cosechar y purificar la mezcla fermentada de acuerdo con los procedimientos conocidos. Todos los serotipos de toxina botulínica se sintetizan inicialmente como proteínas de cadena sencilla inactivas que se deben dividir o cortar por las proteasas para volverse neuroactivas. Las cepas bacterianas que producen los serotipos A y G de toxina botulínica poseen proteasas endógenas. Por lo tanto, los serotipos A y G se pueden recuperar a partir de cultivos bacterianos predominantemente en su forma activa. En contraste, los serotipos de toxina botulínica C<sub>1</sub>, D y E están sintetizados por cepas no proteolíticas y, por lo tanto, normalmente se desactiva cuando se recupera del cultivo. Los serotipos B y F son producidos por cepas proteolíticas y no proteolíticas y, por lo tanto, se pueden recuperar en forma activa o inactiva. Sin embargo, incluso las cepas proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo BTX-A generalmente solo dividen una porción de la toxina producida. La proporción exacta de Las moléculas cortadas o no cortadas pueden depender de la duración de la incubación y de la temperatura del cultivo. Por lo tanto, un cierto porcentaje de cualquier preparación de, por ejemplo, BTX-A, es probable que esté inactivo. La presencia de moléculas de toxina botulínica inactivas en una preparación clínica contribuirá a la carga total de proteínas de la preparación, que ha sido vinculados en algunas preparaciones de toxina botulínica disponibles comercialmente a una mayor antigenicidad, sin contribuir a su eficacia clínica

La toxina botulínica tipo A de alta calidad se puede producir a partir de la cepa Hall A de *Clostridium botulinum* con características de  $\geq 3 \times 10^7$  U/mg, un  $A_{260}/A_{278}$  de menos de 0.60 y un patrón distinto de bandas en electroforesis en gel. El proceso de Schantz conocido se puede utilizar para obtener toxina botulínica cristalina que incluye el tipo A (Schantz et al., 1992, *Microbiol. Rev.*, 56:80).

En general, el complejo de toxina botulínica se puede aislar y purificar a partir de una fermentación anaeróbica mediante el cultivo de *Clostridium botulinum* (por ejemplo, tipo A) en un medio adecuado. El proceso conocido se puede utilizar, después de la separación de las proteínas que no son toxinas, para obtener toxinas botulínicas puras, tales como por ejemplo: toxina botulínica tipo A purificada con un peso molecular de aproximadamente 150 kD con una potencia específica de  $1-2 \times 10^8$  LD<sub>50</sub> U/mg o mayor; toxina botulínica purificada tipo B con un peso molecular de aproximadamente 156 kD con una potencia específica de  $1-2 \times 10^8$  LD<sub>50</sub> U/mg o mayor, y; toxina botulínica purificada tipo F con un peso molecular de aproximadamente 155 kD con una potencia específica de  $1-2 \times 10^7$  LD<sub>50</sub> U/mg o mayor.

Alternativamente o adicionalmente, las toxinas botulínicas y los complejos de toxina ya preparados y purificados se pueden obtener de, por ejemplo, List Biological Laboratories, Inc., Campbell, CA; the Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, U.K.; Wako (Osaka, Japón), así como de Sigma Chemicals de St. Louis, MO.

La toxina botulínica pura, cuando se administra como una solución libre, es tan lábil que generalmente no se utiliza para preparar una composición farmacéutica. Adicionalmente, los complejos de toxina botulínica, como el complejo de toxina tipo A, también pueden ser susceptibles a la desnaturalización debido a la desnaturalización de la superficie, el calor y las condiciones alcalinas. En algunos casos, la toxina inactivada forma proteínas toxoides que pueden ser inmunogénicas. Los anticuerpos resultantes pueden hacer que un paciente sea refractario a la inyección de toxina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de toxina botulínica, que incluyen, pero no se limitan a, composiciones de nanopartículas de toxina botulínica (por ejemplo, nanoemulsiones) en las que la toxina botulínica tiene estabilidad mejorada. En comparación con las soluciones libres administradas actualmente. Es decir, en algunas realizaciones, la toxina botulínica presente en una composición de las nanopartículas está protegida, por lo menos en parte, de por lo menos una condición adversa como el calor, las condiciones alcalinas, condiciones ácidas, enzimas degradativas, anticuerpos del organismo anfitrión, etc. Alternativa o adicionalmente, la toxina botulínica presente en las composiciones de nanopartículas puede mostrar menos desnaturalización de la superficie que una preparación de otra manera comparable de toxina botulínica en solución libre. La desnaturalización de la superficie se refiere a la degradación de proteínas que resulta de las interacciones de proteínas con superficies (por ejemplo, paredes de un contenedor en el que se almacenan las proteínas) o con aire (por ejemplo, en la interfaz entre una composición de nanopartículas y aire).

De hecho, un aspecto sorprendente de la presente invención abarca el reconocimiento de que la toxina botulínica puede estabilizarse mediante la incorporación en una composición de nanopartículas. Aquellos expertos en la técnica apreciarán fácilmente que una composición de nanopartículas de acuerdo con este aspecto de la presente invención se puede preparar por cualquier medio disponible. En algunas realizaciones, la presente invención permite el uso de toxina botulínica aislada en lugar del complejo de toxina botulínica, por lo menos en parte debido a la estabilidad adicional impartida por la incorporación en una composición de nanopartículas.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones de toxina botulínica, que incluyen, pero no se limitan a, composiciones de nanopartículas de toxina botulínica (por ejemplo, nanoemulsiones) en las que la toxina botulínica tiene una capacidad mejorada para permear la piel cuando se compara con las soluciones libres administradas actualmente. En algunas realizaciones, el tiempo mínimo entre la administración y la acumulación intracelular da como resultado un método de administración que tiene una eficacia mejorada y una disminución de los efectos secundarios.

Más aún, como se demuestra en el presente documento, la presente invención proporciona composiciones de toxina botulínica, que incluyen, pero no se limitan a, composiciones de nanopartículas de toxina botulínica a partir de las cuales la toxina botulínica puede atravesar la piel sin requerir alteración o interrupción de las estructuras de la piel. Por ejemplo, las tecnologías disponibles comercialmente para la administración transdérmica de agentes biológicamente activos tradicionalmente requieren una alteración química, física, eléctrica o de otra índole del menos la capa exterior de la piel. Dicha interrupción puede provocar irritación, efectos secundarios médicos indeseables y/o resultados estéticos no deseados. La presente invención proporciona composiciones de toxina botulínica, que incluyen, pero no se limitan a, composiciones de nanopartículas de toxina botulínica que, cuando se administran a la piel, no irrita la piel ni erosiona el estrato córneo de manera significativa o notable, y aún así permite que la toxina botulínica penetre en la piel para que tenga sus efectos biológicos.

En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe que comprende toxina botulínica (por ejemplo, nanoemulsiones botulínicas) es útil para rutas de administración tópicos y/o transdérmicas (por ejemplo, por lociones, cremas, linimentos, pomadas, polvos, geles, gotas, etc.).

Como con las proteínas en general, las actividades biológicas de las toxinas botulínicas (que son peptidasas intracelulares) pueden verse afectadas por cambios en la conformación tridimensional. Por lo tanto, la toxina botulínica tipo A puede ser desintoxicada por el calor, diversos productos químicos, estiramiento de superficies y secado de superficies. Adicionalmente, se sabe que la dilución del complejo de toxinas obtenida mediante el cultivo, fermentación y purificación conocidos para concentraciones de toxinas mucho, mucho más bajas utilizadas para la formulación de la composición farmacéutica da como resultado una rápida desintoxicación de la toxina a menos que un agente estabilizador adecuado esté presente. La dilución de la toxina a partir de cantidades de miligramos en una solución que contiene nanogramos por mililitro presenta dificultades significativas debido a la rápida pérdida de toxicidad específica en una dilución tan grande. Dado que la toxina puede ser utilizada meses o años después de la formulación de la composición farmacéutica que contiene la toxina, las preparaciones de solución de la toxina pueden ser formulada con un agente estabilizante, tal como gelatina, albúmina y/o combinaciones de los mismos.

Como se indicó anteriormente, la presente invención puede proporcionar preparaciones estabilizadas de toxina botulínica. A pesar de la estabilidad adicional que puede impartir la propia formulación, en algunas realizaciones, se contempla el uso de estabilizantes adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, por lo menos una proteína adicional se utiliza junto con la toxina botulínica. En algunas realizaciones, esta proteína adicional comprende gelatina. En algunas realizaciones, esta proteína adicional comprende albúmina. En algunas realizaciones, esta proteína adicional comprende una o más de las proteínas encontradas naturalmente en un complejo de toxina botulínica. De hecho, en algunas realizaciones, se emplea un complejo completo de toxina botulínica. En algunas de dichas realizaciones, también se utiliza gelatina y/o albúmina. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona una nanoemulsión botulínica (por ejemplo, nanoemulsión microfluidizada) que comprende albúmina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una nanoemulsión botulínica (por ejemplo, nanoemulsión microfluidizada) que no comprende albúmina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una nanoemulsión botulínica (por ejemplo, nanoemulsión microfluidizada) que comprende gelatina.

En algunas realizaciones, la toxina botulínica utilizada es BOTOX® (Allergan, Inc.). BOTOX® consiste en un complejo de toxina botulínica purificada tipo A, albúmina y cloruro de sodio envasados en forma estéril, secada al vacío.

La toxina botulínica tipo A presente en BOTOX® está hecha de un cultivo de la cepa Hall de Clostridium botulinum. Se cultiva en un medio que contiene amina N-Z y extracto de levadura. El complejo de toxina botulínica tipo A se purifica a partir de solución de cultivo mediante una serie de precipitaciones ácidas en un complejo cristalino (véase, por ejemplo, Shantz et al., 1992, Microbiol. Rev., 56:80) que consiste en la proteína toxina activa de alto peso molecular y por lo menos una proteína hemaglutinina asociada. El complejo cristalino se vuelve a disolver en una solución que contiene solución salina y albúmina y se filtra de forma estéril (0,2 micrones) antes del secado al vacío. El BOTOX® se puede reconstituir con solución salina estéril no conservada antes de la inyección intramuscular. Cada frasco de BOTOX® contiene aproximadamente 100 unidades (U) de complejo de neurotoxina purificada de toxina tipo A de Clostridium botulinum, 0.5 miligramos de albúmina sérica humana y 0.9 miligramos de cloruro de sodio en una forma estéril, secada al vacío sin un preservativo.

Actualmente, BOTOX® se reconstituye normalmente con cloruro de sodio al 0.9% para administración por inyección. Dado que existe la preocupación de que BOTOX® pueda desnaturalizarse mediante burbujas o agitación violenta similar, se recomienda que el diluyente se inyecte suavemente en el frasco. Se recomienda que BOTOX®, como solución libre, se administre dentro de las cuatro horas posteriores a la reconstitución. Adicionalmente, entre la reconstitución y la inyección, se recomienda además que el BOTOX® reconstituido se almacene en un refrigerador (es decir, por ejemplo, entre 2° y 8°C). BOTOX® reconstituido es transparente, incoloro y libre de partículas.

Se ha informado que BOTOX® se ha utilizado en entornos clínicos de la siguiente manera (para una revisión, véase, por ejemplo, Poulain, 2008, Botulinum J., 1:14):

(1) aproximadamente 75 U - 125 U de BOTOX® por inyección intramuscular (múltiples músculos) para tratar la distonía cervical;

(2) 5 U - 10 U de BOTOX® por inyección intramuscular para tratar las líneas glabellares (surcos de la frente) (5 unidades inyectadas intramuscularmente en el músculo procerus y 10 unidades inyectadas intramuscularmente en cada músculo corrugador superciliar);

(3) aproximadamente 30 U - 80 U de BOTOX® para tratar el estreñimiento mediante la inyección intraesfinter del músculo puborrectal;

(4) aproximadamente 1 U - 5 U por músculo de BOTOX® inyectado por vía intramuscular para tratar el blefaroespasma inyectando el músculo orbicularis ocular pre-tarsal lateral del párpado superior y el orbicularis pre-tarsal lateral del párpado inferior.

(5) para tratar el estrabismo, los músculos extraoculares se inyectan por vía intramuscular con aproximadamente 1 U -5 U de BOTOX®, la cantidad inyectada varía con base en el tamaño del músculo que se inyecta y la extensión de la parálisis muscular deseada (es decir, cantidad de corrección de dioptrías deseada).

5 (6) para tratar la espasticidad de las extremidades superiores después de una apoplejía mediante inyecciones intramusculares de BOTOX® en cinco músculos flexores diferentes de las extremidades superiores, de la siguiente manera:

10 (a) flexor profundo de los dedos: 7.5 U a 30 U

(b) flexor superficial de los dedos: 7.5 U a 30

(c) cubital anterior (c): 10 U a 40 U

15 (d) flexor radial del carpo: 15 U a 60 U

(e) bíceps braquial: 50 U a 200 U

20 Cada uno de los cinco músculos indicados se inyectó en la misma sesión de tratamiento, de modo que el paciente reciba de 90 U a 360 U en el músculo flexor de la extremidad superior de BOTOX® mediante inyección intramuscular en cada sesión de tratamiento.

25 (7) para tratar la migraña, la inyección pericraneal inyectada (inyectada simétricamente en los músculos glabellar, frontalis y temporal) de 25 U de BOTOX® ha mostrado un beneficio significativo como tratamiento profiláctico de la migraña en comparación con el vehículo medido por la disminución de las medidas de frecuencia de migraña, gravedad máxima, vómitos asociados y uso agudo de medicamentos durante los tres meses posteriores a la inyección de 25 U.

30 La presente invención demuestra que una composición de nanopartículas botulínicas, cuando se incorpora en una crema que se aplica a la piel para el suministro transdérmico de la toxina, logra resultados biológicos (es decir, reducción de arrugas, tratamiento de trastornos de las glándulas sudoríparas, etc.) comparable a aquellos observados históricamente con la inyección de una solución de toxina botulínica que contiene aproximadamente la misma cantidad de BOTOX®.

35 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas botulínicas proporcionadas son distinguibles de otras composiciones que contienen toxina botulínica que se han descrito. Por ejemplo, donovan ha descrito una preparación en la que se ha incorporado toxina botulínica en una vesícula lipídica para suministro transdérmica (Publicación de Patente de los Estados Unidos 2004/0009180). Dichas vesículas también requieren la incorporación de un agente potenciador, tal como un alcohol, para facilitar la absorción de la toxina botulínica a través de la piel.  
40 Donovan también describe una neurotoxina que se incorpora a un transferoma, que son portadores deformables que contienen lípidos y suavizantes de membrana (Hofer et al., 2000, World J. Surg., 24: 1187; y Patente de Estados Unidos 6,165,500). Donovan describe específicamente la preparación de fosfatidilcolina + liposomas de colato de sodio que incorporan toxina botulínica.

45 Las respuestas clínicas positivas de la toxina botulínica tipo A han provocado interés en otros serotipos de toxina botulínica. Se realizó un estudio de dos preparaciones botulínicas tipo A disponibles comercialmente (BOTOX® y DYSPORT®) y preparaciones de toxinas botulínicas tipo B y F (ambas obtenidas de Wako Chemicals, Japón) para determinar la eficacia local del debilitamiento muscular, la seguridad y el potencial antigénico. En ratones. Las preparaciones de toxina botulínica se inyectaron en la cabeza del músculo gastrocnemio derecho (0.5 a 200.0 U/kg) y la debilidad muscular se evaluó utilizando el ensayo de puntuación de abducción de dígitos de ratón (DAS). Los valores de ED<sub>50</sub> se calcularon a partir de curvas de dosis-respuesta.  
50

Los ratones adicionales recibieron inyecciones intramusculares o peritoneales para determinar las dosis de LD<sub>50</sub>. El índice terapéutico se calculó como LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Grupos separados de ratones recibieron inyecciones en las extremidades posteriores de BOTOX® (5.0 a 10.0 U/kg) o toxina botulínica tipo B (50.0 a 400.0 U/kg), y se probaron la debilidad muscular y el aumento del consumo de agua, siendo este último un modelo putativo para la boca seca. La debilidad muscular máxima y la duración se relacionaron con la dosis para todos los serotipos.  
55

Los valores DAS ED<sub>50</sub> (U/kg) fueron los siguientes: BOTOX®: 6.7, DYSPORT®: 24.7, toxina botulínica tipo B: 27.0 a 244.0, toxina botulínica tipo F: 4.3. BOTOX® tuvo una duración de acción más prolongada que la toxina botulínica tipo B o toxina botulínica tipo F. Los valores del índice terapéutico fueron los siguientes: BOTOX®: 10.5, DYSPORT®: 6.3, toxina botulínica tipo B: 3.2. El consumo de agua fue mayor en los ratones inyectados con toxina botulínica tipo B que con BOTOX®, aunque La toxina tipo B fue menos efectiva para debilitar los músculos. Los resultados del DAS indican las potencias máximas relativas de la toxina botulínica el tipo A es igual a la toxina botulínica tipo F y la toxina botulínica tipo F es mayor que la toxina botulínica tipo B con respecto a la duración del efecto, la toxina botulínica tipo A fue mayor que la toxina botulínica tipo B y la duración del efecto de la toxina  
60  
65

botulínica tipo B fue mayor que la toxina botulínica tipo F. Como lo demuestran los valores del índice terapéutico, los dos Las preparaciones de toxina botulínica tipo A (BOTOX® y DYSPORT®) son diferentes. El mayor consumo de agua. El comportamiento observado después de la inyección de toxina botulínica tipo B en la extremidad posterior indica que cantidades clínicamente significativas de este serotipo entró en la circulación sistémica de murino. Los resultados también indican que para lograr una eficacia comparable Para la toxina botulínica tipo A, puede ser necesario aumentar las dosis de los otros serotipos examinados. Sin embargo, el aumento de la dosis puede comprometer la seguridad.

El potencial antigénico se evaluó mediante inyecciones intramusculares mensuales en conejos (1.5 o 6.5 ng/kg para la toxina botulínica tipo B o 0.15 ng/kg para BOTOX®). Después de cuatro meses de inyecciones, 2 de 4 conejos tratados con 1.5 ng/kg y 4 de 4 animales tratados con 6.5 ng/kg desarrollaron anticuerpos contra la toxina botulínica tipo B. En un estudio separado, 0 de 9 conejos tratados con BOTOX® demostraron anticuerpos contra toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, en conejos, la toxina botulínica tipo B fue más antigénica que BOTOX®, posiblemente debido a la mayor carga de proteína inyectada para lograr una dosis efectiva de toxina botulínica tipo B (Aoki, 1999, Eur. J. Neurol., 6: S3-S10).

Como se indica en el presente documento, la presente invención contempla el uso de toxina botulínica de cualquier serotipo. Aquellos expertos en la técnica podrán evaluar fácilmente la idoneidad de un serotipo particular para un uso particular y, Según las enseñanzas de este documento, podrán preparar composiciones de nanopartículas que contengan dicha toxina botulínica. De esta manera, la presente invención proporciona formulaciones tópicas como se describe que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen toxina botulínica de cualquier serotipo, que incluye composiciones que contienen solo proteínas de toxina botulínica y composiciones que contienen uno o más de otras proteínas. En algunas realizaciones, dichas proteínas comprenden o consisten de gelatina. En algunas realizaciones, dichas otras proteínas comprenden o consisten de albúmina. En algunas realizaciones, se emplean complejos de toxina botulínica

Las fuentes disponibles comercialmente de toxina botulínica que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, BOTOX®, DYSPORT® (complejo de hemaglutinina de toxina tipo A Clostridium botulinum con albúmina de suero humano y lactosa; Ispen Limited, Berkshire UK), Xeomin®, PurTox®, Medy-Tox, NT-201 (Merz Pharmaceuticals) y/o MYOBLOC® (una solución inyectable que consiste en toxina botulínica tipo B, albúmina de suero humano, succinato de sodio y cloruro de sodio, pH 5.6, Elan Pharmaceuticals, Dublín, Irlanda), etc.

En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe contiene una composición de nanopartículas y una formulación en crema y/o loción contienen entre aproximadamente 1 a aproximadamente 20.000 unidades de toxina botulínica por ml. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe contiene una composición de nanopartículas y una formulación en crema y/o loción contienen entre aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 Unidades de toxina botulínica por ml. En algunas realizaciones, la formulación tópica como se describe contiene una composición de nanopartículas y una formulación en crema y/o loción contienen entre aproximadamente 50 a aproximadamente 500 Unidades de toxina botulínica por ml.

En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas contiene entre aproximadamente 2 a aproximadamente 40.000 Unidades de toxina botulínica por ml. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas contiene entre aproximadamente 2 a aproximadamente 12.000 Unidades de toxina botulínica por ml. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas contiene entre aproximadamente 100 a aproximadamente 2.000 Unidades de toxina botulínica por ml. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas contiene entre aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 Unidades de toxina botulínica por ml.

#### Agentes de molécula pequeña

Cualesquiera de una variedad de agentes de molécula pequeña se pueden incorporar en la formulación tópica como se describe de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, un agente de molécula pequeña incluye, pero no se limita a, un agente contra el cáncer, antibiótico, agente antiviral, agente anti-VIH, agente antiparasitario, agente antiprotico, anestésico, anticoagulante, inhibidor de una enzima, agente esteroide, agente antiinflamatorio esteroide o no esteroide, antihistamínico, inmunosupresor agente, agente antineoplásico, antígeno, vacuna, anticuerpo, descongestionante, sedante, opioide, analgésico, antipirético, agente anticonceptivo, hormona, prostaglandina, agente progestacional, agente antiglaucoma, agente oftálmico, anticolinérgico, analgésico, antidepresivo, antipsicótico, neurotoxina, hipnótico, tranquilizante, anticonvulsivo, relajante muscular, agente anti-Parkinson, anti-espasmódico, contratante muscular, bloqueador de canales, agente miótico, agente anti-secretor, antitrombótico agente, anticoagulante, anti-colinérgico, bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, diurético, agente cardiovascular activo, agente vasoactivo, agente vasodilatador, agente antihipertensivo, agente angiogénico, interacciones de moduladores de la matriz extracelular de célula. (por ejemplo, inhibidores del crecimiento celular y moléculas antiadherentes), inhibidores de la síntesis de ADN, ARN o proteínas, etc.), y/o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un agente de molécula pequeña puede ser cualquier fármaco. En algunas realizaciones, un fármaco es uno que ya ha sido considerado seguro y efectivo para su uso en humanos o animales por la agencia

gubernamental o el organismo regulador apropiado. Por ejemplo, los fármacos aprobados para uso humano se enumeran por la FDA en virtud del 21 CFR §§ 330.5, 331 a 361, y 440 a 460; los fármacos para uso veterinario se enumeran por la FDA en virtud del 21 CFR §§ 500 a 589. Todos los medicamentos enumerados se consideran aceptables para su uso de acuerdo con la presente invención.

Se puede encontrar una lista más completa de clases y fármacos específicos adecuados para su uso en la presente invención en *Pharmaceutical Drugs: Syntheses, Patents, Applications* by Axel Kleemann and Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999 and the *Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, Ed. by Budavari et al., CRC Press, 1996.

#### Agentes de anticuerpos

Se puede incorporar cualquiera de una variedad de agentes de anticuerpos en las composiciones proporcionadas de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, los agentes de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos (es decir, "humanizados"), de cadena única (recombinantes). En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden tener funciones efectoras reducidas y/o moléculas biespecíficas. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden incluir fragmentos Fab y/o fragmentos producidos por una biblioteca de expresión de Fab.

#### Agentes lipídicos

Se puede incorporar cualquiera de una variedad de agentes lipídicos en las composiciones proporcionadas de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, los agentes lipídicos incluyen, pero no se limitan a, aceites, ácidos grasos, ácidos grasos saturados, ácidos grasos insaturados, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos cis, ácidos grasos trans, glicéridos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, hormonas, esteroides (por ejemplo, colesterol, ácidos biliares), vitaminas (por ejemplo, vitamina E), fosfolípidos, esfingolípidos y lipoproteínas.

