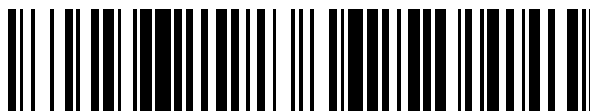


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 664**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2009** **PCT/US2009/048972**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2009** **WO09158687**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2009** **E 09771218 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 2310000**

54 Título: **Entrega dérmica**

30 Prioridad:

26.06.2008 US 76065 P

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

20.05.2020

73 Titular/es:

ANTERIOS, INC. (100.0%)

5 Giralda Farms

Madison, NJ 07940, US

72 Inventor/es:

EDELSON, JONATHAN;

KOTYLA, TIMOTHY y

ZHANG, BOKE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 761 664 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

Entrega dérmica

5 Antecedentes

10 Las afecciones o los trastornos asociados a las glándulas sudoríparas o las glándulas sebáceas pueden provocar una gran infelicidad y debilitamiento psicológico para quienes los padecen y los tratamientos actuales no son muy satisfactorios y con frecuencia tienen efectos secundarios no deseables. Por ejemplo, de acuerdo con los estudios, el acné con frecuencia conduce a una baja autoestima y, a veces, incluso a la depresión o al 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 la hiperhidrosis (sudoración excesiva), la bromhidrosis (olor corporal), la cromhidrosis (sudor coloreado), la psoriasis, la infección dérmica (por ejemplo, la infección por el virus del herpes simple, la infección por el virus del papiloma humano, la infección fúngica, etc.), la caída del cabello, la queratosis actínica, la rosácea y otras afecciones de la piel.

Sumario de la invención

20 La protección buscada para la presente invención es como se define en las reivindicaciones.

25 La presente invención proporciona nanoemulsiones como se reivindican para su uso en métodos de tratamiento de afecciones o trastornos asociados a estructuras dérmicas (por ejemplo, rosácea, glándulas sebáceas, tales como trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, acné)). Específicamente, la presente invención demuestra que composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) pueden entregar agentes activos eficientemente y específicamente a la dermis. Por ejemplo, la presente invención demuestra una entrega dérmica sin los efectos secundarios significativos asociados a la entrega a otras áreas (por ejemplo, a estructuras subdérmicas o extradérmicas y/o a tejidos distintos de la dermis).

30 Por tanto, la presente invención proporciona nanoemulsiones como se reivindican para su uso en métodos de tratamiento de afecciones o trastornos asociados a estructuras dérmicas mediante la aplicación a una superficie de la piel de una composición que contiene una composición de nanopartículas (por ejemplo, una nanoemulsión) que incluye un agente terapéutico útil en el tratamiento de la afección o el trastorno. En general, una composición de nanopartículas se dispone y se construye de manera que se entregue una cantidad de agente terapéutico a las estructuras dérmicas que sea suficiente para tratar la afección o el trastorno. En general, una composición de nanopartículas se dispone y se construye de manera que no induzca efectos clínicos no deseados dentro y/o fuera de la dermis.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona nanoemulsiones como se reivindican para su uso en métodos que comprenden la administración dérmica de una composición de nanopartículas (por ejemplo, una nanoemulsión) que contiene un agente terapéutico sin efectos secundarios clínicamente significativos tales como efectos secundarios sistémicos, daño al tejido nervioso subyacente a la dermis (por ejemplo, parálisis neuronal), efectos no deseados en los músculos (por ejemplo, parálisis muscular), niveles sanguíneos no deseables de agente terapéutico, etc.

45 Por proporcionar un solo ejemplo, la presente invención proporciona nanoemulsiones como se reivindican para su uso en métodos para tratar afecciones asociadas a glándulas cutáneas que utilizan composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) que contienen toxina botulínica. Además, los datos presentados en el presente documento demuestran una entrega eficaz y eficiente de toxina botulínica a la dermis (que alberga las glándulas sebáceas) usando dichas composiciones de nanopartículas. Adicionalmente, los datos presentados en el presente documento demuestran que la entrega de toxina botulínica a la dermis puede conseguirse sin efectos clínicos no deseados asociados a dicha entrega (por ejemplo, uno o más de entre los efectos secundarios sistémicos, el daño al tejido nervioso subyacente [por ejemplo, parálisis neuronal], los efectos no deseado sobre los músculos [por ejemplo, parálisis muscular], los niveles sanguíneos no deseables, etc.).

50 Por tanto, la presente invención también demuestra la utilidad de dichas composiciones de nanopartículas de toxina botulínica en el tratamiento de otros trastornos y afecciones asociados a la dermis o defectos en la misma. Por ejemplo, como se aborda a continuación en el Ejemplo 5, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas de toxina botulínica para su uso en el tratamiento del acné. Por ejemplo, como se aborda a continuación en el Ejemplo 6, la presente invención proporciona el uso de composiciones de nanopartículas de toxina botulínica en el tratamiento de la rosácea.

60 De acuerdo con la presente invención, composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) que contienen uno o más agentes terapéuticos son útiles en diversas aplicaciones cosméticas y médicas. En algunas realizaciones, dichas composiciones de nanopartículas se utilizan para tratar el acné. En algunas realizaciones, dichas composiciones de nanopartículas se usan para tratar trastornos o afecciones asociados a las glándulas sebáceas, tales como trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.). En algunas realizaciones, dichas composiciones de nanopartículas se usan para tratar trastornos o afecciones asociados a cualquier componente de la dermis que esté presente aproximadamente al mismo nivel de profundidad que las

glándulas sebáceas. En algunas realizaciones, dichas composiciones de nanopartículas se usan para tratar la rosácea.

Las composiciones de nanopartículas formuladas y utilizadas de acuerdo con la presente invención consiguen la entrega transdérmica de agentes terapéuticos. Por tanto, dichas composiciones evitan problemas asociados con frecuencia a otros sistemas de entrega, incluyendo la inyección y los sistemas de entrega oral. La toxina botulínica, por ejemplo, se entrega más habitualmente mediante inyección. De hecho, la inyección es actualmente el único método de entrega que está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (USFDA, por sus siglas en inglés). Las técnicas de inyección inadecuadas pueden dañar el tejido y/o entregar agentes terapéuticos (por ejemplo, la toxina botulínica) a ubicaciones no previstas y/o no deseadas. También pueden producirse dolor, hematoma, equimosis y cardenales. Se han realizado esfuerzos para desarrollar sistemas de entrega transdérmica, incluso para la toxina botulínica; sin embargo, estos sistemas normalmente emplean uno o más agentes que rompen la piel, ya sea química o mecánicamente. La presente invención, por el contrario, proporciona el sorprendente hallazgo de que determinadas composiciones de nanopartículas pueden entregar agentes terapéuticos eficiente y apropiadamente, incluyendo la toxina botulínica, a la capa dérmica (por ejemplo, a las regiones de las glándulas sebáceas) de la piel. Por tanto, la presente invención demuestra sorprendentemente que las composiciones de nanopartículas de la invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos o afecciones asociadas a las glándulas sudoríparas o sebáceas y no solo a determinados trastornos o afecciones (por ejemplo, los que pueden ser tolerantes a la entrega menos precisa o menos eficiente). La presente invención también demuestra la entrega eficaz y eficiente de agentes terapéuticamente activos a la dermis y, por tanto, ilustra la utilidad de composiciones de nanopartículas en el tratamiento de trastornos o afecciones de la dermis (por ejemplo, la rosácea).

Los inventores han descubierto que determinadas composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) pueden conseguir la entrega transdérmica de agentes terapéuticos sin cambiar o alterar la estructura de la piel (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los EE.UU. en trámite junto con la presente U.S.S.N. 11/607.436, titulada "NANOEMULSIONES DE TOXINA BOTULÍNICA" presentada el 1 de diciembre de 2006). Por ejemplo, no son necesarios agentes abrasivos o agentes que erosionen o deterioren la capa superficial de la piel para conseguir la entrega transdérmica de toxina botulínica de acuerdo con la presente invención. Por tanto, en muchas realizaciones, la entrega transdérmica de agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) se logra sin irritación significativa de la piel.

En algunas realizaciones, se preparan composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) para su uso de acuerdo con la presente invención mediante la exposición a fuerzas de cizalla elevadas; en algunas realizaciones, se preparan composiciones de nanopartículas mediante microfluidificación; en algunas realizaciones, se preparan composiciones de nanopartículas mediante homogeneización a presión elevada.

De acuerdo con la presente invención, la entrega transdérmica de agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) puede lograrse en cualquiera de una diversidad de formatos. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas que comprende uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) se incorpora dentro de una crema, gel, polvo o loción de manera que el agente o los agentes terapéuticos se administren a un sujeto mediante la aplicación en la piel. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas que comprende uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) se incorpora dentro de una pomada y/o linimento de manera que el agente o agentes terapéuticos se administren a un sujeto mediante la aplicación en la piel. La composición de nanopartículas que comprende uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) se incorpora dentro de una nanoemulsión, de manera que el agente o los agentes terapéuticos se administren a un sujeto mediante la aplicación en la piel. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas se incorpora dentro de un parche transdérmico de manera que un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) se administre a un sujeto desde el parche.