#### Agentes de diagnóstico

Se puede incorporar cualquiera de una variedad de agentes de diagnóstico en las composiciones proporcionadas de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, los agentes de diagnóstico incluyen, pero no se limitan a, gases; agentes de formación de imagen disponibles comercialmente utilizados en tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía asistida por ordenador (CAT), tomografía computarizada por emisión de fotón único, rayos X, fluoroscopia y formación de imagen de resonancia magnética (MRI); y agentes de contraste. Ejemplos de materiales adecuados para utilizar como agentes de contraste en la MRI incluyen quelatos de gadolinio, así como hierro, magnesio, manganeso, cobre y cromo. Los ejemplos de materiales útiles para formación de imágenes de rayos X y CAT incluyen materiales a base de yodo.

#### Agentes profilácticos

Se puede incorporar cualquiera de una variedad de agentes profilácticos en las composiciones proporcionadas de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, los agentes profilácticos incluyen, pero no se limitan a, vacunas. Las vacunas pueden comprender proteínas o péptidos aislados, organismos y virus inactivados, organismos y virus muertos, organismos o virus alterados genéticamente y extractos de células. Los agentes profilácticos pueden combinarse con interleuquinas, interferón, citoquinas y adyuvantes como la toxina del cólera, alumbre, adyuvante de Freund, etc. Los agentes profilácticos pueden incluir antígenos de dichos organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Camphylobacter jejuni*, y similares; antígenos de virus tales como la viruela, la influenza A y B, el virus sincitial respiratorio, la parainfluenza, el sarampión, el VIH, la varicela-zóster, el herpes simple 1 y 2, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el rotavirus, el rinovirus, el adenovirus, el papilomavirus, el poliovirus, las paperas, rabia, rubéola, virus coxsackievirus, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, virus de la hepatitis A, B, C, D y E, y similares; antígenos de hongos, protozoos, y organismos parasitarios tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma mansoni*, y similares. Estos antígenos pueden estar en forma de organismos muertos completos, péptidos, proteínas, glicoproteínas, carbohidratos o combinaciones de los mismos.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán que los párrafos anteriores proporcionan una lista de ejemplo, no exhaustiva, de agentes que se pueden administrar utilizando las formulaciones tópicas de acuerdo con la presente

invención. Cualquier agente puede estar asociado con la formulación tópica como se describe de acuerdo con la presente invención.

#### Afecciones dermatológicas

5 La presente divulgación proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos y composiciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, trastornos, o afecciones asociadas con la actividad de sudor y/o glándulas sebáceas.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos y composiciones para el tratamiento y/o prevención de uno o más de acné, sudor no deseado, olor corporal, hiperhidrosis, bromhidrosis, cromhidrosis), trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.), y/o combinaciones de los mismos.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación describe la administración de por lo menos una formulación tópica como se describe de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar una reducción en el grado y/o prevalencia de una afección dermatológica relevante de por lo menos aproximadamente 20%; en algunas realizaciones de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar de por lo menos aproximadamente 25%; en algunas realizaciones de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar una reducción de por lo menos aproximadamente 30%; en algunas realizaciones de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar una reducción de por lo menos aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%, aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%, aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente 67%, aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90%, o más.

35 En algunas realizaciones, la presente divulgación describe administración de por lo menos una formulación tópica como se describe de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar una reducción en el grado y/o prevalencia de una afección dermatológica relevante de por lo menos aproximadamente 20% en un porcentaje especificado de una población de pacientes a los que se administró la composición; en algunas realizaciones de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar de por lo menos aproximadamente 25% en un porcentaje especificado de una población de pacientes a los que se administró la composición; en algunas realizaciones de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar una reducción de por lo menos aproximadamente 30% en un porcentaje especificado de una población de pacientes a los que se administró la composición; en algunas realizaciones de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar una reducción de por lo menos aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%, aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%, aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente 67%, aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90% o más en un porcentaje especificado de una población de pacientes a los que se administró la composición. En algunas realizaciones, el porcentaje especificado de de la población de pacientes a los que se administró la composición es por lo menos aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%. Para dar sólo algunos ejemplos ilustrativos, en algunas realizaciones, la administración de por lo menos una composición proporcionada de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar

una reducción en el grado y/o prevalencia de una afección dermatológica relevante de por lo menos aproximadamente 20% en por lo menos aproximadamente 50% de la población de pacientes a los que se administró la composición. En algunas realizaciones, la administración de por lo menos una composición proporcionada de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para alcanzar una reducción en el grado y/o prevalencia de una afección dermatológica relevante de por lo menos aproximadamente 30% en por lo menos aproximadamente 50% de la población de pacientes a los que se administró la composición.

Las formulaciones tópicas se formulan para administración tópica. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se formulan en una crema, linimento, loción, gel, shampoo, acondicionador, protector solar, desodorante, y/o antitranspirante (por ejemplo, como un roll-on, barra sólida, gel, crema, aerosol, etc.), etc., según corresponda a la afección que se está tratando.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se formulan para suministro sistémico.

En algunas realizaciones, dichas formulaciones tópicas se pueden administrar localmente a un sitio afectado (por ejemplo, axilas, manos, pies, cuero cabelludo, folículo piloso, cara, cuello, espalda, brazos, pecho, etc., Según sea apropiado para la afección particular que se va a tratar). En algunas realizaciones, la administración local se consigue mediante administración tópica. En algunas realizaciones, una composición proporcionada se administra por vía sistémica (por ejemplo, por vía tópica).

Las consideraciones adicionales para la formulación y administración se describen con más detalle en las secciones titula DAS "Composiciones y formulaciones" y "Administración".

Se proporciona a continuación una discusión más detallada de algunas de estas afecciones y su tratamiento y/o prevención de acuerdo con la presente invención.

#### Sudoración no deseada

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas son útiles para tratar y/o prevenir la sudoración no deseada (o transpiración). En algunas realizaciones, la sudoración no deseada es un síntoma de una afección clínicamente diagnosticada, tal como la hiperhidrosis. En algunas realizaciones, la sudoración no deseada no está asociada con un diagnóstico clínico tal como hiperhidrosis, sino que es simplemente cualquier sudoración (transpiración) que no es deseada por el paciente. En algunas realizaciones, la sudoración no deseada por el paciente incluye toda la sudoración.

En algunas realizaciones, la administración de las formulaciones tópicas de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para lograr la reducción del sudor después de la administración de las composiciones proporcionadas a individuos que no padecen una condición de sudoración clínica, pero no obstante desean la reducción del sudor. Como descubrimiento adicional, en algunas realizaciones, la presente invención alcanza dichos niveles para individuos que padecen un trastorno clínico relacionado con el sudor, por ejemplo, hiperhidrosis, cromhidrosis, bromhidrosis, etc.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de sudor no deseado se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, desodorante, y/o antitranspirante (por ejemplo, como un roll-on, barra sólida, gel, crema, aerosol, etc.), etc.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de sudor no deseado se administran por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, axilas, manos, pies, etc.).

Las terapias actuales útiles en el tratamiento de sudor no deseado incluyen, pero no se limitan a, toxina botulínica; antitranspirantes (por ejemplo, cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, compuestos de aluminio-zirconio, tetraclorohidrex gly de aluminio zirconio, triclorohidrex gly de aluminio zirconio, alumbre de amonio, etc.); compuestos de clorohidrex aluminio; diclorhidrato de aluminio; compuestos de diclorohidrex aluminio; sesquiclorohidrato de aluminio; sesquiclorohidrex de aluminio; medicación oral (por ejemplo, clorhidrato de difenhidramina, hidroxizina, glicopirrolato, etc.); fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, glicopirrolato, bromuro de propantelina, benztropina, etc.); bloqueadores beta; antidepresivos; ansiolíticos; talco y/o polvo para bebé; y/o combinaciones de los mismos.

Los tratamientos actuales alternativos o adicionales para la sudoración no deseada incluyen, pero no se limitan a, cirugía (por ejemplo, simpatectomía torácica endoscópica, simpatectomía lumbar, succión de la glándula sudorífera, simpatectomía percutánea, etc.); iontoforesis; pérdida de peso; relajación y/o meditación; hipnosis; uso de plantillas de calzado; y/o combinaciones de los mismos.

#### Hiperhidrosis

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas son útiles para tratar la hiperhidrosis. La hiperhidrosis es una afección médica en la cual una persona suda excesivamente e impredeciblemente. Las personas con hiperhidrosis pueden sudar incluso cuando la temperatura es fresca y cuando están en reposo. La sudoración ayuda al cuerpo a mantenerse fresco y es perfectamente natural. Las personas sudan más en temperaturas cálidas, cuando hacen ejercicio o en respuesta a situaciones que los ponen nerviosos, enojados, avergonzados o con miedo. La sudoración incontrolable puede provocar un malestar significativo, tanto físico como emocional.

La hiperhidrosis se produce sin activadores normales del sudor, y se refiere a la condición caracterizada por la transpiración en exceso de la requerida para la regulación de la temperatura corporal. Las personas con hiperhidrosis parecen tener glándulas sudoríparas hiperactivas. La hiperhidrosis puede generalizarse o localizarse en partes específicas del cuerpo. Las manos, los pies, las axilas, la frente y el área de la ingle se encuentran entre las regiones más activas de transpiración debido a la concentración relativamente alta de glándulas sudoríparas; Sin embargo, cualquier parte del cuerpo puede verse afectada. La sudoración excesiva que afecta las manos, los pies y las axilas y no tiene otra causa identificable se conoce como "hiperhidrosis primaria" o "focal". La hiperhidrosis primaria afecta al 2% - 3% de la población, pero menos del 40% de los pacientes con esta afección acuden al médico. Puede haber un componente genético involucrado en la hiperhidrosis primaria. Una teoría es que la hiperhidrosis resulta de un sistema nervioso simpático hiperactivo. Se encuentra que la hiperhidrosis primaria comienza durante la adolescencia o incluso antes.

Si la sudoración se produce como resultado de otra afección médica, se llama hiperhidrosis secundaria. La sudoración puede estar en todo el cuerpo, o puede estar localizada en un área. La hiperhidrosis secundaria puede comenzar en cualquier momento de la vida. Para algunos, puede aparecer inesperadamente. Las afecciones que provocan hiperhidrosis secundaria incluyen, pero no se limitan a, acromegalia, hipertiroidismo, trastornos del control de la glucosa (que incluye la diabetes), feocromocitoma, síndrome carcinoide, cáncer, tuberculosis, infecciones, menopausia, lesión de la médula espinal, apoplejía, trastorno de la glándula tiroides, trastorno de la glándula pituitaria, gota, envenenamiento por mercurio, enfermedad de Parkinson, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, ciertos medicamentos, abuso de sustancias o condiciones de ansiedad.

La hiperhidrosis se puede clasificar como "palmar" (es decir, sudoración excesiva de las manos), "axilar" (es decir, sudoración excesiva de las axilas), "plantar" (es decir, sudoración excesiva de los pies), "facial" (es decir, sudoración excesiva de la cara), "craneal" (es decir, sudoración excesiva de la cabeza, especialmente notada alrededor de la línea del cabello), o "general" (es decir, sudoración excesiva en general).

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de hiperhidrosis se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, desodorante, y/o antitranspirante (por ejemplo, como un roll-on, barra sólida, gel, crema, aerosol, etc.), etc.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de hiperhidrosis se administran por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, axilas, manos, pies, etc.).

Las terapias actuales para el tratamiento de hiperhidrosis incluyen, pero no se limitan a, toxina botulínica, antitranspirantes (por ejemplo, cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, compuestos de aluminio-zirconio, tetraclorohidrex gly de aluminio zirconio, triclolorhidrex gly de aluminio zirconio, alumbre de amonio, etc.); medicación oral (por ejemplo, clorhidrato de difenhidramina, hidroxizina, glicopirrolato, etc.); fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, glicopirrolato, bromuro de propantelina, benzotropina, etc.); bloqueadores beta; antidepresivos; ansiolíticos; talco y/o polvo para bebé; y/o combinaciones de los mismos.

Las terapias alternativas o adicionales actuales para el tratamiento de la hiperhidrosis incluyen, pero no se limitan a, cirugía (por ejemplo, simpatectomía torácica endoscópica [ETS], simpatectomía lumbar, succión de las glándulas sudoríparas, simpatectomía percutánea, etc.); iontoforesis; pérdida de peso; relajación y/o meditación; hipnosis; uso de plantillas de calzado; y/o combinaciones de los mismos.

En los procedimientos de ETS, los nervios simpáticos seleccionados o los ganglios nerviosos en el tórax se extirpan, se cortan, se queman o se sujetan. El procedimiento alivia la sudoración excesiva de las manos en aproximadamente el 85%, 95% de los pacientes. Sin embargo, la sudoración compensatoria se observa en alrededor del 20% al 80% de los pacientes. Mientras que la ETS puede ser útil para tratar la hiperhidrosis axilar, los pacientes con hiperhidrosis palmar con frecuencia tienen mejores resultados.

La simpatectomía lumbar puede ser útil para pacientes en los que la simpatectomía torácica endoscópica no alivió su sudoración plantar excesiva. Con este procedimiento, la cadena simpática en la región lumbar se está cortando o dividiendo para aliviar la sudoración severa o excesiva de los pies. La tasa de éxito es de alrededor del 90%.

La succión de las glándulas sudoríparas es una técnica adaptada y modificada de la liposucción (Bieniek et al., 2005, Acta dermatovenerologica Croatica: ADC/Hrvatsko dermatolosko drustvo, 13: 212-8). Aproximadamente el 30% de las glándulas sudoríparas se eliminan con una reducción proporcional del sudor.

- 5 La ionoforesis se describió originalmente en la década de 1950, y su modo de acción exacto sigue siendo difícil de alcanzar hasta la fecha (Kreyden, 2004, *J. Cosmetic dermatol.*, 3: 211-4). Un área afectada se coloca en un dispositivo que tiene dos cubos de agua con un conductor en cada uno. La mano o el pie actúan como un conductor entre los cubos con carga positiva y negativa. A medida que la corriente baja pasa a través del área, los minerales en el agua obstruyen las glándulas sudoríparas, limitando la cantidad de sudor liberado. El dispositivo se utiliza generalmente para las manos y los pies, pero se ha creado un dispositivo para el área de las axilas y para la región del muñón de los amputados.
- 10 La simpatectomía percutánea es un procedimiento mínimamente invasivo en el que los nervios se bloquean por inyección de fenol (Wang et al., 2001, *Neurosurgery*, 49: 628-34).
- En algunos sujetos, la pérdida de peso puede ayudar a aliviar uno o más síntomas de hiperhidrosis, ya que la obesidad puede agravar la hiperhidrosis.
- 15 Las terapias de relajación, meditación y/o hipnosis a veces se utilizan en el tratamiento y/o prevención de la hiperhidrosis. Por ejemplo, la hipnosis se ha utilizado con cierto éxito en la mejora del proceso de administración de inyecciones para el tratamiento de la hiperhidrosis (Maillard et al., 2007, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 134: 653-4).
- 20 Olor corporal
- En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas son útiles para tratar y/o prevenir el olor corporal. En algunas realizaciones, el olor corporal es un síntoma de una afección diagnosticada clínicamente tal como la bromhidrosis. En algunas realizaciones, el olor corporal no está asociado con un diagnóstico clínico tal como bromhidrosis, sino que es simplemente cualquier olor corporal (por ejemplo, olor corporal no deseado) de un sujeto. En algunas realizaciones, las terapias eficaces para tratar la sudoración no deseada y/o la hiperhidrosis también son eficaces para tratar el olor corporal.
- 25 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de olor corporal se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, desodorante, y/o antitranspirante (por ejemplo, como un roll-on, barra sólida, gel, crema, aerosol, etc.), etc.
- 30 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de olor corporal se administran por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, axilas, manos, pies, etc.).
- 35 Bromhidrosis
- En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas pueden ser útiles para tratar la bromhidrosis (también llamada osmidrosis, ozochrotia, olor corporal y B.O.) es el olor de las bacterias que crecen en un cuerpo. Las bacterias se multiplican rápidamente en presencia de sudor, pero el sudor en sí mismo es casi completamente inodoro. El olor corporal está asociado con el cabello, los pies, la ingle, el ano, la piel en general, las axilas, los genitales, el vello púbico y la boca.
- 40 La bromhidrosis apocrina es la forma más prevalente, mientras que la bromhidrosis ecrina es menos común. Varios factores contribuyen a la patogénesis de la bromhidrosis apocrina. La descomposición bacteriana de la secreción apocrina produce amoníaco y ácidos grasos de cadena corta, con sus olores fuertes característicos. El más abundante de estos ácidos es el ácido (E)-3-metil-2-hexanoico (E-3M2H), que se lleva a la superficie de la piel unido por dos proteínas de unión al olor por secreción apocrina (ASOB1 y ASOB2). Una de estas proteínas de unión, ASOB2, ha sido identificada como apolipoproteína D (apoD), un miembro conocido de la familia de lipocalina de proteínas portadoras.
- 50 Se ha demostrado que la flora bacteriana axilar produce el olor axilar distintivo al transformar los precursores no peligrosos en el sudor en ácidos volátiles más odíferos. El más común de estos son E-3M2H y ácido (RS)-3-hidroxi-3-metilhexanoico (HMHA), que se liberan a través de la acción de una aminoacilasa de N-alfa-acil-glutamina dependiente de zinc específica (N-AGA) de especies de *Corynebacterium*. Recientemente se ha demostrado que esta aminoacilasa también libera otros ácidos odíferos de los conjugados de glutamina en el sudor, que pueden ser la base del olor corporal individual.
- 55 En ciertas circunstancias, la secreción ecrina, que normalmente es inodora, asume un aroma ofensivo y provoca bromhidrosis ecrina. Cuando el sudor ecrino suaviza la queratina, la degradación bacteriana de la queratina produce un mal olor. La ingestión de algunos alimentos, como el ajo, la cebolla, el curry, el alcohol, ciertos fármacos (por ejemplo, Penicilina, bromuros) y toxinas puede provocar bromhidrosis ecrina. La bromhidrosis ecrina puede deberse a causas metabólicas o endógenas subyacentes.
- 60 La función de la secreción ecrina excesiva, o hiperhidrosis, en la patogénesis de la bromhidrosis no está claro. La hiperhidrosis puede promover la diseminación del sudor apocrino y contribuir más a la bromhidrosis al crear un
- 65

ambiente húmedo, uno maduro para el crecimiento excesivo de bacterias. A la inversa, la hiperhidrosis ecrina puede provocar una disminución del olor porque el sudor ecrino elimina el sudor apocrino más odioso.

5 En algunas realizaciones, las terapias efectivas para sudor no deseado y/o hiperhidrosis también son efectivas para tratar bromhidrosis.

10 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de bromhidrosis se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, desodorante, y/o antitranspirante (por ejemplo, como un roll-on, barra sólida, gel, crema, aerosol, etc.), etc.

15 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de bromhidrosis se administran por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, axilas, manos, pies, etc.).

Cromhidrosis

20 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas son útiles para tratar y/o prevenir la cromhidrosis, una condición rara caracterizada por la secreción de sudor coloreado. La cromhidrosis es provocada por la deposición de lipofuscina en las glándulas sudoríparas. Aproximadamente el 10% de las personas sin la enfermedad tienen sudor de color que se considera aceptable y dentro del rango normal. Por lo general, la cromhidrosis afecta las glándulas apocrinas, principalmente en la cara y las axilas. El pigmento de lipofuscina se produce en la glándula apocrina, y sus diversos estados oxidativos explican las secreciones amarillas, verdes, azules o negras características observadas en la cromhidrosis apocrina. La cromhidrosis de las glándulas ecrinas es rara, y se produce principalmente después de la ingestión de ciertos colorantes o fármacos. La pseudocromhidrosis ocurre cuando el sudor ecrino claro se colorea en la superficie de la piel como resultado de tintes extrínsecos, pinturas o bacterias cromogénicas.

25 En algunas realizaciones, las terapias efectivas para sudor no deseado y/o hiperhidrosis también son efectivas para tratar cromhidrosis.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de cromhidrosis se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, desodorante, y/o antitranspirante (por ejemplo, como un roll-on, barra sólida, gel, crema, aerosol, etc).

35 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para tratamiento y/o prevención de cromhidrosis se administran por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, axilas, manos, pies, etc.).

Acné

40 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas son útiles para tratar y/o prevenir el acné vulgar (comúnmente denominado "acné"), una enfermedad de la piel provocada por cambios en las unidades pilosebáceas (es decir, estructuras de la piel que comprenden un folículo piloso y su glándula sebácea asociada). En algunas realizaciones, el acné es inflamatorio. En algunas realizaciones, el acné no es inflamatorio. Si bien no es potencialmente mortal, el acné vulgar puede provocar problemas significativos en las personas afectadas. Dependiendo de su gravedad y otros factores, el acné recalcitrante puede ser psicológicamente debilitante y puede imponer costes financieros y emocionales significativos a quienes padecen. A pesar de algunos éxitos recientes en la terapia del acné, los fracasos del tratamiento siguen siendo comunes, especialmente en mujeres adultas. Mientras que muchos adultos "superan" esta enfermedad, hay algunos que continúan sufriendo durante gran parte de la edad adulta, a pesar de los avances médicos continuos. Desafortunadamente, la medicación contra el acné más potente en el uso actual se administra de forma sistémica a través de un tratamiento que es teratogénico, un problema importante para muchas mujeres. Existe una necesidad insatisfecha de un tratamiento más localizado y efectivo para el acné, uno con efectos secundarios mínimos.

55 En general, el acné se desarrolla como resultado de bloqueos en los folículos. La patología se centra en las unidades pilosebáceas, que comprenden una glándula sebácea, un folículo (es decir, un poro) y un vello. Entre los primeros eventos que conducen al acné se encuentran: hiperqueratinización y formación de un tapón de queratina y sebo (un "microcomedo"), que obstruye la región superior de un folículo. La ampliación de las glándulas sebáceas y un aumento en la producción de sebo se producen con una mayor producción de andrógenos en adrenarcho. Un microcomedo se puede agrandar para formar un comedón abierto (una "cabeza negra") o un comedón cerrado (una "cabeza blanca"). En estas condiciones, la bacteria *Propionibacterium acnes*, que se produce en gran medida de forma natural, puede provocar inflamación que conduce a lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas infectadas o nódulos) en la dermis alrededor del microcomedo o comedón, lo que produce enrojecimiento y puede dar lugar a cicatrización o hiperpigmentación.

65 La adolescencia está marcada por un aumento en los niveles de andrógenos circulantes, particularmente sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Se considera que el aumento de los niveles de andrógenos hace que las glándulas sebáceas aumenten de tamaño y aumente la producción de sebo. Si bien la mayoría de los pacientes con

acné tienen niveles hormonales normales, existen razones para concluir que el aumento de la producción de sebo desempeña una función en el acné. Por ejemplo, puede haber una correlación entre la tasa de producción de sebo y la gravedad del acné. Adicionalmente, los pacientes con acné normalmente producen sebo que es deficiente en ácido linoleico, que es una causa potencial de queratinización anormal y obstrucción folicular.

5 En respuesta al aumento de los niveles de sebo, *Propionibacterium acnes*, una bacteria difteroida anaeróbica gramnegativa aerotolerante de crecimiento relativamente lento, a menudo coloniza los folículos sebáceos. *P. acnes* exacerba el acné actuando como un quimioatrayente para los neutrófilos. Los neutrófilos ingieren *P. acnes*, y al hacerlo, liberan varias enzimas hidrolíticas que dañan la pared folicular. Los contenidos foliculares liberados invaden la dermis y provocan una reacción inflamatoria, que se manifiesta como pústulas, pápulas eritematosas o nódulos. En una ruta separada, el *P. acnes* puede hidrolizar los triglicéridos a ácidos grasos libres, lo que también aumenta la inflamación y la obstrucción folicular. El *P. acnes* también puede activar los componentes del complemento del sistema inmunológico, que también puede conducir a la obstrucción folicular.

15 Los folículos están recubiertos con epitelio escamoso, una capa de células que es contigua a la superficie de la piel. En un individuo propenso al acné, el desprendimiento de células de este revestimiento a menudo se ve impedido, tal vez debido a un mayor nivel de adhesión intercelular que promueve la retención de las células. Las células retenidas pueden obstruir los folículos, dando como resultado comedones. Dicha excreción inhibida puede estar relacionada con anomalías en la diferenciación epidérmica y/o con una composición de sebo anormal (por ejemplo, una deficiencia en ácido linoleico). También se ha demostrado que el aumento de los niveles de sebo puede irritar los queratinocitos, provocando la liberación de interleucina-1, que a su vez puede provocar hiperqueratinización folicular. En general, cada una de estas rutas que provocan el acné, que no se excluyen mutuamente, está asociada con la obstrucción folicular.

25 Se sabe que varios factores están relacionados con el acné, que incluyen, pero no se limitan a, antecedentes familiares y/o genéticos (véase, por ejemplo, Ballanger et al., 2006, *Dermatology*, 212: 145-149); actividad hormonal (por ejemplo, ciclos menstruales, pubertad, etc.); estrés (por ejemplo, a través del aumento de la producción de hormonas de las glándulas suprarrenales); glándulas sebáceas hiperactivas; acumulación de células muertas de la piel; bacterias en los poros (por ejemplo, *P. acnes*); irritación o rascado de la piel; uso de esteroides anabólicos; uso de medicamentos que contienen halógenos (por ejemplo, yoduros, cloruros, bromuros), litio, barbitúricos o andrógenos; exposición a ciertos compuestos químicos (por ejemplo, dioxinas tales como dioxinas cloradas); exposición a testosterona, dihidrotestosterona (DHT), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y/o factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1); dieta que incluye leche y/o niveles altos de carbohidratos; bajos niveles de vitaminas A y/o E; Mala higiene; o cualquier combinación de los mismos.

35 En algunas realizaciones, los tratamientos para el acné funcionan a través de uno o más de los siguientes mecanismos: (1) normalizar el desprendimiento en el poro para evitar el bloqueo; (2) destruir el *P. acnes*; (3) tener actividad antiinflamatoria; y/o (4) manipular los niveles hormonales.

40 La presente invención abarca formulaciones tópicas para tratar y/o prevenir el acné que comprenden la administración de las formulaciones tópicas a un sujeto que padece, es susceptible y/o presenta síntomas de acné. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se administran localmente a un sitio afectado (por ejemplo, cara, cuello, espalda, brazos, pecho, etc.).

45 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para el tratamiento del acné se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, etc.

50 Los tratamientos actuales de ejemplo para el acné incluyen, pero no se limitan a, toxina botulínica, limpiadores o jabones; bactericidas tópicos (por ejemplo, peróxido de benzoilo, triclosán, gluconato de clorhexidina, etc.); antibióticos tópicos (por ejemplo, eritromicina de aplicación externa, clindamicina, tetraciclina, etc.); antibióticos orales (por ejemplo, eritromicina, tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, lincamiclina, trimetoprima, etc.); tratamientos hormonales (por ejemplo, anticonceptivos orales de estrógeno/progestágeno, espironolactona de dosis baja, cortisona, etc.); retinoides tópicos (por ejemplo, tretinoína [RETIN-A®], adapaleno [DIFFERIN®], tazaroteno [TAZORAC®], retinol, isotretinoína, etc.); retinoides orales (por ejemplo, isotretinoína [AC CUTANE®, AMNESTEEM™, SOTRET™, CLARAVIS™]); hierbas (por ejemplo, aloe vera; aruna, haldi [cúrcuma], papaya, etc.); ácido azelaico; agentes antiinflamatorios (por ejemplo, naproxeno, ibuprofeno, rofecoxib [Tehrani and dharmalingam, 2004, *Indian J. dermatol. Venereol. Leprol.*, 70: 345-348], etc.); Nicotinamida [vitamina B3]; aceite de árbol de té [aceite de melaleuca]; rofecoxib; zinc (Dreno et al., 1989, *Acta Derm. Venereol.*, 69: 541-3; y Dreno et al., 2001, *Dermatology*, 203: 135-40); y/o combinaciones de los mismos.

60 Las terapias alternativas o adicionales actuales para el tratamiento y/o prevención del acné incluyen, pero no se limitan a, fototerapia (por ejemplo, alternancia de luz azul y roja); terapia fotodinámica (por ejemplo, luz azul/violeta intensa); tratamiento con láser (por ejemplo, para quemar el saco del folículo donde crece el cabello; para quemar la glándula sebácea que produce el aceite y/o para inducir la formación de oxígeno en las bacterias, destruyéndolas); calefacción local; y/o combinaciones de los mismos.

65

Se sabe en la técnica que la mejora del acné a corto plazo se puede lograr con la luz solar, pero los estudios han demostrado que la luz solar empeora el acné a largo plazo. Más recientemente, la luz visible se ha empleado con éxito para tratar el acné (es decir, la "fototerapia"), en particular, la luz violeta intensa (405 nm - 420 nm) generada por la iluminación fluorescente especialmente diseñada, bombillas dicroicas, LED y/o láser. Usado dos veces por semana, se ha demostrado que esto reduce el número de lesiones de acné en aproximadamente un 64% (Kawada et al., 2002, J. dermatol. Sci., 30: 129-35) y es incluso más efectivo cuando se aplica diariamente. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, una porfirina (Coproporfirina III) producida dentro de P. acné genera radicales libres cuando se irradian a 420 nm y longitudes de onda más cortas de la luz (Kjeldstad, 1984, Z. Naturforsch [C], 39: 300-2). Particularmente cuando se aplican durante varios días, estos radicales libres finalmente destruyen las bacterias (Ashkenazi et al., 2003, FEMS Immunol. Med. Microbiol., 35: 17-24). Dado que las porfirinas no están presentes en la piel y no se emplea luz ultravioleta (UV), parece ser segura y ha sido autorizada por la FDA de los Estados Unidos. El tratamiento aparentemente funciona incluso mejor si se utiliza con luz visible roja (aproximadamente 660 nm), lo que resulta en una reducción del 76% de las lesiones después de 3 meses de tratamiento diario para el 80% de los pacientes (Papageorgiou et al., 2000, Br. J. dermatol., 142: 973-8). A diferencia de la mayoría de los otros tratamientos, generalmente se experimentan pocos efectos secundarios negativos, y el desarrollo de resistencia bacteriana al tratamiento parece muy improbable. Después del tratamiento, el aclaramiento puede durar más de lo que es típico con los tratamientos antibióticos tópicos u orales (por ejemplo, puede estar hasta varios meses).

Existe cierta evidencia de que la terapia fotodinámica (por ejemplo, la terapia con luz azul/violeta intensa (405 nm - 425 nm) puede disminuir el número de lesiones inflamatorias de acné en un 60% - 70% en 4 semanas de terapia, particularmente cuando P. acnes se pretrata con ácido delta-aminolevulínico (ALA), que aumenta la producción de porfirinas.

La cirugía con láser ha estado en uso durante algún tiempo para reducir las cicatrices dejadas por el acné, pero se han realizado investigaciones sobre láseres para la prevención de la formación de acné en sí. En general, el láser se utiliza para quemar el saco del folículo donde crece el cabello, para quemar la glándula sebácea que produce el aceite y/o para inducir la formación de oxígeno en las bacterias, destruyéndolas.

Las terapias locales de calentamiento a veces se utilizan, por ejemplo, para destruir bacterias en un grano en desarrollo, lo que acelera la curación.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para uso en el tratamiento y/o prevención del acné se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, etc.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para uso en el tratamiento y/o prevención del acné se administran localmente en un sitio afectado (por ejemplo, axilas, manos, pies, cara, cuello, espalda, brazos, pecho, etc.).

Trastornos que producen sebo en exceso

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas son útiles para tratar y/o prevenir el exceso de trastornos que producen sebo (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.), trastornos que afectan las áreas de la piel que son ricas en glándulas de sebo, que normalmente incluyen el cuero cabelludo, la cara y/o el tronco. Los pacientes con estas afecciones suelen tener una piel áspera, escamosa, eritematosa y, a menudo, prurítica. La participación del cuero cabelludo puede resultar en la pérdida del cabello. En algunos casos, la piel también es grasa.

Las terapias actuales utilizadas para tratar y/o prevenir uno o más síntomas y/o causas de los trastornos que producen sebo en exceso incluyen toxina botulínica, ácido salicílico, ácido azelaico, sulfuro de selenio, imidazoles (por ejemplo, ketoconazol, miconazol, fluconazol, econazol), bifonazol, climazol, ciclopirox, ciclopiroxolamina, etc.), itraconazol, terbinafina, piritiona de zinc, peróxido de benzoilo, alquitrán de hulla, alquitrán de enebro, glucocorticoesteroides, (por ejemplo, hidrocortisona, etc.), metronidazol, litio, inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus, etc.), vitamina D3, isotretinoína y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para uso en el tratamiento y/o prevención de uno o más trastornos que producen sebo en exceso se formulan en una crema, linimento, loción, gel, protector solar, desodorante, y/o antitranspirante (por ejemplo, como un roll-on, barra sólida, gel, crema, aerosol, etc.), etc.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas para uso en el tratamiento y/o prevención de uno o más trastornos que producen sebo en exceso se administran por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, on axilas, manos, pies, cuero cabelludo, cara, cuello, espalda, brazos, pecho, etc.).

Composiciones y Formulaciones

Como se observa en este documento, la presente invención proporciona las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas, las formulaciones tópicas que comprenden las composiciones de nanopartículas combinadas con formulaciones en crema y/o loción, y/o componentes individuales de los mismos.

Las formulaciones tópicas se formulan para suministro tópico y/o transdérmico (por ejemplo, mediante lociones, cremas, linimentos, pomadas, polvos, geles, gotitas, etc.).

5 Las formulaciones tópicas se pueden preparar mediante cualquier método apropiado, por ejemplo, como se conoce o se desarrolla más adelante en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos preparatorios incluyen la etapa de asociar una composición proporcionada con uno o más excipientes, y luego, si es necesario y/o deseable, conformar y/o empacar el producto en una forma apropiada para administración, por ejemplo, como o en una dosis única o múltiples dosis.

10 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se pueden preparar, empacar y/o vender a granel, como una dosis unitaria, y/o como una pluralidad de dosis unitarias. Cómo se utiliza en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada de la formulación tópica. La cantidad de la formulación tópica es generalmente igual a la dosificación de la composición proporcionada que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por  
15 ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Los excipientes apropiados para uso en formulaciones tópicas (por ejemplo, composiciones farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptables) pueden incluir, por ejemplo, uno o más excipientes tales como solventes, medios de dispersión, medios de granulación, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersión o adyuvantes de suspensión,  
20 agentes de superficie activa y/o emulsionantes, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes y similares, Según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Alternativa o adicionalmente, se pueden utilizar excipientes tales como manteca de cacao y/o ceras de supositorio, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y/o agentes perfumantes. Remington's The  
25 Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, AR Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005) divulga diversos excipientes utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para preparación de a misma.

30 En algunas realizaciones, un excipiente apropiado (por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptable) es por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, por lo menos 99% o 100% puro. En algunas realizaciones, un excipiente es aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos. En algunas realizaciones, un excipiente es de calidad farmacéutica. En algunas realizaciones, un excipiente cumple con los estándares de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Británica y/u otra Farmacopea Internacional.  
35

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas pueden formularse como una crema, linimento, ungüento, aceite, espuma, spray, loción, líquido, polvo, loción espesante o gel (por ejemplo, formulado para el suministro transdérmico como se describe en este documento). Ejemplos de formulaciones particulares se pueden preparar, por ejemplo, como productos de formulaciones cosméticas tales como suavizantes de piel, loción nutricional tipo  
40 emulsiones, lociones de limpieza, cremas limpiadoras, leches para la piel, lociones emolientes, cremas para masaje, cremas emolientes, bases para maquillaje, barras de labios, paquetes faciales o geles faciales, formulaciones limpiadoras tales como champú, enjuagues, limpiadores corporales, tónicos para el cabello, o jabones, o composiciones tales como lociones, pomadas, geles, cremas, linimentos, parches, desodorantes, o aerosoles.

45 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se pueden mezclar con una formulación en crema (por ejemplo, una formulación en crema proporcionada) y/o una solución salina para la preparación de una composición farmacéutica.

50 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se pueden formular con componentes cosméticamente aceptables. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se pueden formular con agua y también con cualquier solvente cosméticamente aceptable, en particular, monoalcoholes, tales como alcanoles que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como etanol, isopropanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico), polialcoholes, tales como alquilenglicoles (como glicerina, etilenglicol y propilenglicol) y glicol éteres, tales como monoalquil éteres de mono, di y tri etilenglicol, por ejemplo, éter de etilenglicol monometilo y éter de dietilenglicol monometilo, utilizados  
55 solos o en una mezcla. Dichos componentes pueden estar presentes, por ejemplo, en proporciones de hasta 60%, 70%, 80% o 90% en peso, con respecto al peso de la composición total.

60 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas incluyen uno o más componentes cosméticamente aceptables que imparten atributos de apariencia deseables o apropiados para el sujeto al que se aplica la composición (por ejemplo, una apariencia mate, que puede ser particularmente deseable o apropiada para la administración a sujetos que tienen piel grasa).

65 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se formulan con por lo menos un material de relleno cosméticamente aceptable, por ejemplo, para obtener un producto mate, que puede ser especialmente deseable para individuos con piel grasa.

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que las formulaciones tópicas pueden incorporarse en un dispositivo tal como, por ejemplo, un parche. Una variedad de estructuras de parches transdérmicos es conocida en la técnica; aquellos expertos en la materia apreciarán que las composiciones proporcionadas pueden incorporarse fácilmente en cualquiera de una variedad de dichas estructuras. En algunas realizaciones, un parche transdérmico puede comprender además una pluralidad de agujas que se extienden desde un lado del parche que se aplica a la piel, en donde las agujas se extienden desde el parche para proyectarse a través del estrato córneo de la piel. En algunas realizaciones, las agujas no rompen un vaso sanguíneo.

En algunas realizaciones, un parche transdérmico incluye un adhesivo. Algunos ejemplos de parches adhesivos son bien conocidos (por ejemplo, véase Patente de diseño de Estados Unidos 296,006; y patentes de Estados Unidos 6,010,715; 5,591,767; 5,008,110; 5,683,712; 5,948,433; y 5,965,154). Los parches adhesivos se caracterizan generalmente por tener una capa adhesiva, que se aplicará a la piel de un paciente, un depósito o reservorio para contener una composición provista, y una superficie exterior que evita las fugas de las formulaciones tópicas del depósito. La superficie exterior de un parche es normalmente no adhesiva.

De acuerdo con la presente invención, la formulación tópica se incorpora al parche para que permanezca estable durante largos períodos de tiempo. Por ejemplo, la formulación tópica puede incorporarse en una matriz polimérica que estabiliza el agente y permite que el agente se difunda de la matriz y el parche. La formulación tópica también puede incorporarse en la capa adhesiva del parche, de modo que una vez que el parche se aplica a la piel, la composición proporcionada puede difundirse a través de la piel. En algunas realizaciones, una capa adhesiva puede activarse por calor cuando temperaturas de aproximadamente 37°C hacen que el adhesivo se licue lentamente, de modo que el agente se difunde a través de la piel. El adhesivo puede permanecer pegajoso cuando se almacena a menos de 37°C, y una vez aplicado a la piel, el adhesivo pierde su pegajosidad a medida que se licua.

En algunas realizaciones, la formulación tópica se puede proporcionar en un depósito en el parche de modo que la presión aplicada al parche provoca que la formulación tópica se dirija fuera del parche (opcionalmente a través de agujas) y a través del estrato córneo.

Los dispositivos adecuados para uso en la administración de formulaciones tópicas por vía intradérmica incluyen dispositivos de aguja corta, tales como aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; y 5,417,662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud efectiva de penetración de una aguja en la piel, tales como aquellas descritas en la publicación PCT WO 99/34850 y equivalentes funcionales de las mismas. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro que suministran composiciones proporcionadas a la dermis a través de un inyector de chorro de líquido y/o una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que llega a la dermis. Los dispositivos de inyección a chorro se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; y las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos balísticos de suministro de polvo/partículas que utilizan gas comprimido para acelerar las composiciones proporcionadas en forma de polvo a través de las capas externas de la piel hasta la dermis. De forma alternativa o adicional, se pueden utilizar jeringas convencionales en el método de mantosux clásico de administración intradérmica.

Con el fin de prolongar el efecto de una composición proporcionada, puede ser deseable disminuir la absorción de la composición proporcionada por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción de la composición proporcionada depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Dependiendo de la relación entre la composición proporcionada y el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación de la composición proporcionada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).

#### Administración

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en, por ejemplo, aplicaciones cosméticas y/o médicas. En particular, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos de tratamiento y/o prevención de hiperhidrosis, sudoración no deseada, bromhidrosis, olor corporal, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica mediante la administración de formulaciones tópicas a un sujeto en necesidad de los mismos.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas implican la administración tópica, transdérmica o intradérmica de composiciones proporcionadas a la piel de un sujeto. En algunas realizaciones, dichas rutas logran suministro local. En algunas realizaciones, dichas rutas logran la entrega sistémica.

#### Administración transdérmica

La piel humana comprende la dermis y la epidermis. La epidermis tiene varias capas de tejido, a saber, estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato basal (identificado en orden desde la superficie externa de la piel hacia adentro).

5 El estrato córneo presenta el obstáculo más significativo en los métodos tradicionales de suministro transdérmico de medicamentos. El estrato córneo suele tener de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a 15  $\mu\text{m}$  de grosor, y comprende células aplanadas y queratinizadas (corneocitos) dispuestas en varias capas. El espacio intercelular entre los corneocitos está lleno de estructuras lipídicas, y puede desempeñar una función en la permeación de sustancias a través de la piel (Bauerova et al., 2001, Eur. J. Drug Metabolism Pharmacokinetics, 26:85).

10 El resto de la epidermis debajo del estrato córneo tiene aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  de grosor. La dermis tiene aproximadamente 1 mm - 2 mm de grosor y se encuentra debajo de la epidermis. La dermis está soportada por varios tejidos, como el tejido conjuntivo, los procesos capilares neuronales, etc.

15 La administración transdérmica de productos farmacéuticos generalmente ha sido objeto de investigación en un intento de proporcionar una ruta alternativa de administración de medicamentos sin consecuencias indeseables asociadas con inyecciones y administración oral. Por ejemplo, las agujas a menudo provocan dolor localizado, sangrado y moretones, y potencialmente exponen a los pacientes a enfermedades transmisibles; la administración oral puede sufrir de una biodisponibilidad deficiente de los medicamentos debido al entorno extremadamente ácido del estómago del paciente. En algunas realizaciones, el suministro transdérmico tiene un perfil farmacocinético más uniforme, regular y/o consistente en comparación con otras rutas de administración.

20 Se han hecho esfuerzos para desarrollar sistemas de suministro de administración transdérmica para ciertos productos farmacéuticos. Generalmente, es deseable con la administración transdérmica minimizar el daño a la piel de un paciente. Entre otras características beneficiosas, la administración transdérmica de medicamentos puede reducir o eliminar el dolor asociado con las inyecciones y/o la probabilidad de infección.

25 Tradicionalmente, los intentos de administración transdérmica de medicación se han centrado en aumentar la permeabilidad del estrato córneo. Algunos intentos han incluido el uso de agentes mejoradores de la penetración química que aumentan la permeabilidad de las moléculas a través de la piel. Algunos intentos han incluido el uso de aparatos mecánicos para evitar o eliminar partes del estrato córneo. Adicionalmente, los intentos han incluido el uso de ultrasonido o iontoforesis para facilitar la permeación de productos farmacéuticos a través de la piel. En algunos casos, el objetivo ha sido suministrar un agente farmacéutico, normalmente una molécula pequeña, a través de la piel, por ejemplo, de modo que un agente pueda pasar al lecho capilar en la dermis, en el que el agente se puede incorporar sistémicamente en el sujeto para lograr un efecto terapéutico. En ciertos casos, el objetivo ha sido lograr efectos locales y/o no sistémicos.

30 En algunas realizaciones, la presente invención logra el suministro transdérmico con formulaciones tópicas sin el uso de agentes abrasivos u otros agentes interruptores (ya sean químicos, mecánicos, eléctricos, magnéticos, etc.). En algunas realizaciones, la presente invención logra el suministro transdérmico formulaciones tópicas sin etapas afirmativas para permeabilizar o alterar el estrato córneo.

35 En algunas realizaciones, la presente invención contempla el suministro transdérmico de formulaciones tópicas para alcanzar el suministro sistemático y/o efectos. En algunas realizaciones, la presente invención contempla el suministro transdérmico de formulaciones tópicas para alcanzar suministro y/o efectos locales, por ejemplo, sin lograr suministro y/o efectos sistemáticos.

40 La formulación tópica se aplica directamente a la piel. En algunas realizaciones, una formulación tópica aplicada se absorbe a través de las capas epidérmicas. En algunas realizaciones, una composición proporcionada puede penetrar la capa superior de la piel, que incluye el estrato córneo, poros dérmicos, y/o glándulas dérmicas, sin el uso de mejoradores de permeación de la piel químicos o mecánicos u otros agentes que provocan abrasión.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para uso en métodos y composiciones para suministro específico de las formulaciones tópicas a estructuras epidérmicas y/o dérmicas. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas se suministran específicamente a estructuras epidérmicas y/o dérmicas sin suministro significativo a estructuras subdérmicas. En algunas realizaciones, más de aproximadamente 50%, más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 96%, más de aproximadamente 97%, más de aproximadamente 98%, más de aproximadamente 99%, más de aproximadamente 99.5%, o aproximadamente 100% de una composición proporcionada administrada a la piel de un sujeto se suministra específicamente a la epidermis y/o dermis. En algunas realizaciones, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2%, menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0.5%, o menos de aproximadamente 0.1% de una formulación tópica administrada a la piel de un sujeto se suministra a estructuras subdérmicas.

En algunas realizaciones, el suministro específico a las estructuras epidérmicas y/o dérmicas se logra a través de la aplicación de una dosis de formulación tópica que es menor de una dosis por área utilizada para alcanzar suministro a las estructuras subdérmicas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un volumen de formulación tópica se aplica a un área de superficie más grande; en algunas realizaciones, se utiliza una composición proporcionada que contiene una cantidad reducida de composición proporcionada por volumen unitario de composición que se utilizaría para alcanzar el suministro a las estructuras subdérmicas; en algunas realizaciones, se reduce la penetración de la formulación tópica en la piel (por ejemplo, a través de la combinación con inhibidores de penetración y/o ajuste de las características de formulación tópica tales como relaciones de componentes, identidad de componente, etc., y combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, dicha una menor dosis es por lo menos aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, o mayor de aproximadamente 100 veces menos de una dosis por área utilizada para alcanzar el suministro a estructuras subdérmicas.

Terapia de combinación

De acuerdo con la presente invención, las formulaciones tópicas se pueden administrar en combinación con uno o más de otros agentes activos y/o modalidades terapéuticas, tales como agentes terapéuticos conocidos y/o agentes biológicamente activos independientemente activos. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas incluyen uno o más de dichos otros agentes activos; en algunas realizaciones, dichos otros agentes activos se proporcionan como parte de distintas composiciones. En algunas realizaciones, la terapia de combinación implica la administración simultánea de uno o más dosis o unidades de dos o más de diferentes agentes activos y/o modalidades terapéuticas; en algunas realizaciones, la terapia de combinación implica la exposición simultánea a dos o más agentes activos y/o modalidades terapéuticas diferentes, por ejemplo, a través de la superposición de regímenes de dosificación.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas incluyen o se administran en combinación con uno o más de otros agentes activos útiles para el tratamiento de la enfermedad dermatológica u otra enfermedad, trastorno y/o afección relevante, por ejemplo, como se discute en el presente documento en el contexto de enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

Kits

La presente divulgación proporciona paquetes o kits farmacéuticos que incluyen formulaciones tópicas de acuerdo con la presente invención. Los paquetes o kits farmacéuticos incluyen preparaciones o composiciones farmacéuticas que contienen composiciones proporcionadas en uno o más recipientes cargados con opcionalmente uno o más ingredientes adicionales de composiciones farmacéuticas. El paquete o kit farmacéutico incluye un agente terapéutico adicional aprobado (por ejemplo, peróxido de benzoilo para el tratamiento del acné, compuestos de aluminio para el tratamiento de la hiperhidrosis, etc.) para uso en terapias de combinación. Opcionalmente asociado con dicho(s) contenedor(es) puede ser un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso, o venta para la administración humana.