Las composiciones de nanopartículas de la presente invención son emulsiones que contienen una población de partículas que tienen diámetros máximo y mínimo, en las que la diferencia entre los diámetros máximo y mínimo no supera aproximadamente 600 nanómetros (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 de aproximadamente 50 nm.

En algunas realizaciones, las partículas (por ejemplo, partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos) dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros que son inferiores a 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 70 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 50 nm, aproximadamente 40 nm, aproximadamente 30 nm, aproximadamente 20 nm o menos de aproximadamente 20 nm.

En algunas realizaciones, las partículas (por ejemplo, partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos) dentro

- de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 10 y aproximadamente 600 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros dentro del intervalo 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 (por ejemplo, partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos) dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen un tamaño de partícula promedio que está por debajo de 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 intervalo 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 es de aproximadamente 80 nm y aproximadamente 110 nm, aproximadamente 70 nm y aproximadamente 90 nm, aproximadamente 60 nm y aproximadamente 80 nm, aproximadamente 50 nm y aproximadamente 70 nm, aproximadamente 10 nm y aproximadamente 50 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio es de aproximadamente 90 nm y aproximadamente 100 nm.
- En algunas realizaciones, la mayor parte de las partículas (por ejemplo, partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos) dentro de las composiciones de acuerdo con la invención tienen diámetros por debajo de un tamaño especificado o dentro de un intervalo especificado. En algunas realizaciones, la mayor parte superior al 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,6 %, el 99,7 %, el 99,8 %, el 99,9 % o más de las partículas en la composición.
- En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) están sustancialmente libres de partículas (por ejemplo, partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos) que tengan diámetros superiores a aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, las partículas (por ejemplo, partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos) dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 30 nm y aproximadamente 115 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las partículas dentro de la composición tienen diámetros dentro de este intervalo; en algunas realizaciones, dichas composiciones están sustancialmente libres de partículas que tengan diámetros superiores a aproximadamente 115 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 70 nm o de 40 nm a 90 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las partículas dentro de dichas composiciones tienen diámetros dentro de este intervalo; en algunas realizaciones, las composiciones están sustancialmente libres de partículas con diámetros superiores a aproximadamente 70 nm.
- En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen al menos dos poblaciones distintas de partículas. Por ejemplo, en algunas de dichas realizaciones, la mayor parte de las partículas en las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 30 nm y aproximadamente 70 nm, mientras que una segunda población de partículas tiene diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 70 nm y aproximadamente 120 nm. En algunas de dichas realizaciones, la composición no está contaminada con partículas superiores a 120 nm de diámetro.
- En algunas realizaciones, hay al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) presente parcial o completamente dentro de las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones); en algunas realizaciones, se adsorbe al menos un agente terapéutico en la superficie de las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas; en algunas realizaciones, se asocia al menos un agente terapéutico a la superficie de contacto entre las nanopartículas y el medio de dispersión. En algunas realizaciones, se encuentra al menos un agente terapéutico en dos o más de estas ubicaciones dentro de la composición de nanopartículas.
- El agente terapéutico que ha de incorporarse dentro y/o asociarse a las nanopartículas es cualquier agente (por ejemplo, toxina botulínica) que sea útil para tratar trastornos cutáneos a nivel dérmico (por ejemplo, cualquier agente útil para tratar el acné, la rosácea y/o los trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.).
- El agente terapéutico es la toxina botulínica.
- En algunas realizaciones, la toxina botulínica se selecciona entre el grupo que consiste en tipo A, tipo B, tipo C1, tipo C2, tipo D, tipo E, tipo F y tipo G. En algunas realizaciones, la toxina botulínica está presente como una proteína aislada; en algunas realizaciones, la toxina botulínica está presente como parte de un complejo proteínico.

Definiciones

Abrasión: El término "abrasión", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier medio de alteración, ruptura, retirada o destrucción de la capa superior de la piel. En algunas realizaciones, abrasión se refiere a un medio mecánico de alteración, ruptura, retirada o destrucción de la capa superior de la piel. En algunas realizaciones, abrasión se refiere a un medio químico de alteración, ruptura, retirada o destrucción de la capa superior de la piel. Por proporcionar solo unos pocos ejemplos, 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 potenciadores de la permeación tales como los descritos, por ejemplo, por Donovan (véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Patente de los EE.UU. 2004/009180 y 2005/175636; y la Publicación PCT WO 04/06954) y Graham (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. 6.939.852 y la Publicación de Patente de los EE.UU. 2006/093624), etc., provoquen abrasión. Por supuesto, los expertos habituales en la materia apreciarán que un agente particular puede provocar abrasión cuando está presente en una concentración o en asociación con uno o más agentes, pero puede no provocar abrasión en diferentes circunstancias. Por tanto, si un material particular es o no un "agente abrasivo" depende del contexto. Los expertos habituales en la materia 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 muestra alteración, ruptura, retirada o erosión del estrato córneo.

Administración: El término "administración", como se usa en el presente documento para referirse a la entrega de una composición de nanopartículas a un sujeto, no se limita a ninguna vía en particular, sino que se refiere a cualquier vía aceptada como apropiada por la comunidad médica. Por ejemplo, la presente invención contempla vías de entrega o administración que incluyen, pero sin limitación, la transdérmica.

Aminoácido: Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que puede incorporarse en una cadena polipeptídica. 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 convencional" se refiere a cualquiera de los veinte L-aminoácidos convencionales que se encuentran comúnmente en péptidos de origen natural. "Aminoácido no convencional" se refiere a cualquier aminoácido, distinto de los aminoácidos convencionales, independientemente de si se preparan mediante síntesis o se obtienen de una fuente natural. Los aminoácidos, incluyendo los aminoácidos carboxi y/o amino terminales en péptidos, pueden modificarse mediante metilación, amidación, acetilación y/o sustitución con otros grupos químicos que pueden cambiar la semivida circulante del péptido sin afectar negativamente a su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. El término "aminoácido" se usa indistintamente con "resto de aminoácido", y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un resto de aminoácido de un péptido. Será evidente a partir del contexto en el que se usa el término si se refiere a un aminoácido libre o a un resto de un péptido.

Animal: Como se usa en el presente documento, el término "animal" se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a seres humanos, en cualquier fase de desarrollo. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a animales no humanos, en cualquier fase de desarrollo. En determinadas 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 sin limitación, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces y/o gusanos. En algunas realizaciones, un animal puede ser un animal transgénico, un animal modificado genéticamente por ingeniería genética y/o un clon.

Aproximadamente: Como se usa en el presente documento, en general se considera que los términos "aproximadamente" o "alrededor" en referencia a un número incluyen números que se encuentran dentro de un intervalo del 5 %, el 10 %, el 15 % o el 20 % en cualquier dirección (superior o inferior) con respecto al número, a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto (excepto cuando dicho número sea inferior al 0 % o supere el 100 % de un valor posible).

Agente biológicamente activo: Como se usa en el presente documento, la frase "agente biológicamente activo" se refiere a cualquier sustancia que tenga actividad en un sistema y/u organismo biológico. Por ejemplo, una sustancia que, cuando se administra a un organismo, tiene un efecto biológico sobre ese organismo, se considera biológicamente activa. En realizaciones particulares, donde un polipéptido (por ejemplo, toxina botulínica) es biológicamente activo, una porción de ese polipéptido que comparte al menos una actividad biológica del polipéptido completo se denomina normalmente una porción "biológicamente activa".

Composición de nanopartículas de toxina botulínica: La expresión "composición de nanopartículas de toxina botulínica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier composición de nanopartículas en la que al menos una nanopartícula incluye toxina botulínica. La toxina botulínica puede estar presente dentro de la nanopartícula, en la superficie de la nanopartícula y/o dentro de una membrana micelar que define la nanopartícula.

Toxina botulínica: La expresión "toxina botulínica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*. Excepto que se indique lo contrario, la expresión abarca fragmentos

o porciones (por ejemplo, la cadena ligera y/o la cadena pesada) de dicha neurotoxina que conserva la actividad apropiada (por ejemplo, actividad relajante muscular). La frase "toxina botulínica", como se usa en el presente documento, abarca los serotipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F y G; mutantes de los mismos; variantes de los mismos; fragmentos de los mismos; porciones características de los mismos; y/o fusiones de los mismos. La toxina botulínica, como se usa en el presente documento, también abarca tanto un complejo de toxina botulínica (es decir, por ejemplo, los complejos de 300, 600 y 900 kD) así 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 está aislada o sustancialmente aislada, de otras proteínas, incluyendo las proteínas que forman un complejo de toxina botulínica. Una toxina purificada puede tener una pureza superior al 80 %, una pureza superior al 85 %, una pureza superior al 90 %, una pureza superior al 95 %, una pureza superior al 98 % y/o una pureza superior al 99 %. Los expertos habituales en la materia apreciarán que la presente invención no se limita a ninguna fuente particular de toxina botulínica. Por ejemplo, la toxina botulínica para su uso de acuerdo con la presente invención puede aislarse a partir de *Clostridium botulinum*, puede sintetizarse químicamente, puede producirse de forma recombinante (es decir, en una célula hospedadora u organismo distinto de *Clostridium botulinum*), etc.

Formulación cosmética: La expresión "formulación cosmética" se usa en el presente documento para referirse a una composición aplicada por vía tópica que contiene uno o más agentes que tienen propiedades cosméticas. Por proporcionar solo unos pocos ejemplos, una formulación cosmética puede ser un suavizante de la piel, una emulsión de tipo loción nutritiva, 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 envase facial o gel facial, una formulación limpiadora tal como champús, enjuagues, limpiadores corporales, tónicos para el cabello o jabones, y/o una composición dermatológica tal como una loción, una pomada, un gel, una crema, un parche, un desodorante y/o una pulverización.

Crema: El término "crema" se refiere a una composición untable, normalmente formulada para la aplicación en la piel. Las cremas normalmente contienen una matriz a base de aceite y/o ácido graso. Las cremas formuladas de acuerdo con la presente invención pueden contener nanopartículas y pueden ser capaces de conseguir una penetración sustancialmente completa (por ejemplo, de dichas nanopartículas) a través de la piel tras la administración tópica. Una crema de este tipo también podría actuar como vehículo para materiales incorporados (p.ej., por ejemplo, para uno o más agentes terapéuticos).

Medio de dispersión: La expresión "medio de dispersión", como se usa en el presente documento, se refiere a un medio líquido en el que se dispersan partículas (por ejemplo, nanopartículas). En general, una dispersión se forma cuando se combinan al 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 acuoso. Una dispersión de "agua en aceite" es aquella en la que las partículas acuosas se dispersan dentro de un medio de dispersión oleoso. Los expertos habituales en la materia apreciarán que puede formarse una dispersión a partir de dos medios inmiscibles y no se limita estrictamente a combinaciones de medios acuosos y oleosos. Por tanto, la expresión "medio de dispersión" se aplica ampliamente a *cualquier* medio de dispersión a pesar de que es común referirse a categorías "acuosas" y "oleosas".

Encapsulado: El término "encapsulado" (también "encapsulados" o "encapsulación") se usa en el presente documento para significar que la entidad encapsulada está completamente rodeada por otro material. Por proporcionar un solo ejemplo, un agente biológicamente activo (por ejemplo, toxina botulínica) puede encapsularse dentro de una nanopartícula en una emulsión de acuerdo con la invención. Dicha encapsulación puede conseguirse, por ejemplo, durante la formación de una composición de nanopartículas (por ejemplo, una nanoemulsión), por ejemplo, durante la micro fluidificación.

En conjunto con: Como se usa en el presente documento, la frase "entregado en conjunto con" se refiere a la entrega conjunta de dos o más sustancias o agentes. En particular, de acuerdo con la presente invención, la frase se usa en el presente documento en referencia a la entrega de un agente biológicamente activo con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas de acuerdo con la invención. Una sustancia o agente se entrega junto con nanopartículas cuando la sustancia o agente se combina con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas; se encapsula o se rodea completamente de nanopartículas; se embebe dentro de una membrana micelar de nanopartículas; y/o se asocia a la superficie externa de una membrana micelar de nanopartículas. Una sustancia o agente que ha de entregarse junto con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas puede o no unirse covalentemente a las nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas. Una sustancia o agente que ha de entregarse junto con nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas puede o no unirse a las nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas mediante fuerzas de adsorción.

Aislado: Como se usa en el presente documento, el término "aislado" se refiere a una sustancia y/o entidad (1) que se ha separado de al menos algunos de los componentes a los que estaba asociada cuando se produjo inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o en un entorno experimental), y/o (2) que se ha producido, preparado y/o fabricado por la mano del hombre. Las sustancias y/o entidades aisladas pueden separarse de al menos aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 % o más de los otros componentes a los que estaban asociadas inicialmente. En algunas realizaciones, las sustancias y/o

entidades aisladas tienen una pureza de más del 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %.

Microfluidificado: Como se usa en el presente documento, el término "microfluidificado" significa expuesto a fuerzas de cizalla elevadas. En algunas realizaciones, dicha exposición a fuerzas de cizalla elevadas se logra mediante la exposición a presión elevada; en algunas realizaciones, dicha presión elevada está dentro del intervalo de aproximadamente 103,42 MPa (15.000 psi) a aproximadamente 179,26 MPa (26.000 psi). En algunas realizaciones, dicha exposición a fuerzas de cizalla elevadas se logra mediante cavitación. En algunas realizaciones, dicha exposición a fuerzas de cizalla elevadas se logra haciendo pasar una muestra a través de un instrumento tal como, por ejemplo, un Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) u otro dispositivo similar que pueda ser útil para crear una composición de nanopartículas uniforme. En algunas realizaciones, una muestra se microfluidifica a través de la exposición a fuerzas de cizalla elevadas durante un período de tiempo inferior a aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo es inferior a aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2 o aproximadamente 1 minuto o minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo está dentro del intervalo de aproximadamente 1 - aproximadamente 2 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo es de aproximadamente 30 segundos. En algunas realizaciones, una muestra se "microfluidifica" a través de una única exposición a fuerzas de cizalla elevadas; dichas realizaciones se denominan microfluidificación de "pase único".

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 inmiscible, por lo general en gotitas de tamaño más grande que el coloidal" *Medline Plus Online Medical Dictionary*, Merriam Webster (2005). El término "nanoemulsión", como se usa en el presente documento, se refiere a una emulsión en la que al menos algunas de las gotitas (o partículas) tienen diámetros en el intervalo de tamaño nanométrico. Como comprenderán los expertos habituales en la materia, una nanoemulsión se caracteriza por gotitas o partículas mil veces más pequeñas que las gotitas o partículas de microemulsión.

Nanopartículas: Como se usa en el presente documento, el término "nanopartículas" se refiere a cualquier partícula que tenga un diámetro de menos de 1000 nanómetros (nm). En algunas realizaciones, una nanopartícula tiene un diámetro de menos de 300 nm, como se define por la Fundación Nacional de Ciencias de los EE.UU. En algunas realizaciones, una nanopartícula tiene un diámetro de menos de 100 nm como se define por los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. En algunas realizaciones, las nanopartículas son micelas porque comprenden un compartimento 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 una luz).

Composición de nanopartículas: Como se usa en el presente documento, la expresión "composición de nanopartículas" se refiere a cualquier sustancia que contenga al menos una nanopartícula. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas es una colección uniforme de nanopartículas. Las composiciones de nanopartículas pueden ser dispersiones o emulsiones. En general, una dispersión o emulsión se forma cuando se combinan al menos dos materiales inmiscibles. Una dispersión de "aceite en agua" es aquella en la que las partículas oleosas (o hidrófobas o no polares) se dispersan dentro de un medio de dispersión acuoso. 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. Los expertos habituales en la materia apreciarán que puede formarse una dispersión a partir de dos medios inmiscibles y no se limita estrictamente a combinaciones de medios acuosos y oleosos. Por tanto, la expresión "medio de dispersión" se aplica ampliamente a *cualquier* medio de dispersión a pesar de que es común referirse a categorías "acuosas" y "oleosas". Las composiciones de nanopartículas de la presente invención son nanoemulsiones. Las composiciones de nanopartículas pueden ser micelas. En algunas realizaciones particulares, una composición de nanopartículas comprende nanopartículas de entidad anfífila como se describe en la solicitud PCT en trámite junto con la presente número de serie PCT/US07/86018, titulada "Nanopartículas de entidad anfífila" y presentada el 30 de noviembre de 2007. En algunas realizaciones particulares, una composición de nanopartículas comprende una nanoemulsión como se describe en la Solicitud de Patente de los EE.UU. en trámite junto con la presente U.S.S.N. 11/607.436, titulada "NANOEMULSIONES DE TOXINA BOTULÍNICA" presentada el 1 de diciembre de 2006. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas (por ejemplo, una nanoemulsión) es estable. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas incluye uno o más agentes biológicamente activos que han de entregarse junto con las nanopartículas.

No contaminado con: La frase "no contaminado con", cuando se usa en el presente documento para referirse a una composición de nanopartículas, es sinónima de "sustancialmente libre de" y describe una composición de nanopartículas que no contiene más del 50 % del material citado. Por ejemplo, si se dice que una composición de nanopartículas está "sustancialmente libre de" partículas cuyo diámetro está fuera de un intervalo establecido, entonces no más del 50 % de las partículas en esa composición tienen diámetros fuera del intervalo. En algunas realizaciones, no más del 25 % de las partículas están fuera del intervalo. En algunas realizaciones, no más del 20 %, el 19 %, el 18 %, el 17 %, el 16 %, el 15 %, el 14 %, el 13 %, el 12 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 %, el 0,5 % o menos de las partículas tienen diámetros fuera del intervalo establecido.