Se proporcionan kits que incluyen reactivos terapéuticos. como un ejemplo no limitativo, las composiciones proporcionadas pueden proporcionarse como formulaciones tópicas y administrarse como terapia. las dosis farmacéuticas o las instrucciones correspondientes pueden proporcionarse en un kit para la administración a un individuo que padece o está en riesgo de afecciones o trastornos, por ejemplo, los relacionados con el nivel dérmico de la piel.

Un kit puede comprender (i) una composición proporcionada; y (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente (iii) al menos una jeringa, espátula, hisopo para administración a la piel; y (iv) instrucciones de uso.

Ejemplificación

Ejemplo 1: Ejemplo de composición de nanopartículas botulínicas

Este ejemplo presenta una composición de nanopartículas de toxina botulínica de ejemplo para uso de acuerdo con la presente invención.

Tabla 6. Receta de nanoemulsión (premezcla)

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
6.375	25.50	1349 aceite
9.562	38.248	Polisorbato 80

(continuación)

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
0.200	0.800 (800 mg)	Propilparabeno
63.663	254.652	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.20	0.800 (800 mg)	Metilparabeno
19.21	76.84	Solución de Tampón GPB
0.79	3.16	Toxina botulínica diluida en solución de tampón
100	400	Peso teórico total

\* La solución de tampón contiene (p/p) 0.199% de gelatina, 0.398% de fosfato de sodio dibásico, 99.4% de agua purificada, pH ajustado a  $6.0 \pm 0.2$  con ácido clorhídrico.

5

Tabla 7. Formulación de crema

% p/p	Cantidad por lote de 200 gramos	Ingrediente
Fase A		
72.00	144.00	Agua purificada
0.200	0.400 (400 mg)	Metilparabeno
Fase B		
5.00	10.00	Aceite mineral
5.00	10.00	Miristato de isopropilo
2.000	4.000	Vaselina blanca
15.000	30.00	Cera Emulsificante
0.800	1.600	Propilparabeno
100	200	Peso teórico total

Tabla 8. Solución salina para la formulación en volumen

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
99.80	399.20	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.200	0.800 (800 mg)	Metilparabeno
100	400	Peso teórico total

10

Tabla 9. Composición farmacéutica final

% p/p	Cantidad por lote de 600 gramos	Ingrediente
50.00	300.0	Emulsión activa
37.50	225.0	Solución salina para fórmula en volumen
12.50	75.0	Crema
100	600	Peso teórico total

15 Ejemplo 2: Composición de ejemplo de nanopartículas vacías

Este ejemplo presenta una composición de ejemplo de nanopartículas de toxina botulínica para uso de acuerdo con la presente invención.

20

Tabla 10. Receta de nanoemulsión (premezcla)

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
6.375	25.50	1349 aceite
9.562	38.248	Polisorbato 80
0.200	0.800 (800 mg)	Propilparabeno
63.663	254.652	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.200	0.800 (800 mg)	Metilparabeno
20.00	80.00	Solución de Tampón GPB
100	400	Peso teórico total

\* La solución de tampón contiene (p/p) 0.199% de gelatina, 0.398% de fosfato de sodio dibásico, 99.4% de agua purificada, pH ajustado a  $6.0 \pm 0.2$  con ácido clorhídrico.

25

Tabla 11. Formulación en Crema

% p/p	Cantidad por lote de 200 gramos	Ingrediente
Fase A		
72.00	144.00	Agua purificada
0.200	0.400 (400 mg)	Metilparabeno
Fase B		
5.00	10.00	Aceite mineral
5.00	10.00	Miristato de isopropilo
2.000	4.000	Vaselina blanca
15.00	30.00	Cera Emulsificante
0.800	1.600	Propilparabeno
100	200	Peso teórico total

Tabla 12. Solución salina para la formulación en volumen

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
99.80	399.20	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.200	0.800 (800 mg)	Metilparabeno
100	400	Peso teórico total

5

Tabla 13. Composición farmacéutica final

% p/p	Cantidad por lote de 600 gramos	Ingrediente
50.00	300.0	Emulsión activa
37.50	225.0	Solución salina para fórmula en volumen
12.50	75.0	Crema
100	600	Peso teórico total

10 Ejemplo 3: Ejemplo de composición botánica de nanopartículas

Este ejemplo presenta una composición de nanopartículas de toxina botulínica de ejemplo para usar de acuerdo con la presente invención.

15

Tabla 14. Receta de nanoemulsión (premezcla)

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
6.375	25.50	1349 aceite
9.562	38.248	Polisorbato 80
64.063	256.252	Solución isotónica de cloruro de sodio
19.21	76.84	Solución de Tampón GPB
0.79	3.16	Toxina botulínica diluida en solución de tampón
100	400	Peso teórico total

\* La solución de tampón contiene (p/p) 0.199% de gelatina, 0.398% de fosfato de sodio dibásico, 99.4% de agua purificada, pH ajustado a  $6.0 \pm 0.2$  con ácido clorhídrico.

20

Tabla 15. Formulación en Crema

% p/p	Cantidad por lote de 200 gramos	Ingrediente
Fase A		
72.00	144.40	agua purificada
Fase B		
5.00	10.00	Aceite mineral
5.00	10.00	Miristato de isopropilo
2.000	4.000	Vaselina blanca
15.00	30.00	Cera Emulsificante
0.800	1.600	Agua
100	200	Peso teórico total

Tabla 16. Solución salina para la formulación en volumen

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
99.80	399.20	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.200	0.800	Agua
100	400	Peso teórico total

Tabla 17. Composición farmacéutica final

% p/p	Cantidad por lote de 600 gramos	Ingrediente
50.00	300.0	Emulsión activa
37.50	225.0	Solución salina para fórmula en volumen
12.50	75.0	Crema
100	600	Peso teórico total

5

Ejemplo 4: Composición de nanopartículas vacías de ejemplo

Este ejemplo presenta una composición de nanopartículas vacías de ejemplo para uso de acuerdo con la presente invención.

10

Tabla 18. Receta de nanoemulsión (premezcla)

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
6.375	25.50	1349 aceite
9.562	38.25	Polisorbato 80
0.398	0.16	Agua
63.75	255.00	Solución isotónica de cloruro de sodio
19.92	79.68	Solución de tampón GPB
100	400	Peso teórico total

15

\* La solución de tampón contiene (p/p) 0.199% de gelatina, 0.398% de fosfato de sodio dibásico, 99.4% de agua purificada, pH ajustado a  $6.0 \pm 0.2$  con ácido clorhídrico.

Tabla 19. Formulación en Crema

% p/p	Cantidad por lote de 200 gramos	Ingrediente
Fase A		
72.00	144.40	Agua purificada
Fase B		
5.00	10.00	Aceite mineral
5.00	10.00	Miristato de isopropilo
2.000	4.000	Vaselina blanca
15.00	30.00	Cera Emulsificante
0.800	1.600	Agua
100	200	Peso teórico total

20

Tabla 20. Solución salina para la formulación en volumen

% p/p	Cantidad por lote de 400 gramos	Ingrediente
99.80	399.20	Solución isotónica de cloruro de sodio
0.200	0.800	Agua
100	400	Peso teórico total

Tabla 21. Composición farmacéutica final

% p/p	Cantidad por lote de 600 gramos	Ingrediente
50.00	300.0	Emulsión activa
37.50	225.0	Solución salina para fórmula en volumen
12.50	75.0	Crema
100	600	Peso teórico total

25

Ejemplo 5: Relación surfactante a aceite en composiciones de nanopartículas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma a través de la piel puede controlarse variando la relación de surfactante a aceite usado para la formación de la composición de nanopartículas. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en una composición de nanopartículas en modelos de ratón se presentan a continuación.

Los tratamientos incluyeron:

(A) tratamiento en el que la relación surfactante: aceite de 1.0: composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica

(B) tratamiento en el que la relación surfactante: aceite de 1.5: composición de nanopartículas que comprende 2.56 g de aceite 1349, 3.84 g de Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica y

(C) tratamiento en el que la relación de surfactante: aceite de 1.75: composición de nanopartículas comprende 2.32 g de aceite 1349, 4.08 g de Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica.

Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI crear nanopartículas y luego combinarlas con un volumen igual de pemulen antes de la aplicación a ratones.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=9). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se froto sobre la piel hasta que ya no era visible.

11 días después del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se diseccionó el músculo gastrocnemio de la pierna tratada y se conservó en isopentano enfriado. El tejido se almacenó a -80 grados centígrados hasta que se tiñó para detectar la presencia de acetilcolinesterasa. las terminales nerviosas que se tiñeron positivamente para la acetilcolinesterasa se contaron para cada muestra de tejido. La tinción positiva indicó que el botulinum tenía un efecto farmacológico en las terminales nerviosas.

Los resultados demostraron que el número de terminales nerviosos contados para el tratamiento B (67) fue 91% mayor que el tratamiento A (35) y 34% mayor que el tratamiento C (50). así, en algunas realizaciones, una relación de surfactante a aceite de 1.5 es deseable para la penetración transdérmica de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma en comparación con una relación más baja o más alta.

Ejemplo 6: Identidad del aceite en composiciones de nanopartículas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o un componente individual de la misma a través de la piel puede controlarse variando el tipo de aceite usado para la formación de la composición de nanopartículas. Se encontró que ciertos aceites usados en una composición de nanoemulsión dan como resultado un mayor grado de penetración que otros aceites, como lo demuestra el aumento significativo de la acetilcolina esterasa (ACE) teñida por la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratones. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón se presentan a continuación.

Tratamientos incluidos:

(A) tratamiento en el que el aceite comprende una composición de aceite de soja: nanopartículas que comprende 1.6 g de aceite de soja, 1.6 g de Tween-80, 13.8 g de solución salina al 0.9% con 0.05% de albúmina, 2.125 g de tampón de fosfato de gelatina y 0.875 g de solución de toxina botulínica

(B) tratamiento en el que el aceite comprende una composición de aceite 1349: nanopartículas que comprende 1.6 g de aceite 1349, 1.6 g de Tween-80, 13.8 g de solución salina al 0.9% con albúmina al 0.05%, 2.125 g de tampón de fosfato de gelatina y 0.875 g de toxina botulínica.

Cada tratamiento se microfluidizó a 22.000 PSI para crear nanopartículas y luego combinarse con un volumen igual de pemulen antes de la aplicación en ratones.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=8). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se froto sobre la piel hasta que ya no era visible.

11 días después del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se diseccionó el músculo gastrocnemio de la pierna tratada y se conservó en isopentano enfriado. El tejido se almacenó a -80 grados centígrados hasta que se tiñó para detectar la presencia de acetilcolinesterasa. Las terminales nerviosas que se tiñeron positivamente para la acetilcolinesterasa se contaron para cada muestra de tejido. La tinción positiva indicó que el botulinum tenía un efecto farmacológico en las terminales nerviosas.

Los resultados demostraron que el número de terminales nerviosas contadas para el tratamiento B (36) fue 29% mayor que el tratamiento A (28). Por lo tanto, en algunas realizaciones, el aceite 1349 es deseable para la penetración transdérmica de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma en comparación con el aceite de soja.

#### Ejemplo 7: Identidad del surfactante en composiciones de nanopartículas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o su componente individual a través de la piel puede controlarse variando el tipo de surfactante utilizado para la formación de la composición de nanopartículas. Se encontró que ciertos surfactantes usados en una nanoemulsión dan como resultado un mayor grado de penetración que otros surfactantes, como lo demuestra el aumento significativo de la acetilcolina esterasa (ACE) teñida por la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón se presentan a continuación.

#### Tratamientos incluidos:

(A) tratamiento en el que el agente surfactante comprende una composición de Tween 80: nanopartículas que comprende 2.4 g de aceite 1349, 2.4 g de Tween-80, 22.68 g de solución salina al 0.9% con 0.05% de albúmina y 0.675 g de tratamiento con solución de toxina botulínica

(B), en el que el agente surfactante comprende una composición de Tween-80 super refinado: nanopartículas que contiene 2.4 g de aceite 1349, 2.4 g de Tween-80 super refinado, 22.68 g de solución salina al 0.9% con albúmina al 0.05% y 0.675 g de solución de toxina botulínica.

Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de pemulen antes de la aplicación en ratones.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=10). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible.

11 días después del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se diseccionó el músculo gastrocnemio de la pierna tratada y se conservó en isopentano enfriado. El tejido se almacenó a -80 grados centígrados hasta que se tiñó para detectar la presencia de acetilcolinesterasa. Las terminales nerviosas que se tiñeron positivamente para la acetilcolinesterasa se contaron para cada muestra de tejido. La tinción positiva indicó que el botulinum tenía un efecto farmacológico en las terminales nerviosas.

Los resultados demostraron que el número de terminales nerviosas contadas para el tratamiento B (22) fue un 29% mayor que el tratamiento A (17). Por lo tanto, en algunas realizaciones, el Super refinado Tween-80 es un surfactante deseable para la penetración transdérmica de una composición de nanopartículas y/o sus componentes individuales en comparación con Tween-80.

#### Ejemplo 8: Identidad de excipiente en composiciones proporcionadas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma a través de la piel puede controlarse variando el tipo de excipiente que se mezcla con una composición de nanopartículas (en otras palabras, un excipiente que es mezclado con una composición de nanopartículas que se formó antes de la mezcla con el excipiente). Se encontró que ciertos excipientes utilizados en combinación con una nanoemulsión dan como resultado un mayor grado de penetración que otros excipientes, como lo demuestra un aumento significativo de la acetilcolina esterasa (ACE) teñida por la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón se presentan a continuación.

#### Tratamientos incluidos:

(A) tratamiento que comprende (i) un excipiente que comprende Pemulen, y (ii) una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica

(B) tratamiento que comprende (i) un excipiente que comprende agua desionizada, aceite mineral, miristato de isopropilo, vaselina blanca, cera emulsionante, EDTA y alcohol cetosteárico), y (ii) una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica.

Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de excipiente antes de la aplicación en los ratones.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=9). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible.

11 días después del tratamiento, los ratones se sacrificaron y el músculo gastrocnemio de la pierna tratada se diseccionó y se conservó en isopentano enfriado. El tejido se almacenó a -80 grados centígrados hasta que se tiñó para detectar la presencia de acetilcolinesterasa. Las terminales nerviosas que se tiñeron positivamente para la acetilcolinesterasa se contaron para cada muestra de tejido. La tinción positiva indicó que el botulinum tenía un efecto farmacológico en las terminales nerviosas.

Los resultados demostraron que el número de terminales nerviosas contadas para el tratamiento B (72) fue 33% mayor que el tratamiento A (54). Por lo tanto, en algunas realizaciones, un excipiente a base de crema (por ejemplo, con EDTA & alcohol cetosteárico) es deseable para la penetración transdérmica de una composición proporcionada y/o un componente individual del mismo en comparación con Pemulen.

Ejemplo 9: Concentración de excipiente en composiciones proporcionadas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o un componente individual de la misma a través de la piel puede controlarse variando la concentración de excipiente que se mezcla con una composición de nanopartículas (en otras palabras, un excipiente que es mezclado con una composición de nanopartículas que se formó antes de la mezcla con el excipiente). Se encontró que ciertas concentraciones de excipientes utilizados en combinación con una nanoemulsión dan como resultado un mayor grado de penetración que otras concentraciones, como lo demuestra un aumento significativo de la acetilcolina esterasa (ACE) teñida por la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón se presentan a continuación.

Los tratamientos incluyeron:

(A) tratamiento que comprende (i) un excipiente que comprende una relación de crema: agua de 3:1, y (ii) una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 25.8 g de 0.9% de solución salina, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica

(B) tratamiento que comprende (i) un excipiente que comprende una relación de crema: agua de 1:1, y (ii) una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica

(C) tratamiento que comprende (i) un excipiente que comprende una relación de crema: agua desionizada de 1:3, y (ii) una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de Tampón de fosfato gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica.

Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de mezcla de crema/agua antes de la aplicación en los ratones.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=9). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible.

11 días después del tratamiento, los ratones se sacrificaron y el músculo gastrocnemio de la pierna tratada se diseccionó y se conservó en isopentano frío. El tejido se almacenó a -80 grados centígrados hasta que se tiñó para detectar la presencia de acetilcolinesterasa. Las terminales nerviosas que se tiñeron positivamente para la acetilcolinesterasa se contaron para cada muestra de tejido. La tinción positiva indicó que el botulinum tenía un efecto farmacológico en las terminales nerviosas.

Los resultados demostraron que el número de terminales nerviosas contadas para el tratamiento C (91) fue 75% mayor que el tratamiento B (52) y 66% mayor que el tratamiento A (55). Así, en algunas realizaciones,

concentraciones más bajas de excipientes dan como resultado un mayor grado de penetración transdérmica de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma en comparación con concentraciones más altas de excipientes.

#### 5 Ejemplo 10: Identidad del conservante en excipientes en composiciones proporcionadas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma a través de la piel puede controlarse variando el tipo de conservante que se mezcla con una composición de nanopartículas (en otras palabras, un conservante que es mezclado con una composición de nanopartículas que se formó antes de la mezcla con el conservante). Se encontró que ciertos conservantes usados en combinación con una nanoemulsión dan como resultado un mayor grado de penetración que otros conservantes, como lo demuestra un aumento significativo de la acetilcolina esterasa (ACE) teñida por la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón se presentan a continuación.

15 Los tratamientos incluyen:

(A) tratamiento que comprende una mezcla de (i) un excipiente que comprende pemulen y no contiene conservantes, y (ii) una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 23.35 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica

(B) tratamiento que comprende una mezcla de (i) un excipiente que comprende pemulen con conservantes añadidos (por ejemplo, alcohol bencílico) y (ii) composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 23.35 g de solución salina, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica

(C) tratamiento que comprende una mezcla de (i) un excipiente que comprende pemulen, con conservantes añadidos (por ejemplo, parabenos), y (ii) una composición de nanopartículas que contiene 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 23.35 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica.

Cada tratamiento se microfluidizó a 22.000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de excipiente de pemulen (como se describe en (i) más arriba) antes de la aplicación en ratones.

35 Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=9). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible.

40 11 días después del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se diseccionó el músculo gastrocnemio de la pierna tratada y se conservó en isopentano enfriado. El tejido se almacenó a -80 grados centígrados hasta que se tiñó para detectar la presencia de acetilcolinesterasa. Las terminales nerviosas que se tiñeron positivamente para la acetilcolinesterasa se contaron para cada muestra de tejido. La tinción positiva indicó que el botulinum tenía un efecto farmacológico en las terminales nerviosas.

45 Los resultados demostraron que el número de terminales nerviosas contadas para el tratamiento C (72) fue un 20% mayor que el tratamiento B (60) y un 4% mayor que el tratamiento A (69). Por lo tanto, en algunas realizaciones, los excipientes con un parabeno como conservante dan como resultado un mayor grado de penetración transdérmica de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma en comparación con los excipientes sin un parabeno como conservante. En algunas realizaciones, los excipientes con un parabeno como conservante dan como resultado un mayor grado de penetración transdérmica de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma en comparación con alcohol bencílico como conservante.

#### 55 Ejemplo 11: Parabenos en composiciones de nanopartículas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma a través de la piel puede mejorarse al incluir un parabeno en la composición de nanopartículas. Se encontró que los parabenos usados en una nanoemulsión dan como resultado un mayor grado de penetración que cuando no se incluyen, como se evidencia por un aumento significativo de la acetilcolina esterasa (ACE) teñida por la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica tipo A en modelos de ratón se presentan a continuación.

60 Tratamientos incluidos:

(A) tratamiento que comprende una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 25.8 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica

5 (B) tratamiento que comprende una composición de nanopartículas que comprende 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80 con parabenos al 0.2%, 25.8 g de solución salina al 0.9% con parabenos al 0.2%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica.

10 Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se mezcló con un volumen igual de pemulen como excipiente antes de la aplicación en los ratones.

15 Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=9). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible.

20 11 días después del tratamiento, los ratones se sacrificaron y el músculo gastrocnemio de la pierna tratada se diseccionó y se conservó en isopentano frío. El tejido se almacenó a -80 grados centígrados hasta que se tiñó para detectar la presencia de acetilcolinesterasa. Las terminales nerviosas que se tiñeron positivamente para la acetilcolinesterasa se contaron para cada muestra de tejido. La tinción positiva indicó que el botulinum tenía un efecto farmacológico en las terminales nerviosas.

25 Los resultados demostraron que el número de terminales nerviosas contadas para el tratamiento B (93) fue 72% mayor que el tratamiento A (54). Así, en algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas que comprenden parabenos dan como resultado un mayor grado de penetración transdérmica de una composición proporcionada y/o un componente individual de la misma en comparación con las composiciones de nanopartículas sin parabenos.

30 Ejemplo 12: Holotoxina botulínica en composiciones de nanopartículas

35 Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de la toxina botulínica en la piel puede mejorarse mediante el uso de la forma de holotoxina de la toxina botulínica (en oposición a la forma complejada de la toxina botulínica) en una composición de nanopartículas. Se encontró que la holotoxina botulínica utilizada en una nanoemulsión da como resultado un mayor grado de penetración de la toxina, como lo demuestra la mejor y más rápida respuesta de penetración de las puntuaciones de abducción de dígitos (DAS) en la aplicación tópica de la piel de las formulaciones de toxina en modelos de ratón. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica en modelos de ratón se presentan a continuación.

40 Los tratamientos incluyen:

(A) tratamiento que comprende composiciones de nanopartículas que comprenden 1.92 g de aceite 1349, 2.88 g de Tween-80, 19.2 g de solución salina al 0.9% con parabenos al 0.2%, 0.81 g de tampón de fosfato de gelatina y 5.19 g de solución compleja de toxina botulínica tipo A ( $2.13 \times 10^{-4}$  nM)

45 (B) tratamiento que comprende composiciones de nanopartículas que comprenden 1.92 g de aceite 1349, 2.88 g de Tween-80, 19.2 g de solución salina al 0.9% con parabenos al 0.2%, 0.81 g de tampón de fosfato de gelatina y 5.19 g de toxina botulínica tipo A solución de holotoxina ( $2.13 \times 10^{-4}$  nM).

50 Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de crema antes de la aplicación en los ratones.

55 Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=8). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible. cada día después del tratamiento durante un período de once días, se observó y registró DAS para la pierna tratada.

60 Los resultados demostraron que la DAS máxima para los ratones tratados con el tratamiento B que contenía holotoxina (DAS = 4) era más de tres veces mayor que el tratamiento A que contenía el complejo de toxina (DAS = 1.5). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las preparaciones de tratamiento que contienen holotoxina de tipo A botulínico son superiores para lograr la penetración transdérmica en comparación con las preparaciones que contienen complejo de tipo A de botulina.

65 Ejemplo 13: Gelatina en composiciones de nanopartículas

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que el grado de penetración de una composición proporcionada y/o componente individual de la misma a través de la piel puede mejorarse utilizando composiciones de nanopartículas elaboradas con gelatina a ciertas concentraciones en lugar de composiciones de nanopartículas elaboradas con albúmina de suero bovino (BSA) y/o composiciones de nanopartículas fabricadas sin proteína adicional en la composición de nanopartículas. Cuando se formuló la toxina botulínica en las composiciones de nanopartículas, se encontró que el uso de gelatina dio lugar a un mayor grado de penetración de la toxina, como lo demuestra un aumento de las puntuaciones de abducción de dígitos (DAS) en la aplicación tópica de las composiciones de nanopartículas que contienen toxinas en modelos de ratón. Los resultados de ejemplo de la aplicación tópica de toxina botulínica en modelos de ratón se presentan a continuación.