Ácido nucleico: Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido nucleico", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que se incorpora o puede incorporarse en una cadena oligonucleotídica. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un compuesto y/o sustancia que se incorpora o puede incorporarse en una cadena oligonucleotídica a través de un enlace fosfodiéster. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a restos de ácido nucleico individuales (por ejemplo, nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a una cadena oligonucleotídica que comprende restos de ácido nucleico individuales. Como se usa en el presente documento, los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido" pueden usarse indistintamente. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ARN así como ADN y/o ADNc monocatenario y/o bicatenario. Además, las expresiones "ácido nucleico", "ADN", "ARN" y/o términos similares incluyen análogos de ácido nucleico, por ejemplo, análogos que tienen una cadena principal diferente del fosfodiéster. Por ejemplo, los denominados "ácidos nucleicos peptídicos", que son conocidos en la técnica y tienen enlaces peptídicos en lugar de enlaces fosfodiéster en la cadena principal, se consideran dentro del alcance de la presente invención. La expresión "secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos" incluye todas las secuencias de nucleótidos que son versiones degeneradas entre sí y/o codifican la misma secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos que codifican proteínas y/o ARN pueden incluir intrones. Los ácidos nucleicos pueden purificarse a partir de fuentes naturales, producirse usando sistemas de expresión recombinantes y opcionalmente purificados, sintetizados químicamente, etc. Cuando sea adecuado, 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 cadena principal, etc. Se presenta una secuencia de ácido nucleico en la dirección 5' a 3' a menos que se indique lo contrario. La expresión "segmento de ácido nucleico" se usa en el presente documento para referirse a una secuencia de ácido nucleico que es una porción de una secuencia de ácido nucleico más larga. En muchas realizaciones, un segmento de ácido nucleico comprende al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más restos. 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-desazaadenosina, 7-desazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina); bases modificadas químicamente; bases modificadas biológicamente (por ejemplo, bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororribosa, 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 refiere específicamente a "ácidos nucleicos no modificados", es decir, ácidos nucleicos (por ejemplo, polinucleótidos y restos, incluyendo nucleótidos y/o nucleósidos) que no se han modificado químicamente con el fin de facilitar o conseguir la entrega (por ejemplo, la entrega transdérmica).

Paciente: Como se usa en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a cualquier organismo al que se le pueda administrar una composición de acuerdo con la invención, por ejemplo, para fines experimentales, diagnósticos, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y seres humanos). En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano.

Farmacéuticamente aceptable: La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a agentes que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Premezcla: Como se usa en el presente documento, el término "premezcla" se refiere a cualquier combinación de componentes que se use 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 somete a fuerzas de cizalla elevadas, genera nanopartículas de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, una premezcla contiene dos o más disolventes inmiscibles. En algunas realizaciones, una premezcla contiene componentes que se autoensamblan en nanopartículas. En algunas realizaciones, una premezcla contiene componentes que se autoensamblan en micelas. En algunas realizaciones, una premezcla contiene una o más entidades anfífilas como se describe en la solicitud PCT en trámite junto con la presente número de serie PCT/US07/86018, titulada "Nanopartículas de entidad anfífila" y presentada el 30 de noviembre de 2007. En algunas realizaciones, una premezcla contiene uno o más agentes terapéuticos; en algunas realizaciones, una premezcla contiene al menos otro agente biológicamente activo. En algunas realizaciones, una premezcla se agita, se mezcla y/o se remueve; en algunas realizaciones, una premezcla se agita, se mezcla y/o se remueve antes de ser sometida a una fuerza de cizalla elevada. En algunas realizaciones, una premezcla comprende al menos un componente solubilizado (es decir, al menos un componente que está en solución); en algunas de dichas realizaciones, la premezcla se somete a una fuerza de cizalla elevada después de que se consigue dicha solubilización.

Puro: Como se usa 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 o entidad particular normalmente se considera una preparación pura. En algunas realizaciones, una sustancia y/o

entidad tiene una pureza de al menos el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %.

Refractario: El término "refractario", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sujeto que no responda con una eficacia clínica esperada después de la entrega de un agente biológicamente activo o composición farmacéutica como normalmente observa el personal médico especialista.

Autoadministración: El término "autoadministración", como se usa en el presente documento, se refiere a la situación en la que un sujeto tiene la capacidad de administrarse a sí mismo una composición sin requerir supervisión médica. En algunas realizaciones, la autoadministración puede realizarse fuera de un entorno clínico. Por proporcionar un solo ejemplo, en algunas realizaciones, un sujeto puede administrarse una crema cosmética facial en su propia casa.

Fuerza de cizalla: Como se usa en el presente documento, la expresión "fuerza de cizalla" 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 fuerzas de cizalla elevadas con el fin de producir una composición de nanopartículas uniforme. Puede usarse cualquier método conocido en la técnica para generar fuerzas de cizalla elevadas. En algunas realizaciones, se usa cavitación para generar fuerzas de cizalla elevadas. En algunas realizaciones, se usa homogeneización a presión elevada para generar fuerzas de cizalla elevadas. Como alternativa o adicionalmente, puede administrarse una fuerza de cizalla elevada mediante exposición a presión elevada, por ejemplo, aproximadamente 103,42 MPa (15.000 psi). En algunas realizaciones, dicha presión elevada está dentro del intervalo de aproximadamente 124,11 MPa (18.000 psi) a aproximadamente 179,26 MPa (26.000 psi); en algunas realizaciones, está dentro del intervalo de aproximadamente 137,90 MPa (20.000 psi) a aproximadamente 172,37 MPa (25.000 psi). En algunas realizaciones y para proporcionar solo un ejemplo, se usa un procesador Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) u otro dispositivo similar para generar una fuerza de cizalla elevada. Los procesadores Microfluidizer® proporcionan presión elevada y una velocidad de cizalla elevada resultante mediante la aceleración de una composición a través de microcanales (que normalmente tienen dimensiones del orden de 75 micrómetros) a una velocidad elevada (normalmente en el intervalo de 50 m/s - 300 m/s) para la reducción de tamaño al intervalo de escala nanométrica. Cuando el fluido sale de los microcanales, forma chorros que colisionan con chorros de microcanales opuestos. En los canales, el fluido experimenta una cizalla elevada (hasta 10^7 1/s), que es órdenes de magnitud superior a la de las tecnologías convencionales. Las colisiones de chorro dan como resultado la mezcla a niveles submicrométricos. Por tanto, en dichos dispositivos, una cizalla y/o un impacto elevados pueden conseguir la reducción del tamaño de partícula y la mezcla de múltiples fases. En algunas realizaciones, una muestra se expone a fuerzas de cizalla elevadas durante un período de tiempo inferior a aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo es inferior a 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 período de tiempo está dentro del intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos; en algunas realizaciones, el período de tiempo es inferior a aproximadamente 1 minuto; en algunas realizaciones, el período de tiempo es de aproximadamente 30 segundos. En algunas realizaciones, una muestra se "microfluidifica" a través de una única exposición a fuerzas de cizalla elevadas; dichas realizaciones se denominan en el presente documento microfluidificación de "pase único".

Molécula pequeña: En general, una "molécula pequeña" es una molécula que tiene un tamaño de menos de aproximadamente 5 kilodaltons (kD). En algunas realizaciones, la molécula pequeña es inferior a aproximadamente 4 kD, 3 kD, aproximadamente 2 kD o aproximadamente 1 kD. En algunas realizaciones, la molécula pequeña es inferior a 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 inferior a aproximadamente 2000 g/mol, inferior a aproximadamente 1500 g/mol, inferior a aproximadamente 1000 g/mol, inferior a aproximadamente 800 g/mol o inferior a 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, glucoproteínas, proteoglicanos, etc.

Estable: El término "estable", cuando se aplica a las composiciones de nanopartículas del presente documento, significa que las composiciones mantienen uno o más aspectos de su estructura física (por ejemplo, intervalo de tamaño y/o distribución de partículas) durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas estable es aquella para la que el tamaño de partícula promedio, el tamaño de partícula máximo, el intervalo 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 intervalo designado de tamaños) se mantiene durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, el período de tiempo es de al menos aproximadamente una hora; en algunas realizaciones, el período de tiempo es de 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 período de tiempo está dentro del intervalo de aproximadamente un (1) día a aproximadamente veinticuatro (24) meses, de aproximadamente dos (2)

semanas a aproximadamente doce (12) meses, de aproximadamente dos (2) meses a aproximadamente cinco (5) meses, etc. Por ejemplo, si una composición de nanopartículas se somete a almacenamiento prolongado, cambios de temperatura y/o cambios en el pH, y la mayor parte de las nanopartículas en la composición mantiene un diámetro dentro de un intervalo establecido (por ejemplo, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 120 nm), la composición de nanopartículas es estable. Para algunas de dichas poblaciones, la mayor parte es más de aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,6 %, aproximadamente el 99,7 %, aproximadamente el 99,8 %, aproximadamente el 99,9 % o más. En algunas realizaciones, donde una composición de nanopartículas comprende al menos un agente biológicamente activo, la composición de nanopartículas se considera estable si la concentración de agente biológicamente activo (por ejemplo, toxina botulínica) se mantiene en la composición durante el período de tiempo designado con un conjunto designado de condiciones.

Sustancialmente: Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de presentar la extensión o el grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Un experto habitual en las técnicas biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, llegan a completarse y/o transcurren hasta completarse o consiguen o evitan un resultado absoluto. Por tanto, el término "sustancialmente" se usa en el presente documento para capturar la posible falta de completitud inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

Sustancialmente libre de: Se dice que una composición de nanopartículas está "sustancialmente libre de" partículas cuyo diámetro está fuera de un intervalo establecido cuando no más del 50 % de las partículas en esa composición tienen diámetros fuera del intervalo. En algunas realizaciones, no más del 25 % de las partículas están fuera del intervalo. En algunas realizaciones, no más del 20 %, el 19 %, el 18 %, el 17 %, el 16 %, el 15 %, el 14 %, el 13 %, el 12 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 %, el 0,5 % o menos de las partículas tienen diámetros fuera del intervalo establecido.

Que padece: Un individuo que "padece" una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, una afección asociada a las glándulas sudoríparas o las glándulas sebáceas, tal como acné; hiperhidrosis; bromhidrosis; cromhidrosis; pérdida de cabello; psoriasis; queratosis actínica; infección dérmica; dermatitis eccematosa (por ejemplo, dermatitis atópica, etc.); trastorno que produce sebo en exceso; fenómeno de Raynaud; lupus eritematoso; trastorno por hiperpigmentación; trastorno por hipopigmentación; cáncer de piel; etc.) ha sido diagnosticado o presenta síntomas de la enfermedad, trastorno o afección.

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) o frecuencia. Con fines de claridad, un retraso en la aparición de un síntoma particular se considera una forma de reducir la frecuencia de ese síntoma. Por proporcionar solo unos pocos ejemplos, donde la afección en cuestión es el acné, los síntomas de esa afección se reducen cuando se reduce el tamaño y/o la gravedad de una o más imperfecciones en el área seleccionada, y/o cuando se reduce el número de imperfecciones totales (por ejemplo, en la cara de un sujeto, la espalda, etc.). Cuando la afección en cuestión es la hiperhidrosis, los síntomas se reducen cuando el sujeto produce menos sudor. No se pretende que la presente invención se limite solo a los casos en los que los síntomas se eliminen. La presente invención contempla específicamente el tratamiento de manera que se reduzca uno o más síntomas (y la afección del sujeto por tanto "mejore"), aunque no se eliminen por completo.

Cantidad terapéuticamente eficaz: Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un individuo que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar la enfermedad, trastorno y/o afección. Los expertos habituales en la materia apreciarán que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" no requiere de hecho que se consiga un tratamiento satisfactorio en un individuo particular. Más bien, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser aquella cantidad que proporciona una respuesta farmacológica deseada particular en un número significativo de sujetos cuando se administra o administra a pacientes que necesitan dicho tratamiento. Se entiende específicamente que sujetos particulares pueden, de hecho, ser "refractarios" a una "cantidad terapéuticamente eficaz". Por proporcionar un solo ejemplo, un sujeto refractario puede tener una baja biodisponibilidad de manera que no pueda obtenerse eficacia clínica. En algunas realizaciones, la referencia a una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una referencia a una cantidad medida en uno o más tejidos específicos.

Agente terapéutico: Como se usa en el presente documento, la frase "agente terapéutico" se refiere a cualquier agente que tiene un efecto terapéutico y/o provoca un efecto biológico y/o farmacológico deseado, cuando se administra a un sujeto.

Disolvente tóxico: Como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente tóxico" se refiere a cualquier sustancia que pueda alterar, romper, retirar o destruir el tejido de un animal. Como comprendería un experto habitual en la materia, el tejido de un animal puede incluir células vivas, células muertas, matriz extracelular, uniones celulares, moléculas biológicas, etc. Por proporcionar solo unos pocos ejemplos, los disolventes tóxicos incluyen dimetil

sulfóxido, dimetil acetimida, dimetil formamida, cloroformo, tetrametil formamida, acetona, acetatos y alcanos.

Tratamiento: Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" (también "tratar" o "que trata") se refiere a cualquier administración de un agente biológicamente activo que parcial o completamente alivia, mejora, mitiga, inhibe, retrasa la aparición de, reduce la gravedad de y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección particular. Dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no presenta signos de la enfermedad, trastorno y/o afección pertinente y/o de un sujeto que presente solo signos precoces de la enfermedad, trastorno y/o afección. Como alternativa o adicionalmente, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que presenta uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección pertinente.

Uniforme: El término "uniforme", cuando se usa en el presente documento en referencia a una composición de nanopartículas, se refiere a una composición de nanopartículas en la que las nanopartículas individuales tienen un intervalo específico de tamaños de diámetro de partícula. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición de nanopartículas uniforme es una en la que la diferencia entre el diámetro mínimo y el diámetro máximo no supera 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, partículas que contienen toxina botulínica) dentro de las composiciones de nanopartículas uniformes de acuerdo con la invención tienen diámetros que son inferiores a 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, partículas que contienen uno o más agentes terapéuticos) dentro de las composiciones de nanopartículas uniformes de acuerdo con la invención tienen diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 10 nm y aproximadamente 600 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas uniformes de acuerdo con la invención tienen diámetros dentro del intervalo 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 las composiciones de nanopartículas de acuerdo con la invención tienen un tamaño de partícula promedio que está por debajo de 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 intervalo 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 de aproximadamente 90 nm a aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas uniformes de acuerdo con la invención tienen diámetros por debajo de un tamaño especificado o dentro de un intervalo especificado. En algunas realizaciones, la mayor parte superior al 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,6 %, el 99,7 %, el 99,8 %, el 99,9 % o más de las partículas en la composición. En algunas realizaciones, se consigue una composición de nanopartículas uniforme mediante microfluidificación de una muestra. En algunas realizaciones, se prepara una composición de nanopartículas uniforme mediante exposición a fuerza de cizalla elevada, por ejemplo, mediante microfluidificación.

Efectos secundarios no deseados: Como se usa en el presente documento, la expresión "efectos secundarios no deseados" se refiere a los efectos y/o síntomas asociados a la administración de un agente terapéutico a un paciente que no son el efecto deseado y/o previsto. Los efectos secundarios no deseados de ejemplo incluyen dolor; cardenales; equimosis; hematoma; envenenamiento por botulismo; efectos sistémicos no deseados; niveles sanguíneos no deseables de una sustancia (por ejemplo, el agente terapéutico, un metabolito del agente terapéutico, etc.); daño al tejido nervioso subyacente (por ejemplo, parálisis neuronal); efectos no deseados en 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 nivel microscópico, macroscópico y/o fisiológico; infección; hemorragia; inflamación; cicatrices; pérdida de función; cambios en el flujo sanguíneo local; fiebre; malestar; teratogénesis; hipertensión pulmonar; ictus; cardiopatía; ataque cardíaco; 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; trombosis; priapismo; rhabdomiólisis; convulsiones; somnolencia; aumento del apetito; disminución del apetito; aumento de la libido; disminución de la libido; discinesia tardía; sudoración no axilar; dolor y hemorragia en el sitio de la inyección; faringitis; dolor de cuello; dolor de espalda; prurito; ansiedad; obstrucción

folicular; y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la administración tópica de un agente terapéutico reduce los efectos secundarios no deseados en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la administración no tópica (por ejemplo, inyección, administración oral, etc.) del mismo agente terapéutico.

Breve descripción de los dibujos

La *Figura 1* muestra una realización de una distribución de diámetro de partícula de una nanoemulsión de toxina botulínica microfluidificada.

La *Figura 2* muestra una realización de una distribución de diámetro de partícula de una microemulsión de toxina botulínica homogeneizada.

La *Figura 3* muestra un paciente que intenta una elevación máxima de la frente antes de (Panel A) y dos semanas después (Panel B) de la administración tópica de una composición que comprende una composición de nanopartículas de toxina botulínica.

La *Figura 4a* ilustra un sujeto antes del tratamiento con una nanoemulsión botulínica. Las áreas oscuras de la piel y el sudor demuestran una sudoración profusa en reposo.

La *Figura 4b* ilustra un sujeto dos semanas después del tratamiento con una nanoemulsión botulínica, demostrando una disminución profunda de la sudoración en reposo, como demuestran las áreas puntuales menores de oscurecimiento de la piel.