Los tratamientos incluyeron:

(A) tratamiento que comprende gelatina al 0.026%: composiciones de nanopartículas que comprenden 2.56 g de aceite 1349, 3.84 g de Tween-80, 25.6 g de solución salina al 0.9% con parabenos al 0.2%, 6.4 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.6 g de solución de holotoxina botulínica tipo A

(B) tratamiento que comprende gelatina al 0.036%: composiciones de nanopartículas que comprenden 2.56 g de aceite 1349, 3.84 g de Tween-80, 25.6 g de solución salina al 0.9% con parabenos al 0.2%, 6.4 g de tampón de fosfato de gelatina (con 1.38 veces la concentración de gelatina en el Tampón en el Tratamiento A) y 1.6 g de solución de holotoxina botulínica tipo A

(C) tratamiento que comprende gelatina al 0.056%: composiciones de nanopartículas que comprenden 2.56 g de aceite 1349, 3.84 g de Tween-80, 25.6 g de solución salina al 0.9% con 0.2% de parabenos, 6.4 g de tampón de fosfato de gelatina (con 2.15 veces la concentración de gelatina en el tampón de tratamiento A) y 1.6 g de solución de holotoxina botulínica tipo A

(D) tratamiento que comprende gelatina al 0.00%: composiciones de nanopartículas que comprenden 2.56 g de aceite 1349, 3.84 g de Tween-80, 25.6 g de solución salina al 0.9% con parabenos al 0.2%, 6.4 g de tampón de fosfato y 1.6 g de solución de holotoxina botulínica tipo A

(E) tratamiento que comprende gelatina al 0.00%: composiciones de nanopartículas que comprenden 2.56 g de aceite 1349, 3.84 g de Tween-80, 25.6 g de solución salina al 0.9% con 0.2% de parabenos y BSA al 0.02%, 6.4 g de tampón de fosfato y 1.6 g de solución de holotoxina botulínica tipo A.

Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de crema antes de la aplicación en los ratones.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=15). Los ratones fueron asignados al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Un tratamiento total Se aplicó un volumen de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no sea visible. Cada día después del tratamiento durante un período de once días, se observó DAS y se registró para la pierna tratada.

Los resultados demostraron que la DAS máxima para los ratones tratados con el tratamiento A que contenía holotoxina (DAS = 3.5) era 52%, 59% y 35% mayor que el tratamiento B, C o d (DAS = 2.3, 2.2 y 2.6), respectivamente. El tratamiento A también fue 4 veces mayor que el tratamiento E (DAS = 3.5 vs. 0.8). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las preparaciones de tratamiento que contienen gelatina al 0.026% son deseables para lograr la penetración transdérmica en comparación con las preparaciones que contienen cantidades más altas de gelatina y/o no gelatina. En algunas realizaciones, las preparaciones de tratamiento que contienen gelatina son deseables para lograr la penetración transdérmica en comparación con las preparaciones que contienen BSA.

#### Ejemplo 14 Composiciones de nanopartículas para el almacenamiento de toxina botulínica

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que la bioactividad de la toxina botulínica puede conservarse almacenándola como parte de una composición de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsión). Se encontró que las nanoemulsiones dieron como resultado la estabilidad, como lo demuestra la conservación de la actividad biológica de la toxina a temperatura refrigerada (2°C a 8°C) durante un largo período de tiempo según lo medido por el método de potencia iv (inyección intravenosa) del ratón. Los resultados de ejemplo se presentan a continuación.

Los tratamientos incluyeron:

(A) composiciones de nanopartículas que comprenden 3.2 g de aceite 1349, 3.2 g de Tween-80, 23.35 g de solución salina al 0.9%, 6.0 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.8 g de solución de toxina botulínica.

Cada tratamiento fue microfluidizado a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego almacenarlas a 2°C a 8°C durante varios meses.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n = 9). Los ratones fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento. Se inyectó un volumen de tratamiento total de 200 µL en la vena de la cola de los ratones. Se observaron ratones durante las siguientes 8 horas y se registró el momento de la muerte.

Los resultados demostraron que, durante un período de 12 meses, la nanoemulsión está activa y no ha perdido ninguna potencia. Así, en algunas realizaciones, el almacenamiento de una nanoemulsión durante 12 meses a 2°C a 8°C mantiene la toxina botulínica estable.

Ejemplo 15: Composiciones de nanopartículas para el almacenamiento congelado de toxina botulínica

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que la bioactividad de la toxina botulínica se puede conservar almacenándola como parte de una composición de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsión) que se puede almacenar en un estado congelado. Se encontró que las nanoemulsiones se podían congelar y aún conservaban las propiedades de bioactividad y penetración transdérmica de las nanoemulsiones no congeladas, como lo demuestra el hecho de mantener puntuaciones DAS sin cambios en aplicaciones cutáneas tópicas después de 1, 2 y 3 ciclos de procesos de congelación/descongelación. Los resultados de ejemplo se presentan a continuación.

Tratamientos incluidos:

Composiciones de nanopartículas (A - D) que comprenden 5.76 g de aceite 1349, 8.64 g de Tween-80 con 0.2% de parabenos, 57.6 g de solución salina al 0.9% con 0.2% de parabenos, 13.5 g de tampón de fosfato de gelatina y 4.5 g de solución de holotoxina tipo A botulínica. Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de crema antes de la aplicación en los ratones.

El tratamiento A no tuvo ciclos de ciclos de congelación/descongelación

El tratamiento B tuvo 1 ciclo de ciclos de congelación/descongelación

El tratamiento C tuvo 2 ciclos de ciclos de congelación/descongelación

El tratamiento D tuvo 3 ciclos de ciclos de congelación/descongelación

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=10). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible. Cada día después del tratamiento durante un período de once días, se observó y registró DAS para la pata tratada.

Los resultados demostraron DAS pico para los ratones tratados con el tratamiento A que contenía holotoxina, sin ciclo de congelación/descongelación (DAS = 4.0), tratamiento B, 1 ciclo de congelación/descongelación (DAS = 4.0), tratamiento C, 2 ciclos de congelación/descongelación (DAS = 3.9) y tratamiento D, 3 ciclos de congelación/descongelación (DAS = 4.0). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las preparaciones de tratamiento después de 0, 1, 2 y 3 ciclos del proceso de congelación/descongelación no afectan las puntuaciones DAS y/o retienen una bioactividad y una penetración transdérmica comparables.

Por otra parte, se encontró que ciertas técnicas de congelación para composiciones de nanopartículas eran más efectivas que otras para preservar la bioactividad de la nanoemulsión, como lo demuestran las puntuaciones DAS medidas de aplicaciones cutáneas tópicas en modelos de ratones entre los tratamientos que se congelaron gradualmente versus los congelados repentinamente. Los resultados de ejemplo se presentan a continuación.

Todos los tratamientos comprendían composiciones de nanopartículas que comprendían 2.56 g de aceite 1349, 3.84 g de Tween-80 con 0.2% de parabenos, 25.6 g de solución salina al 0.9% con 0.2% de parabenos, 6.4 g de tampón de fosfato de gelatina y 1.6 g de solución de. cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas holotoxina tipo A botulínica y luego se combinó con un volumen igual de crema antes de la aplicación en los ratones. El tratamiento A se congeló gradualmente a -70°C; el tratamiento B se congeló repentinamente a -196°C y luego se almacenó a -70°C.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=20). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible. Cada día después del tratamiento durante un período de once días, se observó y registró DAS para la pata tratada.

Los resultados demostraron que la DAS pico para los ratones tratados con el tratamiento A (DAS = 1.6) fue 78% mayor que los ratones tratados con el tratamiento B (DAS = 0.9). Así, en algunas realizaciones, la congelación

gradual de una preparación de nanoemulsión es deseable para preservar la bioactividad de la nanoemulsión en comparación con la congelación repentina del tratamiento.

Ejemplo 16: Sistema de administración de nanoemulsión

Este ejemplo demuestra el descubrimiento de que ciertas composiciones proporcionadas tienen mejores capacidades de penetración en el tejido que otras. La Tabla 22 presenta una formulación de nanoemulsión de ejemplo que tiene excelentes capacidades de penetración de tejido. Los componentes en la formulación de nanoemulsión presentados en la Tabla 22 se han normalizado por peso (g) y porcentaje (%).

Tabla 22: Formulación de nanoemulsión

Componente	Peso (gramos)	Porcentaje (en peso)
Aceite 1349	3.2	3.19
Tween-80	4.8	4.79
Metilparabeno	0.2	0.2
Propilparabeno	0.2	0.2
Cloruro de sodio (a)	0.63	0.63
Fosfato de sodio dibásico	0.04	0.04
Gelatina	0.02	0.02
Toxina (b)	0.0	0.0
Aceite mineral	0.63	0.63
Miristato de isopropilo	0.62	0.62
Petrolato blanco	0.25	0.25
Cera emulsionante	1.87	1.87
Agua purificada(c)	87.76	87.57
Total	100.22	100.00

Ejemplo 17: Método de DAS subcutáneo para evaluar la potencia de un agente de quimiodenervación tópico

El presente ejemplo presenta el descubrimiento de un método para probar la potencia de una composición proporcionada (por ejemplo, formulación tópica botulínica) inyectando la composición en tejido subcutáneo (s.c.) de una extremidad de roedor y midiendo el grado de parálisis de la extremidad utilizando una puntuación de abducción digital observada (DAS).

La evaluación de la potencia biológica de un agente de quimiodenervación tópico presenta desafíos únicos. La presente divulgación abarca métodos en los que pueden medirse dosis muy pequeñas (por ejemplo, menos de 1 unidad LD50) de muestra de toxina botulínica mediante el método sc del ratón con una curva estándar. Según el mejor conocimiento de los inventores, este método es el método más sensible disponible hasta la fecha para medir la potencia de la toxina in vivo y en muestras de matriz sin solución (por ejemplo, toxina en formulaciones de nanoemulsión/loción). Este método es útil para determinar la potencia de la toxina, optimizar las formulaciones de las composiciones proporcionadas y evaluar la estabilidad de las composiciones proporcionadas en diversos contextos, que incluyen, entre otros, soluciones, emulsiones y cremas.

Todos los tratamientos comprendían holotoxina botulínica tipo A diluida con solución salina al 0.9% que contenía 20% de tampón de fosfato de gelatina. Tratamiento A = 0.100 U/dosis, tratamiento B = 0.170 U/dosis, tratamiento C = 0.290 U/dosis, tratamiento D = 0.500 U/dosis y tratamiento E = 0.850 U/dosis.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=8). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina. Se inyectó un volumen de tratamiento total de 50 µL en el tejido sc de la extremidad posterior del ratón para generar una respuesta DAS. Cada día después del tratamiento durante un período de cuatro días, se observó y registró DAS para la pata tratada.

Los resultados demostraron que la DAS pico para los ratones tratados con tratamientos que contienen holotoxina. Se generó una curva de dosis/respuesta a partir de las inyecciones. Tratamientos A (DAS = 0.63), tratamiento B (DAS = 0.63), tratamiento C (DAS = 2.13), tratamiento D (DAS = 3.75) y tratamiento E (DAS = 4.0). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las inyecciones de sc pueden ser útiles para determinar la potencia de la toxina en diversas formulaciones, como soluciones, emulsiones y cremas.

Ejemplo 18: Método DAS tópico para evaluar la potencia de un agente de quimiodenervación tópico

El presente ejemplo presenta el descubrimiento de un método para probar la potencia de una preparación botulínica tópica aplicando la preparación sobre la piel de una extremidad de ratón y midiendo el grado de parálisis de la extremidad utilizando una puntuación de abducción digital observada (DAS).

La evaluación de la potencia biológica de un agente de quimiodenervación tópica presenta desafíos únicos. La presente divulgación proporciona métodos para medir la penetración de moléculas de toxina botulínica en la piel. Se aplicó una cantidad medida de muestra del sistema de administración de nanoemulsión a la piel del ratón (por ejemplo, la piel que cubre el músculo de la pantorrilla del ratón) y los valores de DAS se midieron durante un período de hasta 2 semanas. Los valores DAS de las extremidades de los ratones reflejan el efecto de las moléculas de toxina penetradas en la piel, lo que demuestra la efectividad del sistema de administración tópica. Este método es útil para determinar la potencia de la toxina, optimizar las formulaciones de las composiciones proporcionadas y evaluar la estabilidad de las composiciones proporcionadas en diversos contextos, que incluyen, entre otros, soluciones, emulsiones y cremas.

Todos los tratamientos comprendieron 6.4 g de aceite 1349, 9.6 g de Tween-80 con 0.2% de parabenos, 64.0 g de solución salina al 0.9% con 0.2% de parabenos, 17.24 g de tampón de fosfato de gelatina y 2.76 g de holotoxina tipo A botulínica. Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se combinó con un volumen igual de crema antes de la aplicación en los ratones. El tratamiento A se almacenó a +5°C; el tratamiento B se almacenó a -20°C; el tratamiento C se almacenó a -80°C; y el tratamiento D se almacenó a -80°C con 1 ciclo de congelación/descongelación.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=10). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Los ratones se anestesiaron utilizando ketamina y xilazina. Se afeitó el músculo de la pantorrilla derecha. Se aplicó un volumen de tratamiento total de 50 µl a la piel de la pantorrilla afeitada y se frotó sobre la piel hasta que ya no era visible. Cada día después del tratamiento durante un período de once días, se observó y registró DAS para la pata tratada.

Los resultados demostraron un pico de DAS para los ratones tratados con holotoxinas que se almacenaron durante 5 meses como sigue: tratamiento A, almacenado a +5°C (DAS = 3.9), tratamiento B, almacenado a -20°C (DAS = 3.8), tratamiento C, almacenado a -80°C (DAS = 4.0) y tratamiento D, almacenado a -80°C con 1 ciclo de congelación/descongelación (DAS = 4.0). Por lo tanto, en algunas realizaciones, después de almacenar durante 5 meses a +5°C, -20°C, -80°C y -80°C con 1 ciclo de congelación/descongelación, no hubo cambios en el efecto DAS desde el día 0 (en otras palabras, todas las preparaciones de tratamiento conservan la bioactividad y la capacidad de penetración transdérmica).

Ejemplo 19: Método de tiempo hasta la muerte intravenoso para evaluar la potencia de un agente tópico de quimiodenervación

El presente ejemplo demuestra el descubrimiento de que la potencia de una composición proporcionada (por ejemplo, la preparación botulínica tópica) se puede probar inyectando la composición en la vena de un roedor y midiendo el tiempo promedio y/o la mediana hasta la muerte.

La evaluación de la potencia biológica de un agente de quimiodenervación tópica presenta desafíos únicos. La presente divulgación proporciona métodos para medir la potencia de la toxina mediante inyección IV (intravenosa) en la vena de la cola del ratón y TTD (tiempo hasta la muerte) de los animales. De acuerdo con estos métodos, se establece una curva estándar de referencia de toxina con una serie de niveles de dosis. La potencia de la muestra se calcula a partir de la curva estándar con TTD del grupo de muestra. Estos métodos son útiles en la fermentación de toxinas, purificación y desarrollo de procesos, pruebas de estabilidad y pruebas de potencia de liberación.

Una gráfica lineal de la curva de respuesta a la dosis entre TTD (minutos) y Log (dosis) o Ln (dosis) puede producir una regresión lineal para una buena determinación de la potencia. En algunas realizaciones, tanto Log (TTD) como Log (dosis) y Ln (TTD) y Ln (dosis) producen una mejor regresión lineal (es decir, mejor R<sup>2</sup>) en comparación con un no Log/Ln (TTD) y (dosis).

Todos los tratamientos comprendieron holotoxina botulínica tipo A diluida con solución salina al 0.9% que contenía 20% de tampón de fosfato de gelatina. Tratamiento A = 40 U/dosis, tratamiento B = 151 U/dosis, tratamiento C = 452 U/dosis, tratamiento D = 1395 U/dosis, tratamiento E = 4147 U/dosis, tratamiento F = 12441 U/dosis y tratamiento G = 37700 U/dosis.

Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=5). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Se inyectó un volumen de tratamiento total de 200 µL en la vena de la cola de cada ratón para medir el momento de la muerte. Cada ratón se observó durante 4 horas después de la inyección.

Los resultados demostraron que la curva estándar de Log tenía una regresión lineal R<sup>2</sup> correlación de 0.9696 y la curva estándar de Ln tenía una correlación de regresión de lineal de 0.9778 mientras que la curva estándar no Log/Ln tenía una correlación de regresión lineal inferior de 0.3574. Usando la regresión lineal Log o Ln, se puede trazar una curva de respuesta de dosis para determinar la potencia de una muestra y que este método es superior a una curva de dosis-respuesta transformada no logarítmicamente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, este método

puede ser muy útil en fermentación de toxinas, purificación y desarrollo de procesos, pruebas de estabilidad y pruebas de potencia de liberación.

Ejemplo 20: Método LD50 intraperitoneal para evaluar la potencia de un agente tensoactivo de la quimioterapia

5 El presente ejemplo demuestra el descubrimiento de que la potencia de una composición proporcionada (por ejemplo, la preparación botulínica tópica) se puede probar inyectando la composición en el peritoneo de un ratón y midiendo el tiempo promedio o medio que toma el 50% de los animales tratados hasta morir.

10 La evaluación de la potencia biológica de un agente de quimiodenervación tópico presenta desafíos únicos. La presente divulgación proporciona métodos para evaluar la potencia mediante la medición de la inyección IP (intraperitoneal), por ejemplo, directamente (es decir, sin un estándar de referencia). De acuerdo con estos métodos, una serie de muestras de toxinas a diferentes diluciones con una potencia desconocida se inyectan por vía intraperitoneal a ratones y se registra el número total de ratones muertos y vivos durante un período de 72 horas. Un gráfico de % de muerte y diluciones puede producir la potencia, unidad LD50, de la muestra. El 1 LD50 es la dosis letal (de toxina) que causó la muerte del 50% de los animales en 72 horas. Para reducir la gran variabilidad de la gráfica regular de % de muerte frente a log (diluciones), el método Reed y Muench se puede usar para obtener un valor LD50 más consistente y preciso.

20 Todos los tratamientos comprendieron 6.4 g de aceite 1349, 9.6 g de Tween-80 con 0.2% de parabenos, 64.0 g de solución salina al 0.9% con 0.2% de parabenos, 17.24 g de tampón de fosfato de gelatina y 2.76 g de solución de holotoxina tipo A botulínica. Cada tratamiento se microfluidizó a 22,000 PSI para crear nanopartículas y luego se mezcló con un volumen igual de excipiente en crema antes de la aplicación en ratones. El tratamiento se diluyó a partir de su concentración original en cinco concentraciones (Tratamientos A - E) para realizar el estudio: El tratamiento A tuvo un factor de dilución de 1:7.5; el tratamiento B tuvo un factor de dilución 1:10.0; el tratamiento C tuvo un factor de dilución 1:13.5; el tratamiento D tuvo un factor de dilución de 1:18.0; y el tratamiento E tuvo un factor de dilución de 1:24.3.

30 Se emplearon ratones (18 - 24 gramos) para cada grupo de tratamiento (n=8). Los ratones se asignaron al azar a cada grupo de tratamiento. Se inyectó un volumen de tratamiento total de 200 µL en el intraperitoneal de cada ratón. Cada ratón se observó durante 3 días después de la inyección para registrar la muerte y la supervivencia de los cinco grupos de tratamiento.

35 Los resultados se calcularon para determinar la potencia del tratamiento original. La potencia nominal del tratamiento fue de 8000 U/mL; y después de calcular la potencia a partir de los datos experimentales utilizando el método de Reed y Muench IP, la potencia real llegó a ser 7828 U/mL. En conclusión, el método de Reed y Muench IP puede generar una medición de potencia precisa incluso en ausencia de un estándar de referencia.

40 Ejemplo 21: Estudio clínico para evaluar el efecto de la formulación de nanoemulsión vacía ("Composición H") en el sudor axilar

Resumen del diseño del estudio

45 El propósito del estudio fue determinar si la Emulsión H es biológicamente activa para reducir la sudoración. Se seleccionaron sujetos que creían que sudaban excesivamente y que mostraban sudoración excesiva mediante la medición gravimétrica del sudor. Algunos sujetos recibieron tratamiento con la formulación potencialmente biológicamente activa y otros recibieron tratamiento con un placebo, es decir, agua. Ni el sujeto ni el investigador sabían qué tratamiento estaba recibiendo el sujeto.

50 Dos semanas después de un solo tratamiento, los sujetos fueron reevaluados mediante la medición gravimétrica del sudor para determinar el grado de reducción del sudor. Se realizó una comparación de la producción de sudor posterior al tratamiento entre los grupos de tratamiento para determinar el grado de reducción del sudor por la formulación potencialmente biológicamente activa.

55 Criterios de inclusión/exclusión del sujeto del estudio

El estudio utilizó los siguientes criterios para inscribir a los sujetos:

Criterios de inclusión

- 60
- capaces de comprender y dar su consentimiento informado por escrito
  - edades de 18 a 70 años
  - diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria de moderada a severa
  - puntuación de escala de severidad de la enfermedad de Hiperhidrosis de  $\geq 3$  (la escala HDSS se describe a continuación)
- 65

- $\geq 50$  mg de producción de sudor/axila en 5 minutos, medida gravimétricamente
  - voluntad para usar solo desodorantes de venta libre durante el curso del estudio,
  - voluntad de afeitarse las axilas antes de cada visita de estudio,
  - las mujeres deben someterse a una prueba de embarazo de orina negativa y ser no lactantes en la visita inicial al sitio del estudio ("línea de base")
  - los pacientes deben gozar de buena salud general según lo determine el investigador y estar libres de cualquier enfermedad que pueda interferir con las evaluaciones del estudio
- Criterios de exclusión
- diagnóstico de hiperhidrosis secundaria (es decir, hiperhidrosis debida a otra afección médica, como hipertiroidismo, cáncer, tuberculosis, malaria u otra infección)
  - signos de infección en la axila.
  - afección de la piel en la axila que requiere tratamiento médico.
  - aplicación de medicamentos tópicos en el área de tratamiento dentro de los 14 días anteriores al tratamiento
  - 20% de clorhidrato de aluminio, por ejemplo, Drysol®, 2 semanas antes de la línea de base
  - tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) en las 2 semanas anteriores
  - uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la línea de base
  - tratamiento con toxina botulínica en los 9 meses anteriores.
  - antecedentes de cirugía por hiperhidrosis axilar.
  - participar en otro ensayo de fármaco en investigación o recibir cualquier tratamiento(s) de investigación dentro de los 30 días de la línea de Base
  - abuso de alcohol o drogas en los últimos 3 años
  - sujetos hembras que están embarazadas o amamantando a un niño
  - enfermedad psiquiátrica que interfiere con la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado
  - uso de depiladores axilares, por ejemplo, Nair®, Veet®
  - uso de la depilación axilar (cera, láser, electrólisis) dentro de la primera semana de la línea de base
  - negativa o incapacidad para cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo
- Métodos de tratamiento y evaluación

### 30 Visitas clínicas

Antes de programar una visita inicial al sitio de estudio del investigador, se preguntó a los posibles participantes con respecto a su uso de antitranspirantes, medicamentos tópicos o productos depilatorios en la axila. Los sujetos que cumplieron con los criterios de exclusión no fueron programados. Se indicó a los posibles participantes que no usaran dichos productos y que se afeitaran las axilas antes de la visita del estudio de línea de base.

En la visita de estudio de línea de base, antes de participar en cualquier aspecto del estudio, cada sujeto estaba completamente informado, tanto verbalmente como por escrito, de la conducta y las consecuencias del estudio. Cada sujeto firmó el Formulario de consentimiento informado por escrito antes de realizar la evaluación de selección para determinar si el sujeto era potencialmente elegible para el estudio. Se realizó una evaluación de selección verbal y una medición gravimétrica del sudor para determinar si el sujeto cumplía con los Criterios de inclusión pero no cumplía con los Criterios de exclusión.

### 45 La escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis

Se le pidió al sujeto que calificara la gravedad percibida de la enfermedad del sujeto seleccionando la oración que mejor describa el nivel actual en el que la sudoración de las axilas del sujeto interfiere con la vida del sujeto:

- 0 = Mi sudoración de la axila no se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias.
- 1 = Mi sudoración de la axila es notable pero rara vez interfiere con mis actividades diarias.
- 2 = Mi sudoración de la axila es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias.
- 3 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias.
- 4 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.
- 5 = Mi sudoración de la axila es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

### 60 Método de medición gravimétrico del sudor

La producción de sudor del sujeto se mide gravimétricamente mediante el siguiente procedimiento:

• El sujeto se colocó en una habitación con temperatura y humedad relativamente constantes durante al menos 30 minutos.

5 • El sujeto se colocó en posición semi-reclinada con la axila completamente expuesta y el brazo descansando cómodamente por encima de la cabeza.

• La axila del sujeto fue secada suavemente con una almohadilla de gasa de algodón.

10 • El investigador usó un fórceps para colocar un papel de filtro (90 mm de diámetro) en una balanza sensible a 0.1 mg y registró su peso.

15 • El investigador usó un fórceps para colocar el papel de filtro medido en la axila, lo cubrió con plástico y puso cinta en los bordes de la bolsa contra la piel del sujeto con cinta hipoalérgica para formar un sello alrededor de la bolsa de plástico.

• Después de 5 minutos, el investigador retiró suavemente la cinta y el plástico de la axila del sujeto y luego, utilizando un fórceps, inmediatamente colocó el papel de filtro en la balanza para registrar su peso. La balanza se secó y se equilibró a cero.

20 • Esta medida se repitió como se describió anteriormente con la otra axila.

#### Aplicación de tratamiento

25 Si el sujeto era elegible para el tratamiento sobre esta base, el sujeto fue tratado. Para el tratamiento, una de las preparaciones del estudio (0.3 ml/axila) se aplicó tópicamente con un dedo enguantado por el investigador a la piel de la axila del sujeto. La emulsión H contenía 19.2 mg de Labrafac Lipophile WL 1349 y 28.8 mg de polisorbato 80, NF, además del 0.9% de irrigación con cloruro de sodio, USP y tampón de fosfato de gelatina. El diámetro promedio (por ejemplo, tamaño de partícula) de las nanopartículas contenidas en la composición de nanopartículas vacías de Emulsión H fue de aproximadamente 80.1 nm. La preparación se administró en pequeños incrementos para evitar la escorrenría. El líquido se frotó hasta que desapareció.

30 Después del tratamiento, se instruyó al sujeto para que se duchara el día del tratamiento inmediatamente antes de acostarse y, al hacerlo, lavara la axila con agua y jabón. El sujeto recibió instrucciones de no usar ninguno de los siguientes medicamentos:

35 • Productos que contienen toxina botulínica aplicados a la axila durante el estudio.

• Clorhidrato de aluminio tópico, por ejemplo, Drysol® para el curso del estudio.

40 • Tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) para el curso del estudio

• Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la visita de línea base y 2 días antes de la visita al consultorio dos semanas después del tratamiento, cuando se realizaría la medición gravimétrica del sudor.

45 • Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones durante 1 día después del tratamiento.

• Medicamentos tópicos aplicados al área de tratamiento durante 5 días después del tratamiento.

50 • Medicamentos o tratamientos en investigación dentro de los 30 días de la línea de base y durante el curso del estudio.

55 El sujeto estaba programado para una visita de seguimiento al consultorio dos semanas después del tratamiento. En la visita de seguimiento al consultorio, se cuestionó al sujeto su cumplimiento de las instrucciones sobre qué medicamentos no usar entre el tratamiento y la visita de seguimiento de dos semanas al consultorio. Si el sujeto no cumplía con los requisitos, el sujeto era descalificado del estudio. Si el sujeto cumplía con los requisitos, el sujeto era reevaluado utilizando el procedimiento de medición gravimétrica del sudor.

#### Resultados del tratamiento y conclusión

60 El estudio se realizó en múltiples sitios de estudio y se realizó de acuerdo con los estándares de Buena Práctica Clínica. Diez sujetos fueron tratados con Emulsion H. Dos semanas después del tratamiento, cada sujeto fue reevaluado mediante la medición gravimétrica del sudor.

65 En promedio, los sujetos en el grupo de Emulsión H tuvieron una reducción en la producción de sudor de 151 mg dos semanas después del tratamiento, medida por la medición gravimétrica del sudor. En contraste, los sujetos

tratados con placebo tuvieron una reducción de 53 mg en la producción de sudor, medida por la medición gravimétrica del sudor. Por lo tanto, los sujetos tratados con Emulsion H tuvieron una reducción mayor a 286% en la producción de sudor que los sujetos del grupo de control.

5 También se determinó qué porcentaje de los sujetos del estudio que recibieron Emulsión H o placebo experimentaron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles medidos en la visita de línea base. Se encontró que el 60% de los sujetos tratados con Emulsion H tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles en la visita de línea base. Esto contrasta con solo el 29% de los sujetos en el grupo de control que tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea base. Por lo tanto, según esta evaluación, los sujetos tratados con Emulsión H tuvieron un 210% más de efectividad en la reducción de la producción de sudor que los sujetos tratados con placebo.

15 Dados estos datos, se concluye que la Emulsión H es (i) biológicamente activa en la reducción de la producción de sudor, (ii) es una formulación antitranspirante y (iii) se puede usar de manera efectiva para tratar la hiperhidrosis.

Ejemplo 22: Estudio clínico para evaluar el efecto de la composición de nanopartículas de "Emulsión V" en la sudoración axilar

20 Resumen del diseño del estudio

El propósito del estudio fue determinar si Emulsión V es biológicamente activa para reducir la sudoración. Se seleccionaron sujetos que creían que sudaban excesivamente y que mostraban sudoración excesiva mediante la medición gravimétrica del sudor. Algunos sujetos recibieron tratamiento con la formulación potencialmente biológicamente activa y otros recibieron tratamiento con un placebo, es decir, agua. Ni el sujeto ni el investigador sabían qué tratamiento estaba recibiendo el sujeto.

30 Dos semanas después de un solo tratamiento, los sujetos fueron reevaluados mediante la medición gravimétrica del sudor para determinar el grado de reducción del sudor. Se realizó una comparación de la producción de sudor posterior al tratamiento entre los grupos de tratamiento para determinar el grado de reducción del sudor por la formulación potencialmente biológicamente activa.

Criterios de inclusión/exclusión del sujeto del estudio

35 El estudio utilizó los siguientes criterios para inscribir a los sujetos:

Criterios de inclusión

- 40 • capaz de entender y dar consentimiento informado por escrito
- edades entre 18 y 70 años de edad
- diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria moderada a grave
- 45 • puntaje de la escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis de  $\geq 3$  (la escala HDSS se describe a continuación)
- $\geq 50$  mg de producción de sudor/axila en 5 minutos, medida gravimétricamente
- 50 • voluntad a usar solo desodorantes de venta libre durante el curso del estudio
- voluntad a afeitarse las axilas antes de cada visita de estudio
- 55 • los sujetos hembra deben tener una prueba de embarazo de orina negativa y no estar en período de lactancia en la visita inicial al sitio del estudio ("línea de base")
- los pacientes deben gozar de buena salud general según lo determine el investigador y estar libres de cualquier enfermedad que pueda interferir con evaluaciones de estudio

60 Criterios de exclusión

- diagnóstico de hiperhidrosis secundaria (es decir, hiperhidrosis debida a otra afección médica, como hipertiroidismo, cáncer, tuberculosis, malaria u otra infección)
- 65 • signos de infección en la axila.

- aflicción de la piel en la axila que requiere tratamiento médico.
- aplicación de medicamentos tópicos en el área de tratamiento dentro de los 14 días anteriores al tratamiento
- 5 • 20% de clorhidrato de aluminio, por ejemplo, Drysol®, 2 semanas antes de la línea de base
- tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) en las 2 semanas anteriores
- 10 • uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la línea de base
- tratamiento con toxina botulínica en los 9 meses anteriores.
- 15 • antecedentes de cirugía por hiperhidrosis axilar.
- participar en otro ensayo de drogas en investigación o recibir tratamiento(s) en investigación dentro de los 30 días de la línea de base
- 20 • abuso de alcohol o drogas en los últimos 3 años
- sujetos hembra que están embarazadas o amamantando a un niño
- enfermedad psiquiátrica que interfiere con la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado
- 25 • uso de depiladores axilares, por ejemplo, Nair®, Veet®
- uso de la depilación axilar (cera, láser, electrólisis) dentro de la primera semana de la línea de base
- 30 • negativa o incapacidad para cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo

#### Métodos de tratamiento y evaluación

##### Visitas clínicas

- 35 Antes de programar una visita inicial al sitio de estudio del investigador, los posibles participantes se les preguntó lo que respecta a su uso de antitranspirantes, Medicamentos tópicos, o productos depilatorios en la axila. Los sujetos que cumplieron con los criterios de exclusión no fueron programados se indicó a los posibles participantes que no usaran dichos productos y que se afeitaran las axilas antes de la visita del estudio de línea de base.
- 40 En la visita de estudio de línea de base, antes de participar en cualquier aspecto del estudio, cada sujeto estaba completamente informado, tanto verbalmente como por escrito, de la conducta y las consecuencias del estudio. Cada sujeto firmó el Formulario de consentimiento informado por escrito antes de realizar la evaluación de selección para determinar si el sujeto era potencialmente elegible para el estudio. Se realizó una evaluación de selección verbal y una medición gravimétrica del sudor para determinar si el sujeto cumplía con los Criterios de inclusión, pero
- 45 no cumplía con los Criterios de exclusión.

##### La escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis

- 50 Se le pidió al sujeto que calificara la gravedad percibida de la enfermedad seleccionando la oración que mejor describa el nivel actual en el que la sudoración de las axilas del sujeto interfiere con la vida del sujeto:

0 = Mi sudoración de la axila no se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias.

- 55 1 = Mi sudoración de la axila es notable pero rara vez interfiere con mis actividades diarias.

2 = Mi sudoración de la axila es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias.

3 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias.

- 60 4 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

5 = Mi sudoración de la axila es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

##### Método de medición gravimétrica del sudor

- 65 La producción de sudor del sujeto se mide gravimétricamente mediante el siguiente procedimiento:

- El sujeto se colocó en una habitación con temperatura y humedad relativamente constantes durante al menos 30 minutos.
- 5 • El sujeto se colocó en posición semirreclinada con la axila completamente expuesta y el brazo descansando cómodamente por encima de la cabeza.
- La axila del sujeto fue secada suavemente con una almohadilla de gasa de algodón.
- 10 • El investigador usó un fórceps para colocar un papel de filtro (90 mm de diámetro) en una balanza sensible a 0.1 mg y registró su peso.
- El investigador usó un fórceps para colocar el papel de filtro medido en la axila, lo cubrió con plástico y puso cinta en los bordes de la bolsa contra la piel del sujeto con cinta hipoalergénica para formar un sello alrededor de la bolsa de plástico.
- 15 • Después de 5 minutos, el investigador retiró suavemente la cinta y el plástico de la axila del sujeto y luego, utilizando un fórceps, inmediatamente colocó el papel de filtro en la balanza para registrar su peso. La balanza se secó y se equilibró a cero.
- 20 • Esta medida se repitió como se describió anteriormente con la otra axila.

#### Aplicación de tratamiento

- 25 Si el sujeto era elegible para el tratamiento sobre esta base, el sujeto fue tratado. Para el tratamiento, una de las preparaciones del estudio (0.3 ml/axila) se aplicó tópicamente con un dedo enguantado por el investigador a la piel de la axila del sujeto. La emulsión V contenía cera emulsionante, solución amortiguadora de fosfato de gelatina, miristato de isopropilo, lipófilo labrafac, metilparabeno, rango de viscosidad pesada de aceite mineral, polisorbato 80, propilparabeno, agua purificada, inyección de cloruro de sodio y vaselina blanca. Todos los ingredientes son de grado NF o USP. El diámetro promedio (por ejemplo, tamaño de partícula) de las nanopartículas contenidas en la composición de nanopartículas vacías Emulsión V fue de aproximadamente 77.1 nm. La preparación se administró en pequeños incrementos para evitar la escorrenría. El líquido se frotó hasta que desapareció.
- 30
- 35 Después del tratamiento, se instruyó al sujeto para que se duchara el día del tratamiento inmediatamente antes de irse a la cama y, al hacerlo, lavara la axila con agua y jabón. El sujeto recibió instrucciones de no usar ninguno de los siguientes medicamentos:
  - Productos que contienen toxina botulínica aplicados a la axila durante el estudio.
  - 40 • Clorhidrato de aluminio tópico, por ejemplo, Drysol® para el curso del estudio.
  - Tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) para el curso del estudio
  - 45 • Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la visita de línea de base y 2 días antes de la visita al consultorio dos semanas después del tratamiento, cuando se realizaría la medición gravimétrica del sudor.
  - Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones durante 1 día después del tratamiento.
  - 50 • Medicamentos tópicos aplicados al área de tratamiento durante 5 días después del tratamiento.
  - Medicamentos o tratamientos en investigación dentro de los 30 días de la línea de base y durante el curso del estudio.

- 55 El sujeto estaba programado para una visita de seguimiento al consultorio dos semanas después del tratamiento. En la visita de seguimiento al consultorio, se cuestionó al sujeto su cumplimiento de las instrucciones sobre qué medicamentos no usar entre el tratamiento y la visita de seguimiento de dos semanas al consultorio. Si el sujeto no cumplía con los requisitos, el sujeto era descalificado del estudio. Si el sujeto cumplía con los requisitos, el sujeto era reevaluado utilizando el procedimiento de medición gravimétrica del sudor.
- 60

#### Resultados del tratamiento y conclusión

- 65 El estudio se realizó en varios sitios de estudio y se realizó de conformidad con los estándares de Buena Práctica Clínica. Diez sujetos fueron tratados con Emulsión V. Dos semanas después del tratamiento, cada sujeto fue reevaluado mediante la medición gravimétrica del sudor.

5 En promedio, los sujetos en el grupo Emulsión V tuvieron una reducción en la producción de sudor de 151 mg dos semanas después del tratamiento, medida por la medición gravimétrica del sudor. En contraste, los sujetos tratados con placebo tuvieron una reducción de 53 mg en la producción de sudor, medida por la medición gravimétrica del sudor. Por lo tanto, los sujetos tratados con Emulsión V tuvieron una reducción 286% mayor en la producción de sudor que los sujetos del grupo de control.

10 También se determinó qué porcentaje de los sujetos del estudio que recibieron Emulsión V o placebo experimentaron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles medidos en la visita de línea de base. Se encontró que el 60% de los sujetos tratados con Emulsión V tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles en la visita de línea de base. Esto contrasta con solo el 29% de los sujetos en el grupo de control que tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Por lo tanto, Según esta evaluación, los sujetos tratados con Emulsión V tuvieron una efectividad 210% mayor en la reducción de la producción de sudor que los sujetos tratados con placebo.

15 Dados estos datos, se concluye que la Emulsión V es (i) biológicamente activa en la reducción de la producción de sudor, (ii) es una formulación antitranspirante, y (iii) se puede usar de manera efectiva en el tratamiento de la hiperhidrosis.

20 Ejemplo 23: Estudio clínico para evaluar el efecto del polisorbato 80 en la sudoración axilar

Resumen del diseño del estudio

25 El propósito del estudio fue determinar si el polisorbato 80 es biológicamente activo para reducir la sudoración. Se seleccionaron sujetos que creían que sudaban excesivamente y que mostraban sudoración excesiva mediante la medición gravimétrica del sudor. Algunos sujetos recibieron tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa y otros recibieron tratamiento con un placebo, es decir, agua. Ni el sujeto ni el investigador sabían qué tratamiento estaba recibiendo el sujeto.

30 Dos semanas después de un solo tratamiento, los sujetos fueron reevaluados mediante la medición gravimétrica del sudor para determinar el grado de reducción del sudor. Se realizó una comparación de la producción de sudor posterior al tratamiento entre los grupos de tratamiento para determinar el grado de reducción del sudor por la sustancia potencialmente biológicamente activa.

35 Criterios de inclusión/exclusión del sujeto en el estudio

El estudio utilizó los siguientes criterios para inscribir a los sujetos:

Criterios de inclusión

- 40
- capaz de entender y dar consentimiento informado por escrito
  - edades entre 18 y 70 años de edad
  - 45 • diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria moderada a grave
  - puntaje de la escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis de  $\geq 3$  (la escala HDSS se describe a continuación)
  - 50 •  $\geq 50$  mg de producción de sudor/axila en 5 minutos, medida gravimétricamente
  - voluntad a usar solo desodorantes de venta libre durante el curso del estudio
  - voluntad a afeitarse las axilas antes de cada visita de estudio
  - 55 • los sujetos hembra deben tener una prueba de embarazo de orina negativa y no estar en período de lactancia en la visita inicial al sitio del estudio ("línea de base")
  - los pacientes deben gozar de buena salud general según lo determine el investigador y estar libres de cualquier enfermedad que pueda interferir con evaluaciones de estudio
  - 60

Criterios de exclusión

- 65
- diagnóstico de hiperhidrosis secundaria (es decir, hiperhidrosis debida a otra afección médica, como hipertiroidismo, cáncer, tuberculosis, malaria u otra infección)

- signos de infección en la axila.
- aflicción de la piel en la axila que requiere tratamiento médico.
- 5 • aplicación de medicamentos tópicos en el área de tratamiento dentro de los 14 días anteriores al tratamiento
- 20% de clorhidrato de aluminio, por ejemplo, Drysol®, 2 semanas antes de la línea de base
- 10 • tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) en las 2 semanas anteriores
- uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la línea de base
- 15 • tratamiento con toxina botulínica en los 9 meses anteriores.
- antecedentes de cirugía por hiperhidrosis axilar.
- participar en otro ensayo de drogas en investigación o recibir tratamiento(s) en investigación dentro de los 30 días de la línea de base
- 20 • abuso de alcohol o drogas en los últimos 3 años
- sujetos hembra que están embarazadas o amamantando a un niño
- 25 • enfermedad psiquiátrica que interfiere con la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado
- uso de depiladores axilares, por ejemplo, Nair®, Veet®
- uso de la depilación axilar (cera, láser, electrólisis) dentro de la primera semana de la línea de base
- 30 • negativa o incapacidad para cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo

#### Métodos de tratamiento y evaluación

#### 35 Visitas clínicas

Antes de programar una visita inicial al sitio de estudio del investigador, los posibles participantes se les preguntó lo que respecta a su uso de antitranspirantes, Medicamentos tópicos, o productos depilatorios en la axila. Los sujetos que cumplieron con los criterios de exclusión no fueron programados se indicó a los posibles participantes que no usaran dichos productos y que se afeitaran las axilas antes de la visita del estudio de línea de base.

En la visita de estudio de línea de base, antes de participar en cualquier aspecto del estudio, cada sujeto estaba completamente informado, tanto verbalmente como por escrito, de la conducta y las consecuencias del estudio. Cada sujeto firmó el Formulario de consentimiento informado por escrito antes de realizar la evaluación de selección para determinar si el sujeto era potencialmente elegible para el estudio. Se realizó una evaluación de selección verbal y una medición gravimétrica del sudor para determinar si el sujeto cumplía con los criterios de inclusión, pero no cumplía con los criterios de exclusión.

#### 50 La escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis

Se le pidió al sujeto que calificara la gravedad percibida de la enfermedad seleccionando la oración que mejor describa el nivel actual en el que la sudoración de las axilas del sujeto interfiere con la vida del sujeto:

55 0 = Mi sudoración de la axila no se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias.

1 = Mi sudoración de la axila es notable pero rara vez interfiere con mis actividades diarias.

2 = Mi sudoración de la axila es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias.

60 3 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias.

4 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

65 5 = Mi sudoración de la axila es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

#### Método de medición gravimétrica del sudor

La producción de sudor del sujeto se mide gravimétricamente mediante el siguiente procedimiento:

- 5 • El sujeto se colocó en una habitación con temperatura y humedad relativamente constantes durante al menos 30 minutos.
- El sujeto se colocó en posición semirreclinada con la axila completamente expuesta y el brazo descansando cómodamente por encima de la cabeza.
- 10 • La axila del sujeto fue secada suavemente con una almohadilla de gasa de algodón.
- El investigador usó un fórceps para colocar un papel de filtro (90 mm de diámetro) en una balanza sensible a 0.1 mg y registró su peso.
- 15 • El investigador usó un fórceps para colocar el papel de filtro medido en la axila, lo cubrió con plástico y puso cinta en los bordes de la bolsa contra la piel del sujeto con cinta hipoalergénica para formar un sello alrededor de la bolsa de plástico.
- 20 • Después de 5 minutos, el investigador retiró suavemente la cinta y el plástico de la axila del sujeto y luego, utilizando un fórceps, inmediatamente colocó el papel de filtro en la balanza para registrar su peso. La balanza se secó y se equilibró a cero.
- Esta medida se repitió como se describió anteriormente con la otra axila.

#### 25 Aplicación de tratamiento

Si el sujeto era elegible para el tratamiento sobre esta base, el sujeto fue tratado. Para el tratamiento, una de las preparaciones del estudio (0.3 ml/axila) se aplicó tópicamente con un dedo enguantado por el investigador a la piel de la axila del sujeto. La preparación se administró en pequeños incrementos para evitar la escorrenría. El líquido se frotó hasta que desapareció. A cada sujeto que se seleccionó para recibir un tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa se le aplicaron 14.34 mg de polisorbato 80 a cada axila

Después del tratamiento, se instruyó al sujeto para que se duchara el día del tratamiento inmediatamente antes de irse a la cama y, al hacerlo, lavara la axila con agua y jabón. El sujeto recibió instrucciones de no usar ninguno de los siguientes medicamentos:

- Productos que contienen toxina botulínica aplicados a la axila durante el estudio.
- Clorhidrato de aluminio tópico, por ejemplo, Drysol® para el curso del estudio.
- 40 • Tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) para el curso del estudio
- Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la visita de línea de base y 2 días antes de la visita al consultorio dos semanas después del tratamiento, cuando se realizaría la medición gravimétrica del sudor.
- 45 • Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones durante 1 día después del tratamiento.
- Medicamentos tópicos aplicados al área de tratamiento durante 5 días después del tratamiento.
- 50 • Medicamentos o tratamientos en investigación dentro de los 30 días de la línea de base y durante el curso del estudio.

El sujeto fue programado para una visita de seguimiento al consultorio dos semanas después del tratamiento. en la visita de seguimiento al consultorio, se cuestionó al sujeto su cumplimiento de las instrucciones sobre qué medicamentos no usar entre el tratamiento y la visita de seguimiento de dos semanas al consultorio. Si el sujeto no cumplía con los requisitos, el sujeto era descalificado del estudio. Si el sujeto cumplía con los requisitos, el sujeto era reevaluado utilizando el procedimiento de medición gravimétrica del sudor.

#### 60 Resultados y conclusiones del tratamiento

El estudio se realizó en varios sitios de estudio y se realizó de conformidad con los estándares de buena práctica clínica. Diez sujetos fueron tratados con Polisorbato 80. Dos semanas después del tratamiento, cada sujeto fue reevaluado mediante la medición gravimétrica del sudor.

65

5 En promedio, los sujetos en el grupo Polisorbato 80 tuvieron una reducción en la producción de sudor de 159 mg dos semanas después del tratamiento, medida por la medición gravimétrica del sudor. En contraste, los sujetos tratados con placebo tuvieron una reducción de 53 mg en la producción de sudor, medida por la medición gravimétrica del sudor. Por lo tanto, los sujetos tratados con Polisorbato 80 tuvieron una reducción del 300% mayor en la producción de sudor que los sujetos del grupo de control.

10 También se determinó qué porcentaje de los sujetos del estudio que recibieron Polisorbato 80 o placebo experimentaron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles medidos en la visita de línea de base. Se encontró que el 80% de los sujetos tratados con polisorbato 80 tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles en la visita de línea de base. Esto contrasta con solo el 29% de los sujetos en el grupo de control que tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Por lo tanto, según esta evaluación, los sujetos tratados con Polisorbato 80 tuvieron una efectividad 280% mayor en la reducción de la producción de sudor que los sujetos tratados con placebo.

15 Teniendo en cuenta estos datos, se concluye que el polisorbato 80 es (i) biológicamente activo en la reducción de la producción de sudor, (ii) es una sustancia antitranspirante y (iii) se puede usar de manera efectiva para tratar la hiperhidrosis.