Descripción de determinadas realizaciones preferidas

La presente invención se refiere al tratamiento de determinados trastornos o afecciones asociados a la capa dérmica de la piel (por ejemplo, afecciones asociadas a las glándulas sebáceas, tales como un trastorno que produce sebo en exceso (por ejemplo, acné) o rosácea) a través de la aplicación transdérmica de composiciones de nanoemulsión que comprenden al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona tratamientos para el acné. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona tratamientos para la rosácea.

Composiciones de nanopartículas

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona nuevas composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) que contienen al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica). La presente invención proporciona nuevos usos para dichas composiciones de nanopartículas. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de composiciones de nanopartículas para el tratamiento de trastornos o afecciones asociados a la capa dérmica de la piel, tales como trastornos de las glándulas dérmicas tales como las glándulas sebáceas (tales como trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, acné)). En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de composiciones de nanopartículas para el tratamiento de la rosácea. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de composiciones de nanopartículas para el tratamiento de trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.).

En general, una composición de nanopartículas es cualquier composición que incluye al menos una nanopartícula. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica). Un agente terapéutico puede estar encapsulado o completamente rodeado por una o más nanopartículas; puede asociarse a la superficie de contacto de las nanopartículas; y/o adsorberse a la superficie externa de una o más nanopartículas. Un agente terapéutico puede o no unirse covalentemente a las nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas; un agente terapéutico puede o no unirse a nanopartículas y/o composiciones de nanopartículas mediante fuerzas de adsorción.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) de acuerdo con la invención son estables. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas de acuerdo con la invención son uniformes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la diferencia entre el diámetro mínimo y el diámetro máximo de las nanopartículas en una composición de nanopartículas no supera 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 menos nm.

En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros que son inferiores a 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.

En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones)

5 tienen diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 10 nm y aproximadamente 600 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del intervalo de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 300 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 200 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 130 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 120 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 115 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 110 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 100 nm o de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 90 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del intervalo de 1 nm a 1000 nm, de 1 nm a 600 nm, de 1 nm a 500 nm, de 1 nm a 400 nm, de 1 nm a 300 nm, de 1 nm a 200 nm, de 1 nm a 150 nm, de 1 nm a 120 nm, de 1 nm a 100 nm, de 1 nm a 75 nm, de 1 nm a 50 nm o de 1 nm a 25 nm. En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas tienen diámetros de 1 nm a 15 nm, de 15 nm a 200 nm, de 25 nm a 200 nm, de 50 nm a 200 nm o de 75 nm a 200 nm.

15 En algunas realizaciones, la distribución total de partículas está comprendida dentro del intervalo especificado de tamaño de diámetro de partícula. En algunas realizaciones, menos del 50 %, el 25 %, el 10 %, el 5 % o el 1 % de la distribución total de partículas está fuera del intervalo especificado de tamaños de diámetro de partícula. En algunas realizaciones, menos del 1 % de la distribución total de partículas está fuera del intervalo especificado de tamaños de diámetro de partícula. En determinadas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre de partículas que tengan un diámetro superior a 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm o 25 nm.

25 En algunas realizaciones, las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen un tamaño de partícula promedio que está por debajo de 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 intervalo 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 de aproximadamente 80 nm y aproximadamente 110 nm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio es de aproximadamente 90 nm y aproximadamente 100 nm.

35 En algunas realizaciones, la mayor parte de las partículas dentro de las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) tienen diámetros por debajo de un tamaño especificado o dentro de un intervalo especificado. En algunas realizaciones, la mayor parte superior al 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,6 %, el 99,7 %, el 99,8 %, el 99,9 % o más de las partículas en la composición.

40 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) están sustancialmente libres de partículas que tengan un diámetro superior a 300 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50 %, de las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas tienen un diámetro superior a 120 nm. En algunas realizaciones, menos del 25 % de las partículas tienen un diámetro superior a 120 nm. En algunas realizaciones, menos del 20 %, el 19 %, el 18 %, el 17 %, el 16 %, el 15 %, el 14 %, el 13 %, el 12 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 %, el 0,5 % o menos de las partículas tienen un diámetro superior a 120 nm. Además, en algunas realizaciones, las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del intervalo de 10 nm y 300 nm.

50 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) están sustancialmente libres de partículas que tengan un diámetro superior a 200 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50 %, de las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas tienen un diámetro superior a 120 nm. En algunas realizaciones, menos del 25 % de las partículas tienen un diámetro superior a 120 nm. En algunas realizaciones, menos del 20 %, el 19 %, el 18 %, el 17 %, el 16 %, el 15 %, el 14 %, el 13 %, el 12 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 %, el 0,5 % o menos de las partículas tienen un diámetro superior a 120 nm. Además, en algunas realizaciones, las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del intervalo de 10 nm y 200 nm.

60 En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones) están sustancialmente libres de partículas que tengan un diámetro superior a 120 nm. Específicamente, en algunas realizaciones, menos del 50 %, de las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas tienen un diámetro superior a 120 nm. En algunas realizaciones, menos del 25 % de las partículas tienen un diámetro superior a 120 nm. En algunas realizaciones, menos del 20 %, el 19 %, el 18 %, el 17 %, el 16 %, el 15 %, el 14 %, el 13 %, el 12 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 %, el 0,5 % o menos de las partículas tienen un diámetro superior a 120 nm. Además, en algunas realizaciones, las nanopartículas en las composiciones de nanopartículas tienen diámetros dentro del intervalo de 10 nm y 120 nm.

65 En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas (por ejemplo,

- nanoemulsión) tienen diámetros entre 10 nm y 120 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 120 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 110 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 100 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 90 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 80 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 70 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 60 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 50 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 40 nm. En algunas realizaciones, la mayor parte de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 20 nm y 30 nm.
- En determinadas realizaciones, aproximadamente el 50 % de las nanopartículas en una composición de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsión) tienen diámetros entre 10 nm y 40 nm. En determinadas realizaciones, aproximadamente el 90 % de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 10 nm y 80 nm. En determinadas realizaciones, aproximadamente el 90 % de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 10 nm y 90 nm. En determinadas realizaciones, aproximadamente el 95 % de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 10 nm y 110 nm. En determinadas realizaciones, aproximadamente el 95 % de las nanopartículas en una composición de nanopartículas tienen diámetros entre 10 nm y 120 nm.
- En determinadas realizaciones, aproximadamente el 50 % del volumen agregado de todas las nanopartículas en una composición de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsión) comprende o consiste en nanopartículas que tienen diámetros entre 10 nm y 40 nm. En determinadas realizaciones, aproximadamente el 90 % del volumen agregado de todas las nanopartículas en una composición de nanopartículas comprende o consiste en nanopartículas que tienen diámetros entre 10 nm y 80 nm. En determinadas realizaciones, aproximadamente el 95 % del volumen agregado de todas las nanopartículas en una composición de nanopartículas comprende o consiste en nanopartículas que tienen diámetros entre 10 nm y 110 nm. En determinadas realizaciones, aproximadamente el 95 % del volumen agregado de todas las nanopartículas en una composición de nanopartículas comprende o consiste en nanopartículas que tienen diámetros entre 10 nm y 120 nm.
- El potencial Zeta es una medida del potencial eléctrico en un plano de cizalla. Un plano de cizalla es una superficie imaginaria que separa una capa delgada de líquido unida a una superficie sólida (por ejemplo, superficie de nanopartícula) y que muestra un comportamiento elástico del resto del líquido (por ejemplo, medio de dispersión líquido) que muestra un comportamiento viscoso normal. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un 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 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 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 de aproximadamente 0 mV.
- En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -80 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -70 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -60 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -50 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -40 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -30 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -20 mV.
- En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -15 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -80 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -70 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -60 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -50 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -40 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de

aproximadamente -10 mV a aproximadamente -30 mV. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un potencial zeta que es de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -20 mV.

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

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

25

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas no requieren disolventes tóxicos. Por el contrario, muchas estrategias convencionales para inducir la formación de nanopartículas en una composición utilizan disolventes tóxicos (normalmente orgánicos). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas no requieren polímeros. Por el contrario, muchas estrategias convencionales para preparar composiciones que contienen estructuras de nanopartículas requieren polímeros.

30

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas tienen mejor absorción de tejido y/o mejor biocompatibilidad que otras composiciones de nanopartículas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas tienen mejor absorción de tejido y/o mejor biocompatibilidad que las composiciones de nanopartículas que no son uniformes, que utilizan uno o más disolventes tóxicos (por ejemplo, orgánicos) y/o que utilizan uno o más polímeros.