20 Ejemplo 24: Estudio clínico para evaluar el efecto de Labrafac Lipophile WL 1349 sobre la sudoración axilar

#### Resumen del diseño del estudio

25 El propósito del estudio fue determinar si Labrafac Lipophile WL 1349 es biológicamente activo para reducir la sudoración. Se seleccionaron sujetos que creían que sudaban excesivamente y que mostraban sudoración excesiva mediante la medición gravimétrica del sudor. Algunos sujetos recibieron tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa y otros recibieron tratamiento con un placebo, es decir, agua. Ni el sujeto ni el investigador sabían qué tratamiento estaba recibiendo el sujeto.

30 Dos semanas después de un solo tratamiento, los sujetos fueron reevaluados mediante la medición gravimétrica del sudor para determinar el grado de reducción del sudor. Se realizó una comparación de la producción de sudor posterior al tratamiento entre los grupos de tratamiento para determinar el grado de reducción del sudor por la sustancia potencialmente biológicamente activa.

35 Criterios de inclusión/exclusión del sujeto en el estudio

Se utilizaron los siguientes criterios para inscribir al sujeto:

#### Criterios de inclusión

- 40
- capaz de entender y dar consentimiento informado por escrito
  - edades entre 18 y 70 años de edad
  - 45 • diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria moderada a grave
  - puntaje de la Escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis de  $\geq 3$  (la escala HDSS se describe a continuación)
  - 50 •  $\geq 50$  mg de producción de sudor/axila en 5 minutos, medida gravimétricamente
  - voluntad a usar solo desodorantes de venta libre durante el curso del estudio
  - voluntad a afeitarse las axilas antes de cada visita de estudio
  - 55 • los sujetos hembra deben tener una prueba de embarazo de orina negativa y no estar en período de lactancia en la visita inicial al sitio del estudio ("línea de base")
  - los pacientes deben gozar de buena salud general según lo determine el investigador y estar libres de cualquier enfermedad que pueda interferir con evaluaciones de estudio
  - 60

#### Criterios de exclusión

- 65
- diagnóstico de hiperhidrosis secundaria (es decir, hiperhidrosis debida a otra afección médica, como hipertiroidismo, cáncer, tuberculosis, malaria u otra infección)

- signos de infección en la axila.
- aflicción de la piel en la axila que requiere tratamiento médico.
- 5 • aplicación de medicamentos tópicos en el área de tratamiento dentro de los 14 días anteriores al tratamiento
- 20% de clorhidrato de aluminio, por ejemplo, Drysol®, 2 semanas antes de la línea de base
- 10 • tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) en las 2 semanas anteriores
- uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la línea de base
- 15 • tratamiento con toxina botulínica en los 9 meses anteriores.
- antecedentes de cirugía por hiperhidrosis axilar.
- participar en otro ensayo de drogas en investigación o recibir tratamiento(s) en investigación dentro de los 30 días de la línea de base
- 20 • abuso de alcohol o drogas en los últimos 3 años
- sujetos hembra que están embarazadas o amamantando a un niño
- 25 • enfermedad psiquiátrica que interfiere con la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado
- uso de depiladores axilares, por ejemplo, Nair®, Veet®
- uso de la depilación axilar (cera, láser, electrólisis) dentro de la primera semana de la línea de base
- 30 • negativa o incapacidad para cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo

#### Métodos de tratamiento y evaluación

#### 35 Visitas clínicas

Antes de programar una visita inicial al sitio de estudio del investigador, se consultó a los posibles participantes con respecto a su uso de antitranspirantes, medicamentos tópicos o productos depilatorios en la axila. Los sujetos que cumplieron con los criterios de exclusión no fueron programados. Se indicó a los posibles participantes que no usaran dichos productos y que se afeitaran las axilas antes de la visita de estudio de línea de base.

En la visita de estudio de línea de base, antes de participar en cualquier aspecto del estudio, cada sujeto estaba completamente informado, tanto verbalmente como por escrito, de la conducta y las consecuencias del estudio. Cada sujeto firmó el Formulario de consentimiento informado por escrito antes de realizar la evaluación de selección para determinar si el sujeto era potencialmente elegible para el estudio. Se realizó una evaluación de selección verbal y una medición gravimétrica del sudor para determinar si el sujeto cumplía con los Criterios de inclusión, pero no cumplía con los Criterios de exclusión.

#### 50 La escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis

Se le pidió al sujeto que calificara la gravedad percibida de la enfermedad seleccionando la oración que mejor describa el nivel actual en el que la sudoración de las axilas del sujeto interfiere con la vida del sujeto:

- 55 0 = Mi sudoración de la axila no se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias.
- 1 = Mi sudoración de la axila es notable pero rara vez interfiere con mis actividades diarias.
- 2 = Mi sudoración de la axila es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias.
- 60 3 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias.
- 4 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.
- 65 5 = Mi sudoración de la axila es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

#### Método de medición gravimétrica del sudor

La producción de sudor del sujeto se mide gravimétricamente mediante el siguiente procedimiento:

- 5 • El sujeto se colocó en una habitación con temperatura y humedad relativamente constantes durante al menos 30 minutos.
- El sujeto se colocó en posición semirreclinada con la axila completamente expuesta y el brazo descansando cómodamente por encima de la cabeza.
- 10 • La axila del sujeto fue secada suavemente con una almohadilla de gasa de algodón.
- El investigador usó un fórceps para colocar un papel de filtro (90 mm de diámetro) en una balanza sensible a 0.1 mg y registró su peso.
- 15 • El investigador usó un fórceps para colocar el papel de filtro medido en la axila, lo cubrió con plástico y puso cinta en los bordes de la bolsa contra la piel del sujeto con cinta hipoalergénica para formar un sello alrededor de la bolsa de plástico.
- 20 • Después de 5 minutos, el investigador retiró suavemente la cinta y el plástico de la axila del sujeto y luego, utilizando un fórceps, inmediatamente colocó el papel de filtro en la balanza para registrar su peso. La balanza se secó y se equilibró a cero.
- Esta medida se repitió como se describió anteriormente con la otra axila.

#### 25 Aplicación de tratamiento

Si el sujeto era elegible para el tratamiento sobre esta base, el sujeto fue tratado. Para el tratamiento, una de las preparaciones del estudio (0.3 ml/axila) se aplicó tópicamente con un dedo enguantado por el investigador a la piel de la axila del sujeto. La preparación se administró en pequeños incrementos para evitar la escorrenría. El líquido se frotó hasta que desapareció. Cada sujeto que fue seleccionado para recibir un tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa tenía 9.57 mg de Labrafac Lipophile WL 1349 aplicado a cada axila.

Después del tratamiento, se instruyó al sujeto para que se duchara el día del tratamiento inmediatamente antes de acostarse y, al hacerlo, lavara la axila con agua y jabón. El sujeto recibió instrucciones de no usar ninguno de los siguientes medicamentos:

- Productos que contienen toxina botulínica aplicados a la axila durante el estudio.
- Clorhidrato de aluminio tópico, por ejemplo, Drysol® para el curso del estudio.
- 40 • Tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) para el curso del estudio
- Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la visita de línea de base y 2 días antes de la visita al consultorio dos semanas después del tratamiento, cuando se realizaría la medición gravimétrica del sudor.
- 45 • Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones durante 1 día después del tratamiento.
- Medicamentos tópicos aplicados al área de tratamiento durante 5 días después del tratamiento.
- 50 • Medicamentos o tratamientos en investigación dentro de los 30 días de la línea de base y durante el curso del estudio.

El sujeto fue programado para una visita de seguimiento al consultorio dos semanas después del tratamiento. En la visita de seguimiento al consultorio, se cuestionó al sujeto su cumplimiento de las instrucciones sobre qué medicamentos no usar entre el tratamiento y la visita de seguimiento de dos semanas al consultorio. Si el sujeto no cumplía con los requisitos, el sujeto era descalificado del estudio. Si el sujeto cumplía con los requisitos, el sujeto era reevaluado utilizando el procedimiento de medición gravimétrica del sudor.

#### 60 Resultados del tratamiento y conclusión

El estudio se realizó en varios sitios de estudio y se realizó de conformidad con los estándares de buena práctica clínica. Diez sujetos fueron tratados con Labrafac Lipophile WL 1349. Dos semanas después del tratamiento, cada sujeto fue reevaluado mediante la medición gravimétrica del sudor.

65

5 En promedio, los sujetos en el grupo Labrafac Lipophile WL 1349 tuvieron una reducción en la producción de sudor de 165 mg dos semanas después del tratamiento, medida por la medición gravimétrica del sudor. En contraste, los sujetos tratados con placebo tuvieron una reducción de 53 mg en la producción de sudor, medida por la medición gravimétrica del sudor. Por lo tanto, los sujetos tratados con Labrafac Lipophile WL 1349 tuvieron una reducción del 313% mayor en la producción de sudor que los sujetos del grupo de control.

10 También se determinó qué porcentaje de los sujetos del estudio que recibieron Labrafac Lipophile WL 1349 o placebo experimentaron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles medidos en la visita de línea de base. Se encontró que el 80% de los sujetos tratados con Labrafac Lipophile WL 1349 tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Esto contrasta con solo el 29% de los sujetos en el grupo de control que tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Por lo tanto, mediante esta evaluación, los sujetos tratados con Labrafac Lipophile WL 1349 tuvieron una efectividad del 280% mayor en la reducción de la producción de sudor que los sujetos tratados con placebo.

15 Dados estos datos, se concluye que Labrafac Lipophile WL 1349 es (i) biológicamente activo en la reducción de la producción de sudor, (ii) es una sustancia antitranspirante y (iii) se puede usar de manera efectiva en el tratamiento de la hiperhidrosis.

20 Ejemplo 25: Estudio clínico para evaluar el efecto del miristato de isopropilo en la sudoración axilar

Resumen del diseño del estudio

25 El objetivo del estudio fue determinar si el miristato de isopropilo es biológicamente activo en la reducción de la sudoración. Se seleccionaron sujetos que creían que sudaban excesivamente y que mostraban sudoración excesiva mediante la medición gravimétrica del sudor. Algunos sujetos recibieron tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa y otros recibieron tratamiento con un placebo, es decir, agua. Ni el sujeto ni el investigador sabían qué tratamiento estaba recibiendo el sujeto.

30 Dos semanas después de un solo tratamiento, los sujetos fueron reevaluados mediante la medición gravimétrica del sudor para determinar el grado de reducción del sudor. Se realizó una comparación de la producción de sudor posterior al tratamiento entre los grupos de tratamiento para determinar el grado de reducción del sudor por la sustancia potencialmente biológicamente activa.

35 Criterios de inclusión/exclusión del sujeto del estudio

Se utilizaron los siguientes criterios para inscribir a los sujetos:

Criterios de inclusión

- 40
- capaz de entender y dar consentimiento informado por escrito
  - edades entre 18 y 70 años de edad
  - 45 • diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria moderada a grave
  - puntaje de la Escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis de  $\geq 3$  (la escala HDSS se describe a continuación)
  - 50 •  $\geq 50$  mg de producción de sudor/axila en 5 minutos, medida gravimétricamente
  - voluntad a usar solo desodorantes de venta libre durante el curso del estudio
  - voluntad a afeitarse las axilas antes de cada visita de estudio
  - 55 • los sujetos hembra deben tener una prueba de embarazo de orina negativa y no estar en período de lactancia en la visita inicial al sitio del estudio ("línea de base")
  - los pacientes deben gozar de buena salud general según lo determine el investigador y estar libres de cualquier enfermedad que pueda interferir con evaluaciones de estudio
  - 60

Criterios de exclusión

- 65
- diagnóstico de hiperhidrosis secundaria (es decir, hiperhidrosis debida a otra afección médica, como hipertiroidismo, cáncer, tuberculosis, malaria u otra infección)

- signos de infección en la axila.
- aflicción de la piel en la axila que requiere tratamiento médico.
- 5 • aplicación de medicamentos tópicos en el área de tratamiento dentro de los 14 días anteriores al tratamiento
- 20% de clorhidrato de aluminio, por ejemplo, Drysol®, 2 semanas antes de la línea de base
- 10 • tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) en las 2 semanas anteriores
- uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la línea de base
- 15 • tratamiento con toxina botulínica en los 9 meses anteriores.
- antecedentes de cirugía por hiperhidrosis axilar.
- participar en otro ensayo de drogas en investigación o recibir tratamiento(s) en investigación dentro de los 30 días de la línea de base
- 20 • abuso de alcohol o drogas en los últimos 3 años
- sujetos hembra que están embarazadas o amamantando a un niño
- 25 • enfermedad psiquiátrica que interfiere con la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado
- uso de depiladores axilares, por ejemplo, Nair®, Veet®
- uso de la depilación axilar (cera, láser, electrólisis) dentro de la primera semana de la línea de base
- 30 • negativa o incapacidad para cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo

#### Métodos de tratamiento y evaluación

#### 35 Visitas clínicas

Antes de programar una visita inicial al sitio de estudio del investigador, se consultó a los posibles participantes con respecto a su uso de antitranspirantes, medicamentos tópicos o productos depilatorios en la axila. Los sujetos que cumplieron con los criterios de exclusión no fueron programados. Se indicó a los posibles participantes que no usaran dichos productos y que se afeitaran las axilas antes de la visita de estudio de línea de base.

En la visita de estudio de línea de base, antes de participar en cualquier aspecto del estudio, cada sujeto estaba completamente informado, tanto verbalmente como por escrito, de la conducta y las consecuencias del estudio. Cada sujeto firmó el Formulario de consentimiento informado por escrito antes de realizar la evaluación de selección para determinar si el sujeto era potencialmente elegible para el estudio. Se realizó una evaluación de selección verbal y una medición gravimétrica del sudor para determinar si el sujeto cumplía con los Criterios de inclusión, pero no cumplía con los Criterios de exclusión.

#### 50 La escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis

Se le pidió al sujeto que calificara la gravedad percibida de la enfermedad seleccionando la oración que mejor describa el nivel actual en el que la sudoración de las axilas del sujeto interfiere con la vida del sujeto:

- 55 0 = Mi sudoración de la axila no se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias.
- 1 = Mi sudoración de la axila es notable pero rara vez interfiere con mis actividades diarias.
- 2 = Mi sudoración de la axila es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias.
- 60 3 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias.
- 4 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.
- 65 5 = Mi sudoración de la axila es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

#### Método de medición gravimétrica del sudor

La producción de sudor del sujeto se mide gravimétricamente mediante el siguiente procedimiento:

- 5 • El sujeto se colocó en una habitación con temperatura y humedad relativamente constantes durante al menos 30 minutos.
- El sujeto se colocó en posición semirreclinada con la axila completamente expuesta y el brazo descansando cómodamente por encima de la cabeza.
- 10 • La axila del sujeto fue secada suavemente con una almohadilla de gasa de algodón.
- El investigador usó un fórceps para colocar un papel de filtro (90 mm de diámetro) en una balanza sensible a 0.1 mg y registró su peso.
- 15 • El investigador usó un fórceps para colocar el papel de filtro medido en la axila, lo cubrió con plástico y puso cinta en los bordes de la bolsa contra la piel del sujeto con cinta hipoalergénica para formar un sello alrededor de la bolsa de plástico.
- 20 • Después de 5 minutos, el investigador retiró suavemente la cinta y el plástico de la axila del sujeto y luego, utilizando un fórceps, inmediatamente colocó el papel de filtro en la balanza para registrar su peso. La balanza se secó y se equilibró a cero.
- Esta medida se repitió como se describió anteriormente con la otra axila.

#### 25 Aplicación de tratamiento

Si el sujeto era elegible para el tratamiento sobre esta base, el sujeto fue tratado. Para el tratamiento, una de las preparaciones del estudio (0,3 ml/axila) se aplicó tópicamente con un dedo enguantado por el investigador a la piel de la axila del sujeto. La preparación se administró en pequeños incrementos para evitar la escorrenría. El líquido se frotó hasta que desapareció. A cada sujeto que se seleccionó para recibir un tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa se le aplicaron 1.89 mg de miristato de isopropilo en cada axila.

Después del tratamiento, se instruyó al sujeto para que se duchara el día del tratamiento inmediatamente antes de acostarse y, al hacerlo, lavara la axila con agua y jabón. El sujeto recibió instrucciones de no usar ninguno de los siguientes medicamentos:

- Productos que contienen toxina botulínica aplicados a la axila durante el estudio.
- Clorhidrato de aluminio tópico, por ejemplo, Drysol® para el curso del estudio.
- 40 • Tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) para el curso del estudio
- Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la visita de línea de base y 2 días antes de la visita al consultorio dos semanas después del tratamiento, cuando se realizaría la medición gravimétrica del sudor.
- 45 • Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones durante 1 día después del tratamiento.
- Medicamentos tópicos aplicados al área de tratamiento durante 5 días después del tratamiento.
- 50 • Medicamentos o tratamientos en investigación dentro de los 30 días de la línea de base y durante el curso del estudio.

El sujeto fue programado para una visita de seguimiento al consultorio dos semanas después del tratamiento. En la visita de seguimiento al consultorio, se cuestionó al sujeto su cumplimiento de las instrucciones sobre qué medicamentos no usar entre el tratamiento y la visita de seguimiento de dos semanas al consultorio. Si el sujeto no cumplía con los requisitos, el sujeto era descalificado del estudio. Si el sujeto cumplía con los requisitos, el sujeto era reevaluado utilizando el procedimiento de medición gravimétrica del sudor.

#### 60 Resultados y conclusiones del tratamiento

El estudio se realizó en varios sitios de estudio y se realizó de conformidad con los estándares de buenas prácticas clínicas. Diez sujetos fueron tratados con miristato de isopropilo. Dos semanas después del tratamiento, cada sujeto fue reevaluado mediante la medición gravimétrica del sudor.

65

5 En promedio, los sujetos en el grupo de miristato de isopropilo tuvieron una reducción en la producción de sudor de 103 mg dos semanas después del tratamiento, medida por la medición gravimétrica del sudor. En contraste, los sujetos tratados con placebo tuvieron una reducción de 53 mg en la producción de sudor, medida por la medición gravimétrica del sudor. Por lo tanto, los sujetos tratados con miristato de isopropilo tuvieron una reducción del 195% mayor en la producción de sudor que los sujetos del grupo de control.

10 También se determinó qué porcentaje de los sujetos del estudio que recibieron tanto miristato de isopropilo como placebo experimentaron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles medidos en la visita de línea de base. Se encontró que el 55% de los sujetos tratados con miristato de isopropilo tenían al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Esto contrasta con solo el 29% de los sujetos en el grupo de control que tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Por lo tanto, según esta evaluación, los sujetos tratados con miristato de isopropilo tuvieron una efectividad 191% mayor en la reducción de la producción de sudor que los sujetos tratados con placebo.

15 Dados estos datos, se concluye que el miristato de isopropilo (i) es biológicamente activo en la reducción de la producción de sudor, (ii) es una sustancia antitranspirante y (iii) se puede usar de manera efectiva para tratar la hiperhidrosis.

20 Ejemplo 26: Estudio clínico para evaluar el efecto del propilparabeno sobre la sudoración axilar

Resumen del diseño del estudio

25 El propósito del estudio fue determinar si el propilparabeno es biológicamente activo para reducir la sudoración. Se seleccionaron sujetos que creían que sudaban excesivamente y que mostraban sudoración excesiva mediante la medición gravimétrica del sudor. Algunos sujetos recibieron tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa y otros recibieron tratamiento con un placebo, es decir, agua. Ni el sujeto ni el investigador sabían qué tratamiento estaba recibiendo el sujeto.

30 Dos semanas después de un solo tratamiento, los sujetos fueron reevaluados mediante la medición gravimétrica del sudor para determinar el grado de reducción del sudor. Se realizó una comparación de la producción de sudor posterior al tratamiento entre los grupos de tratamiento para determinar el grado de reducción del sudor por la sustancia potencialmente biológicamente activa.

35 Criterios de inclusión/exclusión de sujetos en el estudio

El estudio incluyó sujetos basados en los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- 40
- capaz de entender y dar consentimiento informado por escrito
  - edades entre 18 y 70 años de edad
  - diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria moderada a grave
  - puntaje de la Escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis de  $\geq 3$  (la escala HDSS se describe a continuación)
- 45
- $\geq 50$  mg de producción de sudor/axila en 5 minutos, medida gravimétricamente
  - voluntad de usar solo desodorantes de venta libre durante el curso del estudio
  - voluntad a afeitarse las axilas antes de cada visita de estudio
  - los sujetos hembra deben tener una prueba de embarazo de orina negativa y no estar en período de lactancia en la visita inicial al sitio del estudio ("línea de base")
- 50
- los pacientes deben gozar de buena salud general según lo determine el investigador y estar libres de cualquier enfermedad que pueda interferir con evaluaciones de estudio

Criterios de exclusión

- 55
- diagnóstico de hiperhidrosis secundaria (es decir, hiperhidrosis debida a otra afección médica, como hipertiroidismo, cáncer, tuberculosis, malaria u otra infección)
  - signos de infección en la axila.
  - afección de la piel en la axila que requiere tratamiento médico.
  - aplicación de medicamentos tópicos en el área de tratamiento dentro de los 14 días anteriores al tratamiento
  - 20% de clorhidrato de aluminio, por ejemplo, Drysol®, 2 semanas antes de la línea de base
- 60
- tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) en las 2 semanas anteriores
  - uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la línea de base
  - tratamiento con toxina botulínica en los 9 meses anteriores.
  - antecedentes de cirugía por hiperhidrosis axilar.

- participar en otro ensayo de drogas en investigación o recibir tratamiento(s) en investigación dentro de los 30 días de la línea de base
- abuso de alcohol o drogas en los últimos 3 años
- sujetos hembra que están embarazadas o amamantando a un niño
- 5 • enfermedad psiquiátrica que interfiere con la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado
- uso de depiladores axilares, por ejemplo, Nair®, Veet®
- uso de la depilación axilar (cera, láser, electrólisis) dentro de la primera semana de la línea de base
- negativa o incapacidad para cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo

10 Métodos de tratamiento y evaluación

Visitas clínicas

15 Antes de programar una visita inicial al sitio de estudio del investigador, se consultó a los posibles participantes con respecto a su uso de antitranspirantes, medicamentos tópicos o productos depilatorios en la axila. Los sujetos que cumplieron con los criterios de exclusión no fueron programados. Se indicó a los posibles participantes que no usaran dichos productos y que se afeitaran las axilas antes de la visita de estudio de línea de base.

20 En la visita de estudio de línea de base, antes de participar en cualquier aspecto del estudio, cada sujeto estaba completamente informado, tanto verbalmente como por escrito, de la conducta y las consecuencias del estudio. Cada sujeto firmó el Formulario de consentimiento informado por escrito antes de realizar la evaluación de selección para determinar si el sujeto era potencialmente elegible para el estudio. Se realizó una evaluación de selección verbal y una medición gravimétrica del sudor para determinar si el sujeto cumplía con los Criterios de inclusión, pero no cumplía con los Criterios de exclusión.

25 La escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis

30 Se le pidió al sujeto que calificara la gravedad percibida de la enfermedad seleccionando la oración que mejor describa el nivel actual en el que la sudoración de las axilas del sujeto interfiere con la vida del sujeto:

- 0 = Mi sudoración de la axila no se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias.
- 1 = Mi sudoración de la axila es notable pero rara vez interfiere con mis actividades diarias.
- 2 = Mi sudoración de la axila es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias.
- 3 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias.
- 35 • 4 = Mi sudoración de la axila es apenas tolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.
- 5 = Mi sudoración de la axila es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

Método de medición gravimétrica del sudor

40 La producción de sudor del sujeto se mide gravimétricamente mediante el siguiente procedimiento:

- El sujeto se colocó en una habitación con temperatura y humedad relativamente constantes durante al menos 30 minutos.
- El sujeto se colocó en posición semirreclinada con la axila completamente expuesta y el brazo descansando cómodamente por encima de la cabeza.
- 45 • La axila del sujeto fue secada suavemente con una almohadilla de gasa de algodón.
- El investigador usó un fórceps para colocar un papel de filtro (90 mm de diámetro) en una balanza sensible a 0.1 mg y registró su peso.
- 50 • El investigador usó un fórceps para colocar el papel de filtro medido en la axila, lo cubrió con plástico y puso cinta en los bordes de la bolsa contra la piel del sujeto con cinta hipoalergénica para formar un sello alrededor de la bolsa de plástico.
- Después de 5 minutos, el investigador retiró suavemente la cinta y el plástico de la axila del sujeto y luego, utilizando un fórceps, inmediatamente colocó el papel de filtro en la balanza para registrar su peso. La balanza se secó y se equilibró a cero.
- 55 • Esta medida se repitió como se describió anteriormente con la otra axila.