35

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son estables. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas estable es aquella para la que el tamaño de partícula promedio, el tamaño de partícula máximo, la gama de tamaños de partícula, y/o la distribución de tamaños de partículas (es decir, el porcentaje de partículas por encima de un tamaño designado y/o fuera de un intervalo designado de tamaños) se mantiene durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, el período de tiempo es de al menos aproximadamente una hora; en algunas realizaciones, el período de tiempo es de 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 o más. En algunas realizaciones, el período de tiempo está dentro del intervalo de aproximadamente un (1) día a aproximadamente veinticuatro (24) meses, de aproximadamente dos (2) semanas a aproximadamente doce (12) meses, de 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 en el pH, y la mayor parte de las nanopartículas en la población mantiene un diámetro dentro de un intervalo establecido (es decir, por ejemplo, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 120 nm), la composición de nanopartículas es estable. Para algunas de dichas poblaciones, la mayor parte tiene una pureza de más de aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,6 %, aproximadamente el 99,7 %, aproximadamente el 99,8 %, aproximadamente el 99,9 % o más de aproximadamente el 99,9 %. En algunas realizaciones, donde una composición de nanopartículas comprende al menos un agente biológicamente activo, la composición de nanopartículas se considera estable si la concentración de agente biológicamente activo (por ejemplo, toxina botulínica) se mantiene en la composición durante el período de tiempo designado con un conjunto designado de condiciones.

40

45

50

55

60

65 Como se describe en el presente documento, las composiciones de nanopartículas son útiles en diversas aplicaciones

cosméticas y/o médicas. Dichas composiciones pueden entregarse a un sujeto mediante entrega transdérmica. En algunas realizaciones, dichas composiciones comprenden toxina botulínica. Debe indicarse que las composiciones de nanopartículas de toxina botulínica son fácilmente 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 la entrega transdérmica (Publicación de Patente de los EE.UU. 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. Donovan también describe una neurotoxina que se incorpora en un transferosoma, que son transportadores deformables que contienen lípidos y ablandadores de membrana (Hofer et al., 2000, *World J. Surg.*, 24:1187; y la Patente de los EE.UU. 6.165.500). Donovan describe específicamente la preparación de liposomas de fosfatidilcolina + colato de sodio que incorporan toxina botulínica.

Suvanprakorn *et al.* también han descrito suspensiones de materiales encapsulados en liposomas en macroperlas discretas; uno de los literalmente cientos de compuestos que se dice que pueden modificarse para su encapsulación es "BOTOX®" (Publicación de Patente de los EE.UU. 2004/0224012). En los métodos contemplados de preparación de estos liposomas vesiculares multilamelares se incluyen la liofilización/rehidratación y la deshidratación en solución orgánica/rehidratación acuosa. Se esperaría que estos métodos convencionales de producción de liposomas produzcan vesículas del tamaño de micropartículas.

Métodos de preparación de composiciones de nanopartículas

En general, Pueden prepararse composiciones de nanopartículas mediante cualquier método disponible. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se preparan por medios químicos. Sin embargo, los medios químicos con frecuencia requieren disolventes tóxicos (normalmente orgánicos); en algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se preparan de acuerdo con la presente invención sin utilizar dichos disolventes.

Fuerza de cizalla elevada

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas de acuerdo con la invención se autoensamblan a partir de una colección de componentes combinados. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se preparan sometiendo una combinación de componentes (es decir, una "premezcla") a una fuerza de cizalla elevada. Como se usa en el presente documento, la expresión "fuerza de cizalla" 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, la fuerza de cizalla elevada se aplica mediante presión elevada, mediante cavitación, mediante homogeneización y/o mediante microfluidificación. En algunas realizaciones, los componentes formadores de nanopartículas combinados se agitan, se remueven o se mezclan de otro modo. En algunas de dichas realizaciones, los componentes se someten a una fuerza de cizalla elevada después de haber sido mezclados. En algunas realizaciones específicas, la mezcla puede realizarse durante un período de tiempo tal como, pero sin limitación, de 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, 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 específicas, la mezcla puede realizarse durante un período de tiempo tal como, pero sin limitación, de 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 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 puede realizarse durante un período de tiempo tal como, pero sin limitación, de 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 consigue la solubilización.

Puede usarse cualquier método conocido en la técnica para generar fuerzas de cizalla elevadas. En algunas realizaciones, se usa cavitación para generar fuerzas de cizalla elevadas. De acuerdo con la presente invención, el uso de energía mecánica (es decir, fuerzas de cizalla elevadas) puede reemplazar o minimizar cualquier requisito de uso de disolventes químicos caros 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 global de la preparación de composiciones de nanoemulsión. Además, en aquellas realizaciones en las que se incorpora un agente tal como un agente biológicamente activo (por ejemplo, toxina botulínica) en las composiciones de nanopartículas, el uso de una fuerza de cizalla elevada puede aumentar la capacidad de carga de la nanopartícula en comparación con los métodos tradicionales de formación de nanopartículas. En métodos tradicionales, la carga de agentes dentro o sobre la superficie de las nanopartículas normalmente depende de la difusión del agente al interior y/o a la superficie de la nanopartícula. De acuerdo con la presente invención, el uso de una fuerza de cizalla elevada puede permitir la fabricación de partículas más pequeñas (por ejemplo, en promedio) y/o una distribución más estrecha de tamaños de partícula en una composición de nanopartículas.

En algunas realizaciones, se consiguen fuerzas de cizalla elevadas mediante exposición a presión elevada, por ejemplo, mediante flujo turbulento continuo a presión elevada, por ejemplo, aproximadamente 103,42 MPa (15.000 psi). En algunas realizaciones, dicha presión elevada está dentro del intervalo de aproximadamente 124,11 MPa (18.000 psi) a aproximadamente 179,26 MPa (26.000 psi); en algunas realizaciones, está dentro del intervalo de aproximadamente 137,90 MPa (20.000 psi) a aproximadamente 172,37 MPa (25.000 psi); en algunas realizaciones, está dentro del intervalo de aproximadamente 137,90 MPa (25.000 psi) a aproximadamente 172,37 MPa (30.000 psi); en algunas realizaciones, está dentro del intervalo de aproximadamente 137,90 MPa (30.000 psi) a aproximadamente 172,37 MPa (35.000 psi); en algunas realizaciones, está dentro del intervalo de aproximadamente 137,90 MPa (30.000 psi) a aproximadamente 172,37 MPa (40.000 psi); en algunas realizaciones, está dentro del intervalo de aproximadamente 137,90 MPa (40.000 psi) a aproximadamente 172,37 MPa (50.000 psi).

En algunas realizaciones, la fuerza de cizalla elevada o la presión elevada pueden administrarse mediante cavitación u homogeneización a presión elevada.

En algunas realizaciones, la fuerza de cizalla puede administrarse mediante el paso a través de un instrumento tal como, por ejemplo, un procesador Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) u otro dispositivo similar. Los procesadores Microfluidizer® proporcionan presión elevada y una velocidad de cizalla elevada resultante mediante aceleración del producto a través de microcanales a una alta velocidad para la reducción de tamaño al intervalo de escala nanométrica. El fluido se divide en dos y se empuja a través de microcanales con dimensiones típicas del orden de 75 micrómetros a velocidades elevadas (en el intervalo de 50 m/s a 300 m/s). Cuando el fluido sale de los microcanales, forma chorros que colisionan con chorros de microcanales opuestos. En los canales, el fluido experimenta una cizalla elevada (hasta 10^7 1/s), que es órdenes de magnitud superior a la de las tecnologías convencionales. Las colisiones de chorro dan como resultado la mezcla a nivel submicrométrico. Por tanto, la cizalla y el impacto elevados son responsables de la reducción del tamaño de partícula y la mezcla de fluidos multifásicos en la tecnología Microfluidizer®.

Más en general, un microfluidificador puede ser cualquier dispositivo que alimente una bomba intensificadora de acción simple. La bomba intensificadora amplifica la presión hidráulica a un nivel seleccionado que, a su vez, transmite esa presión a la corriente de producto. A medida que la bomba viaja a través de su embolada 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 de producto se acelerará a velocidades elevadas, creando fuerzas de cizalla e impacto elevadas que pueden generar una composición de nanopartículas uniforme (por ejemplo, nanoemulsión) a medida que la corriente de producto de velocidad elevada impacta sobre sí misma y en superficies resistentes al desgaste.

A medida que la bomba intensificadora completa su embolada de presión, invierte la dirección y atrae un nuevo volumen de producto. Al final de la embolada de admisión, nuevamente invierte la dirección e impulsa el producto a presiones constantes, repitiendo de este modo el proceso.

Tras 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 momento, el producto puede hacerse recircular a través del sistema para su procesamiento posterior o puede dirigirse externamente a la siguiente etapa en el proceso (Patentes de los EE.UU. 4.533.254; y 4.908.154).

En algunas realizaciones, una muestra se "microfluidifica" a través de la exposición a fuerzas de cizalla elevadas durante un período de tiempo inferior a aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo es inferior a aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2 o aproximadamente 1 minuto o minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo está dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 minutos o menos; en algunas realizaciones, el período de tiempo es de aproximadamente 30 segundos.

En algunas realizaciones, una muestra se "microfluidifica" a través de una única exposición a fuerzas de cizalla elevadas; dichas realizaciones se denominan en el presente documento microfluidificación de "pase único".