Aplicación de tratamiento

60 Si el sujeto era elegible para el tratamiento sobre esta base, el sujeto fue tratado. Para el tratamiento, una de las preparaciones del estudio (0.3 ml/axila) se aplicó tópicamente con un dedo enguantado por el investigador a la piel de la axila del sujeto. La preparación se administró en pequeños incrementos para evitar la escorriente. El líquido se frotó hasta que desapareció. Cada sujeto que fue seleccionado para recibir un tratamiento con la sustancia potencialmente biológicamente activa tenía 0.20 mg de Propilparabeno aplicado a cada axila.

Después del tratamiento, se instruyó al sujeto para que se duchara el día del tratamiento inmediatamente antes de acostarse y, al hacerlo, lavara la axila con agua y jabón. El sujeto recibió instrucciones de no usar ninguno de los siguientes medicamentos:

- 5 • Productos que contienen toxina botulínica aplicados a la axila durante el estudio.
- Clorhidrato de aluminio tópico, por ejemplo, Drysol® para el curso del estudio.
- Tratamiento anticolinérgico oral (por ejemplo, Benadryl, Atarax, Chlortrimeton y Robinul) para el curso del estudio
- 10 • Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones en los 2 días anteriores a la visita de línea de base y 2 días antes de la visita al consultorio dos semanas después del tratamiento, cuando se realizaría la medición gravimétrica del sudor.
- 15 • Uso de antitranspirantes, desodorantes, polvos o lociones durante 1 día después del tratamiento.
- Medicamentos tópicos aplicados al área de tratamiento durante 5 días después del tratamiento.
- Medicamentos o tratamientos en investigación dentro de los 30 días de la línea de base y durante el curso del estudio.
- 20

El sujeto fue programado para una visita de seguimiento al consultorio dos semanas después del tratamiento. En la visita de seguimiento al consultorio, se cuestionó al sujeto su cumplimiento de las instrucciones sobre qué medicamentos no usar entre el tratamiento y la visita de seguimiento de dos semanas al consultorio. Si el sujeto no cumplía con los requisitos, el sujeto era descalificado del estudio. Si el sujeto cumplía con los requisitos, el sujeto era reevaluado utilizando el procedimiento de medición gravimétrica del sudor

#### Resultados del tratamiento y conclusión

30 El estudio se realizó en varios sitios de estudio y se realizó de conformidad con los estándares de buena práctica clínica. Diez sujetos fueron tratados con propilparabeno. Dos semanas después del tratamiento, cada sujeto fue reevaluado mediante la medición gravimétrica del sudor.

35 En promedio, los sujetos en el grupo de Propilparabeno tuvieron una reducción en la producción de sudor de 177 mg dos semanas después del tratamiento, medida por la medición gravimétrica del sudor. En contraste, los sujetos tratados con placebo tuvieron una reducción de 53 mg en la producción de sudor, medida por la medición gravimétrica del sudor. Por lo tanto, los sujetos tratados con Propilparabeno tuvieron una reducción del 337% mayor en la producción de sudor que los sujetos del grupo de control.

40 También se determinó qué porcentaje de los sujetos del estudio que recibieron Propilparabeno o placebo experimentaron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor cuando se compararon con los niveles medidos en la visita de línea de base. Se encontró que el 70% de los sujetos tratados con Propilparabeno tuvo al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Esto contrasta con solo el 29% de los sujetos en el grupo de control que tuvieron al menos una reducción del 30% en la producción de sudor en comparación con los niveles en la visita de línea de base. Por lo tanto, Según esta evaluación, los sujetos tratados con Propilparabeno tuvieron una efectividad 245% mayor en la reducción de la producción de sudor que los sujetos tratados con placebo.

50 Teniendo en cuenta estos datos, se concluye que el propilparabeno es (i) biológicamente activo en la reducción de la producción de sudor, (ii) es una sustancia antitranspirante y (iii) se puede usar de manera efectiva en el tratamiento de la hiperhidrosis.

#### Ejemplo de referencia 27: Efectos antiarrugas de la composición de nanopartículas de "Emulsión V"

##### 55 Resumen del diseño del estudio

El propósito del estudio fue determinar si la Emulsión V es biológicamente activa en la reducción de líneas cantales laterales (arrugas de patas de gallo). Se seleccionaron sujetos que demostraron líneas cantales laterales de moderadas a graves en la contracción (es decir, mientras sonreían) según lo evaluó el investigador. Todos los sujetos recibieron tratamiento con la formulación potencialmente biológicamente activa.

65 Después de que el investigador reevaluara un solo tratamiento en la línea de base, el investigador utilizó la puntuación de la Evaluación global del investigador ("IGA") para determinar la gravedad de las patas de gallo del sujeto en las semanas 1, 2, 4, 8 y semana 12, respectivamente. Se realizó una comparación de la gravedad de las arrugas después del tratamiento con la puntuación de la línea de base para determinar el grado de reducción de arrugas por la formulación potencialmente biológicamente activa.

Criterios de inclusión/exclusión del sujeto del estudio

5 El estudio incluyó pacientes adultos, hombres y mujeres a los que se les diagnosticaron arrugas de patas de gallo moderadas a graves en la contracción, según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- 10 • capaces de comprender y dar su consentimiento informado por escrito
- de 30 a 70 años de edad
- arrugas de pata de gallo leves a moderadas (IGA 2-3) en reposo
- patas de gallo moderadas a severas (IGA 3-4) en contracción
- voluntad de abstenerse del uso de rellenos faciales, retinoides, productos botulínicos inyectables, tratamientos con láser o cualquier producto que afecte la remodelación de la piel o que pueda causar una respuesta dérmica activa durante el curso del estudio
- 15 • los sujetos deben tener una buena salud general según lo determine el investigador y estar libre de cualquier enfermedad que pueda interferir con las evaluaciones del estudio o el producto en Investigación

Criterios de inclusión

- 20 • tratamiento con toxina botulínica en los 6 meses anteriores
- historia de cirugía periocular, estiramiento de la frente o procedimientos relacionados
- aumento de tejidos blandos o cualquier procedimiento que afecte a la región cantal lateral en los 12 meses anteriores.
- dermoabrasión o tratamiento con láser en la región periocular en los últimos 6 meses.
- retinoides tópicos con receta médica en los 3 meses anteriores.
- 25 • aplicación de cualquier medicamento tópico de prescripción en el área de tratamiento 14 días antes del tratamiento
- sujetos con tratamiento farmacológico concomitante clínicamente significativo
- presentación o antecedentes de enfermedad neuromuscular, ptosis de párpados, debilidad muscular o parálisis.
- uso de aminoglucósidos sistémicos en la semana anterior a la aplicación del tratamiento
- 30 • participación en otro ensayo de fármaco en investigación o recibiendo algún tratamiento(s) en investigación dentro de los 30 días de la línea de base
- abuso de alcohol o drogas dentro de los últimos 3 años
- sujetos hembras que están embarazadas o amamantando un niño
- enfermedad psiquiátrica que interfiere con la capacidad del sujeto para dar su consentimiento informado
- 35 • rechazo o incapacidad para cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo

Métodos de evaluación y tratamiento

40 Visitas clínicas

45 Antes de participar en cualquier aspecto del estudio, cada sujeto estaba completamente informado, tanto verbalmente como por escrito, de la conducta y las consecuencias del estudio. Cada sujeto firmó el Formulario de consentimiento informado por escrito antes de realizar la evaluación de selección para determinar si el sujeto era potencialmente elegible para el estudio. El investigador registró el puntaje de Evaluación Global del investigador de las patas de gallo, "en reposo" y "en contracción". Antes de programar una visita inicial al sitio del estudio del investigador, se consultó a los posibles participantes con respecto a su uso de medicamentos tópicos o procedimientos cosméticos previos en el área de tratamiento. Los sujetos que cumplieron con los criterios de exclusión no fueron inscritos.

50 El puntaje global de evaluación del investigador

Se le pidió al sujeto que pusiera una cara inexpresiva para la evaluación "en reposo".

55 Se le pidió al sujeto que produjera una sonrisa máxima exagerada para la evaluación "en contracción".

Tabla 23: Puntuación IGA estándar

Puntaje	Grado	Descripción
0	Ausente	Sin arrugas visibles
1	Mínimo	Arrugas muy finas (que son apenas visibles)
2	leves	Arrugas finas (que son poco profundas)
3	moderadas	Arrugas moderadas (que son moderadamente profundas)
4	severas	Arrugas severas (que son muy profundas)

Aplicación de tratamiento

5 Si el sujeto era elegible para el tratamiento sobre esta base, el sujeto era entonces tratado. La Emulsión V contenía cera emulsionante, solución amortiguadora de fosfato de gelatina, miristato de isopropilo, lipófilo labrafac, metilparabeno, rango de viscosidad pesada del aceite mineral, polisorbato 80, propilparabeno, agua purificada, inyección de cloruro de sodio y vaselina blanca. Todos los ingredientes son de grado NF o USP. El diámetro promedio (por ejemplo, tamaño de partícula) de las nanopartículas contenidas en la composición de nanopartículas vacías de Emulsión V fue de aproximadamente 77.1 nm.

10 Para el tratamiento, el sujeto recibió instrucciones de cerrar los ojos, que luego se cubrieron con un papel o tela absorbente. Luego, el investigador clínico aplicó la medicación del estudio con un dedo enguantado de látex a la piel de la región periorbital en la distribución de los músculos responsables de las arrugas de las patas de gallo. La preparación se administró en pequeños incrementos para evitar la escorrenría. El líquido se frotó hasta que desapareció.

15 El sujeto fue programado para visitas de seguimiento en el consultorio 1, 2, 4, 8 y 12 semanas después del tratamiento. En las visitas de seguimiento al consultorio se cuestionó al sujeto su cumplimiento de las instrucciones sobre medicamentos y procedimientos para no utilizar después del tratamiento que pudiera interferir con la evaluación de arrugas. Si el sujeto no cumplía con los requisitos, el sujeto era descalificado del estudio. Si el sujeto cumplía con los requisitos, se volvía a evaluar utilizando el puntaje de la Evaluación Global de los Investigadores.

Resultados y conclusión del tratamiento

25 El estudio se realizó en varios sitios de estudio y se realizó de conformidad con los estándares de Buena Práctica Clínica. 31 sujetos fueron tratados con Emulsión V. Después del tratamiento, cada sujeto fue evaluado nuevamente por el puntaje de la Evaluación Global de los Investigadores en la semana 1, 2, 4, 8 y semana 12.

30 En promedio, los sujetos tratados con Emulsión V tuvieron una reducción en su puntaje de arrugas como se muestra en la tabla a continuación.

Tabla 24: Porcentaje de reducción de arrugas

	Semana 01	Semana 02	Semana 04	Semana 08	Semana 12
En descanso	-10%	-15%	-10%	-14%	-15%
En contracción	-12%	-19%	-18%	-25%	-24%

35 Como se puede ver, los pacientes tratados con Emulsión V experimentaron una mejora de hasta un 15% cuando se evaluaron "en reposo". La mejora fue evidente ya en la Semana 2. Además, los participantes mostraron una mejora aún mayor de hasta el 25% en su evaluación de arrugas "en contracción".

40 Dados estos datos, se concluye que la Emulsión V es (i) biológicamente activa en la reducción de las Líneas Cantales Laterales, (ii) es una formulación antiarrugas y (iii) se puede usar de manera efectiva en el tratamiento de las patas de gallo.

Listado de secuencias

45 <110> Anterios, Inc.

Edelson, Jonathan

Kotila, Timothy

50

Theobald, Klaus

<120> Composiciones de nanopartículas

55 <130> 2007339-0131

<150> US 61/435,780

<151> 2011-01-24

60

<160> 62

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
<211> 20  
5 <212> ARN  
<213> Secuencia artificial  
10 <220>  
<223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
<400> 1  
15 aaacuuguuu uugagggucu 20  
<210> 2  
20 <211> 19  
<212> ARN  
<213> Secuencia artificial  
25 <220>  
<223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
30 <400> 2  
uuuuugaggg ucuugaucu 19  
<210> 3  
35 <211> 20  
<212> ARN  
40 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
45 <400> 3  
uuuugaggg cuugaucugu 20  
50 <210> 4  
<211> 20  
<212> ARN  
55 <213> Secuencia artificial  
<220>  
60 <223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
<400> 4  
uuugaggguc uugaucuguu 20  
65 <210> 5

<211> 20  
<212> ARN  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
10 <223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
<400> 5  
aaggaggcaa acuuguuuuu 20  
15 <210> 6  
<211> 20  
20 <212> ARN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
25 <223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
<400> 6  
30 aacuuguuga gggucuugau 20  
<210> 7  
<211> 20  
35 <212> ARN  
<213> Secuencia artificial  
40 <220>  
<223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
<400> 7  
45 aaacuuguug agggucuugu 20  
<210> 8  
50 <211> 20  
<212> ARN  
<213> Secuencia artificial  
55 <220>  
<223> Oligonucleótido de ARNip sintético  
60 <400> 8  
caaacuuguu gagggucuuu 20  
<210> 9  
65 <211> 20

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético

10 <400> 9  
tccatgacgt tcctgacgtt 20

15 <210> 10  
<211> 20  
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético

25 <400> 10  
tccatgacgt tcctgacgtt 20

30 <210> 11  
<211> 19  
<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial  
<220>

40 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 11  
tccatgacgt tcctgacgt 19

45 <210> 12  
<211> 18

50 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

55 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 12

60 tccatgacgt tcctgacg 18  
<210> 13  
<211> 16

65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial  
<220>  
5 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 13  
10 tctcgcgagt ccctga 16  
<210> 14  
<211> 12  
15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
20 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
<400> 14  
25 catgacgttc ct 12  
<210> 15  
30 <211> 6  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
35 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
40 <400> 15  
gacgtt 6  
<210> 16  
45 <211> 20  
<212> ADN  
50 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
55 <400> 16  
aacgtcagga acgtcatgga 20  
60 <210> 17  
<211> 19  
<212> ADN  
65 <213> Secuencia artificial

<220>  
5 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 17  
cacccaagac agcagaaag 19  
10 <210> 18  
<211> 19  
<212> ADN  
15 <213> Secuencia artificial  
<220>  
20 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 18  
ctccaagac agcagaaag 19  
25 <210> 19  
<211> 19  
<212> ADN  
30 <213> Secuencia artificial  
<220>  
35 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 19  
40 ctccaagac agcagaaag 19  
<210> 20  
<211> 19  
45 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
50 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
<400> 20  
55 cacccaactc tccagaaag 19  
<210> 21  
60 <211> 19  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
65 <220>

<223> Oligonucleótido sintético  
<400> 21  
5 cacccaagac agcagaatg 19  
<210> 22  
10 <211> 19  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
15 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
20 <400> 22  
cacccaagac agcagattg 19  
<210> 23  
25 <211> 6  
<212> ADN  
30 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
35 <400> 23  
ttaggg 6  
40 <210> 24  
<211> 11  
<212> ADN  
45 <213> Secuencia artificial  
<220>  
50 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 24  
gtagggta g 11  
55 <210> 25  
<211> 16  
60 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
65 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 25  
ggttaggtgt aggtt 16  
5  
<210> 26  
<211> 9  
10 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
15 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 26  
20 gtttaggtt 9  
<210> 27  
<211> 9  
25 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
30 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
<400> 27  
35 ttaggtta 9  
<210> 28  
40 <211> 15  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
45 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
50 <400> 28  
gtaggttta aggtt 15  
<210> 29  
55 <211> 15  
<212> ADN  
60 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
65 <400> 29

ggtaggtgta ggggtg 15  
5 <210> 30  
<211> 15  
<212> ADN  
10 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
15 <400> 30  
ggtcgggtgc ggggtg 15  
20 <210> 31  
<211> 15  
<212> ADN  
25 <213> Secuencia artificial  
<220>  
30 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 31  
ggcaggcgca gggcg 15  
35 <210> 32  
<211> 15  
40 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
45 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 32  
50 gttagggta ggggtt 15  
<210> 33  
<211> 16  
55 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
60 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
<400> 33  
65 gataaggat tgggat 16

<210> 34  
<211> 9  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
10 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
<400> 34  
15 gagtatgag 9  
<210> 35  
20 <211> 9  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
25 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
30 <400> 35  
gggtaggg 9  
<210> 36  
35 <211> 11  
<212> ADN  
40 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
45 <400> 36  
gtagggta g 11  
50 <210> 37  
<211> 15  
<212> ADN  
55 <213> Secuencia artificial  
<220>  
60 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 37  
gtaggtgta ggatt 15  
65 <210> 38

<211> 16  
<212> ADN  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
10 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 38  
ggtagtgta ggattt 16  
15 <210> 39  
<211> 16  
20 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
25 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 39  
30 ggttagtgt aggttt 16  
<210> 40  
<211> 16  
35 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
40 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
<400> 40  
45 ggttagtgg aggttt 16  
<210> 41  
50 <211> 16  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
55 <220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
60 <400> 41  
ggttaggtt aggttt 16  
<210> 42  
65 <211> 16

<212> ADN  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
10 <400> 42  
ggttaggta aggta 16  
<210> 43  
15 <211> 15  
<212> ADN  
20 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Oligonucleótido sintético  
25 <400> 43  
gtaggtgta ggggtg 15  
30 <210> 44  
<211> 16  
<212> ADN  
35 <213> Secuencia artificial  
<220>  
40 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 44  
gtagggta gggta 16  
45 <210> 45  
<211> 16  
50 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
55 <223> Oligonucleótido sintético  
<400> 45  
60 ggttggttg ttggtt 16  
<210> 46  
<211> 20  
65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> Oligonucleótido sintético  
 <400> 46  
 10 ccttggttg tgggtggt 20  
 <210> 47  
 <211> 20  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> Oligonucleótido sintético  
 <400> 47  
 25 ggttggttg tgggtggt 20  
 <210> 48  
 30 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Oligonucleótido sintético  
 40 <400> 48  
 tcgtgttt gtcgtttgt cgtt 24  
 <210> 49  
 45 <211> 5  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> péptido sintético  
 55 <400> 49  
 <210> 50  
 <211> 10  
 <212> PRT

**Lys Thr Thr Lys Ser**  
**1 5**

ES 2 720 648 T3

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> péptido sintético  
 <400> 50  
  
 Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu  
 10 1 5 10  
 <210> 51  
 <211> 8  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> péptido sintético  
 <400> 51  
 25  
 Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys  
 1 5  
 <210> 52  
 30 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> péptido sintético  
 40 <400> 52  
  
 Lys Thr Thr Lys  
 1  
 <210> 53  
 45 <211> 12  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> péptido sintético  
 55 <400> 53  
  
 Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser  
 60 1 5 10  
 <210> 54

<211> 15  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> péptido sintético  
 <400> 54

Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu  
 1 5 10 15

15 <210> 55  
 <211> 20  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <223> péptido sintético  
 <400> 55

Trp Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu  
 1 5 10 15

30 Pro Ile Ile Asp  
 <210> 56  
 35 <211> 20  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> péptido sintético  
 45 <400> 56

Cys Thr Ser His Thr Gly Ala Trp Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys  
 1 5 10 15

Thr Thr Lys Ser  
 20

50 <210> 57  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial

ES 2 720 648 T3

<220>

<223> péptido sintético

5 <400> 57

Thr Thr Lys Ser  
1

<210> 58

10

<211> 6

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> péptido sintético

20

<400> 58

Glu Glu Met Gln Arg Arg  
1 5

25 <210> 59

<211> 6

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> péptido sintético

<400> 59

Val Gly Val Ala Pro Gly  
1 5

40

<210> 60

<211> 6

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> péptido sintético

<400> 60

Tyr Tyr Arg Ala Asp Ala  
1 5

55

<210> 61

<211> 3

60

ES 2 720 648 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> péptido sintético

10 <400> 61

Gly His Lys  
1

<210> 62

15 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> péptido sintético

25 <400> 62

Thr Ser Leu Asp Ala Ser Ile Ile Trp Ala Met Met Gln Asn  
1 5 10

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación tópica que comprende: una composición de nanopartículas que comprende una población de partículas, en la que la mayoría de partículas tienen diámetros entre 10 y 300 nanómetros,
- 5 en la que la composición de nanopartículas comprende por lo menos un medio de dispersión acuoso, por lo menos un aceite, y por lo menos un surfactante,
- en la que el aceite es un triglicérido de cadena media,
- 10 en la que el surfactante es un polisorbato, y
- en la que la relación de aceite a surfactante está entre 0.5:1 a 1:1; y,
- 15 en la que la formulación tópica comprende adicionalmente uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste de: cera emulsionante, miristato de isopropilo, aceite mineral, vaselina blanca, gelatina, metilparabeno y propilparabeno para uso en el tratamiento de hiperhidrosis, sudor no deseado, bromhidrosis, cromhidrosis, acné, trastornos que producen sebo en exceso, seborrea, dermatitis seborreica.
- 20 2. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la formulación tópica comprende adicionalmente cera emulsionante, miristato de isopropilo, aceite mineral, vaselina blanca y gelatina.
3. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la formulación tópica no contiene parabenos.
- 25 4. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el triglicérido de cadena media es un ácido que contiene 6-12 átomos de carbono o es aceite 1349.
5. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el polisorbato es polisorbato 80.
- 30 6. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente terapéutico conocido o agente biológicamente activo independientemente activo, opcionalmente en la que el agente terapéutico conocido o agente biológicamente activo independientemente activo es una proteína, un complejo de proteína, un anticuerpo o toxina botulínica.
- 35 7. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 6, en la que el agente terapéutico conocido o agente biológicamente activo independientemente activo es toxina botulínica la toxina botulínica se selecciona del grupo comprende tipo A, tipo Ab, tipo Af, tipo B, tipo Bf, tipo C1, tipo C2, tipo D, tipo E, tipo F, y tipo G.
- 40 8. La formulación tópica para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulación tópica es una formulación farmacéutica o formulación cosmética.
9. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 8, en la que las partículas pueden penetrar la piel sin alterar o cambiar la estructura de la piel o sin el uso de mejoradores de permeación de la piel o abrasivos.
- 45 10. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 7, en la que las partículas pueden penetrar la capa superior de la piel sin el uso de mejoradores de permeación de la piel o abrasivos.
- 50 11. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 10, en la que la capa superior de la piel se caracteriza porque:
- a) la capa superior de la piel es la superficie del estrato córneo;
- 55 b) la capa superior de la piel incluye poros dérmicos; o
- c) la capa superior de la piel incluye glándulas dérmicas.
12. La formulación tópica para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que las nanopartículas tienen un potencial zeta que varía entre -25 mV y +25 mV.
- 60 13. La formulación tópica para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12, en el que el agente terapéutico conocido o agente biológicamente activo independientemente activo permanece estable durante un periodo de tiempo extendido cuando se almacena a 2°C a 8°C.
- 65 14. La formulación tópica para uso como se reivindica en la reivindicación 7, formulada como

(i) un desodorante, un antitranspirante, un protector solar, un champú, o un acondicionador, o

5 (ii) en una crema, un gel, un linimento, una loción, una pomada, un polvo, gotitas, un aceite, una espuma, un pulverizador, un parche, un líquido o loción espesante, o

(iii) como una formulación cosmética seleccionada del grupo que consiste de:

10 suavizantes de piel, loción nutricional tipo emulsiones, lociones de limpieza, cremas limpiadoras, leches para la piel, lociones emolientes, cremas para masaje, cremas emolientes, bases para maquillaje, barras para labios, paquetes faciales, geles faciales, champú, enjuagues, acondicionadores, limpiadores corporales, tónicos para el cabello y jabones.