Composición de premezcla

La presente invención abarca el reconocimiento de que someter una premezcla a fuerzas de cizalla elevadas puede generar una composición de nanopartículas (por ejemplo, una nanoemulsión) y, en particular, puede generar una composición de nanopartículas uniforme.

En general, se espera que la premezcla a partir de la que se preparan las composiciones de nanopartículas a través de la aplicación de una fuerza de cizalla elevada contenga al menos dos materiales inmiscibles, uno de los cuales constituirá el medio de dispersión (es decir, el medio líquido en el que las partículas (por ejemplo, nanopartículas) se dispersan en la composición de nanopartículas definitiva). Una dispersión de "aceite en agua" es aquella 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. Los expertos habituales en la materia apreciarán que puede formarse una dispersión a partir de dos medios inmiscibles y no se limita estrictamente a combinaciones de medios acuosos y oleosos. Por tanto, la expresión "medio de dispersión" se aplica ampliamente a *cualquier* medio de dispersión a pesar de que es común referirse a categorías "acuosas" y "oleosas".

Por tanto, en algunas realizaciones, una premezcla contendrá un medio de dispersión acuoso y un medio oleoso que se dispersa en forma de nanopartículas en el medio de dispersión; en algunas realizaciones, una premezcla contiene un medio de dispersión oleoso y un medio acuoso que se dispersa en forma de nanopartículas en el medio de dispersión oleoso.

Los expertos habituales en la materia conocerán bien los medios acuosos adecuados que pueden usarse como medios de dispersión o como medios que han de dispersarse de acuerdo con la presente invención. Los medios acuosos de este tipo representativos incluyen, por ejemplo, agua, soluciones salinas (incluyendo solución salina tamponada con fosfato), agua para inyección, alcoholes de cadena corta, dextrosa al 5 %, soluciones de Ringer (inyección de Ringer lactato, inyección de Ringer lactato más dextrosa al 5 %, inyección de Ringer acilado), Normosol-M, Isolito E y similares y combinaciones de los mismos.

Los expertos habituales en la materia también conocerán bien los medios oleosos adecuados que pueden usarse como medios de dispersión o como medios que han de dispersarse de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, el aceite puede comprender uno o más grupos de ácidos grasos o sales de los mismos. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede comprender hidrocarburos digeribles, de cadena larga (por ejemplo, C₈-C₅₀), sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C₁₀-C₂₀ o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C₁₅-C₂₀ o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede ser un ácido graso C₁₅-C₂₅ o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede ser un triglicérido de cadena media. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede estar insaturado. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede estar monoinsaturado. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede estar 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, el grupo de ácido graso puede ser uno o más de entre ácido butírico, caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico o lignocérico. En algunas realizaciones, el grupo de ácido graso puede ser uno o más de entre ácido palmitoleico, oleico, vaccénico, linoleico, alfa-linolénico, gamma-linoleico, araquidónico, gadoleico, araquidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico o erúcido.

En algunas realizaciones, el aceite es un triglicérido líquido. En algunas realizaciones, el aceite es un triglicérido de cadena media. En general, los triglicéridos de cadena media son ácidos grasos que contienen 6-12 átomos de carbono (por ejemplo, ácido caprílico, ácido octanoico, ácido cáprico, ácido decanoico, ácido láurico, etc.) y pueden obtenerse del aceite de coco o del aceite de nuez de palma. En algunas realizaciones, el aceite 1349 es un triglicérido de cadena media que puede utilizarse de acuerdo con la invención.

Los medios oleosos de este tipo representativos incluyen, por ejemplo, almendras saturadas e insaturadas, nuez de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semillas de grosella negra, enebro rojo, camomila, canola, alcaravea, carnaúba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semillas de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, semillas de lino, geraniol, calabaza, semillas de uva, avellanas, hisopo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semillas de mango, semillas de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, reloj anaranjado, palma, nuez de palma, nuez de melocotón, cacahuete, semillas de amapola, semillas de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, madera de sándalo, camelia sasquana, aceite especiado, espino cerval, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, camelia, vetiver, avellana y aceites de germen de trigo; estearato de butilo; triglicérido caprílico; triglicérido cáprico; ciclometicona; sebacato de dietilo; dimeticona 360; miristato de isopropilo; aceite mineral; octildodecanol; alcohol oleílico; aceite de silicona; aceites de triglicéridos de cadena media; aceite 1349; y combinaciones de los mismos.

Además de los dos medios inmiscibles, una premezcla de acuerdo con la presente invención puede incluir, por ejemplo, uno o más tensioactivos o agentes emulsionantes. Dichos tensioactivos o agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfoglicéridos; fosfatidilcolinas; dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC); dioleilfosfatidil etanolamina (DOPE); dioleiloxipropiltriethylamonio (DOTMA); dioleilfosfatidilcolina; colesterol; éster de colesterol; diacilglicerol; diacilglicerolsuccinato; difosfatidil glicerol (DPPG); hexanodecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); polioxietilen-9-lauril éter; un ácido graso tensioactivo, tal como ácido palmítico o ácido oleico; ácidos grasos; monoglicéridos de ácidos grasos; diglicéridos de ácidos grasos; amidas de ácidos grasos; glicolato de trioleato de sorbitano (SPAN®85); monolaurato de sorbitano (SPAN®20); polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato 20 súper refinado (SR TWEEN®20); polisorbato 60 súper refinado (SR TWEEN®60); polisorbato 65 súper refinado (SR TWEEN®65); polisorbato 80 súper refinado (SR TWEEN®80); polisorbato 85 súper refinado (SR TWEEN®85); monoestearato de polioxietileno; surfactina; un poloxámero; un éster de ácido graso de sorbitano tal como trioleato de

sorbitano; lecitina; lisolecitina; fosfatidilserina; fosfatidilinositol; esfingomielina; fosfatidiletanolamina (cefalina); cardiolipina; ácido fosfatídico; cerebrósidos; dicetilfosfato; dipalmitoilfosfatidilglicerol; estearilamina; dodecilamina; hexadecil-amina; palmitato de acetilo; ricinoleato de glicerol; estearato de hexadecilo; miristato de isopropilo; tiloxapol; poli(etilenglicol)5000-fosfatidiletanolamina; poli(etilenglicol)400-monoestearato; fosfolípidos; detergentes sintéticos y/o naturales que tienen propiedades tensioactivas elevadas; desoxicolatos; ciclodextrinas; sales caotrópicas; agentes de apareamiento de iones; y combinaciones de los mismos. El componente tensioactivo puede ser una mezcla de diferentes tensioactivos. Estos tensioactivos pueden extraerse y purificarse de una fuente natural o pueden prepararse de forma sintética en un laboratorio. En algunas realizaciones, los tensioactivos están disponibles en el mercado.

En algunas realizaciones, todos los componentes presentes en la composición de nanopartículas final (por ejemplo, nanoemulsión) están presentes en la premezcla y se someten a una fuerza de cizalla elevada para producir la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, uno o más de los componentes que están presentes en la composición de nanopartículas final faltan en la premezcla o están presentes en la premezcla en una cantidad inferior a la composición de nanopartículas final. Es decir, en algunas realizaciones, se añaden uno o más materiales a la composición de nanopartículas después de someter la premezcla a una fuerza de cizalla elevada.

En determinadas realizaciones, la premezcla se prepara en forma de una solución antes de la aplicación de fuerza de cizalla elevada. En particular, para las composiciones de nanopartículas que incluyen al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica), con frecuencia es deseable que el agente terapéutico se disuelva en la premezcla antes de que se aplique la fuerza de cizalla elevada. Por tanto, en muchas realizaciones, el agente terapéutico es soluble en al 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.

En algunas realizaciones, los componentes de la premezcla pueden ensamblarse en partículas antes de la aplicación de fuerza de cizalla elevada. Al menos algunas de dichas partículas pueden ser micropartículas o incluso nanopartículas. En algunas realizaciones, se prepara una composición de nanopartículas a partir de una premezcla, en la que la premezcla se selecciona entre el grupo que comprende una suspensión o una microemulsión. En algunas realizaciones, sin embargo, las estructuras de partículas no se forman en la premezcla antes de la aplicación de fuerza de cizalla elevada.

En determinadas realizaciones, se selecciona o ajusta la cantidad relativa de componentes de la premezcla para generar nanopartículas que tengan las características deseadas. En algunas realizaciones, la premezcla comprende aceite y tensioactivo en una relación que varía entre 0,5 - 10. En algunas realizaciones, la relación de aceite a tensioactivo es de 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 tensioactivo a aceite es de 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, el aceite y el tensioactivo se utilizan en una relación que varía entre 0,5 y 2. En determinadas realizaciones, la relación de aceite a tensioactivo es de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 2:1. En determinadas realizaciones, la relación de tensioactivo a aceite es de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 2:1. En determinadas realizaciones específicas, la relación de aceite a tensioactivo es de aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, el agua y el tensioactivo se utilizan en una relación que varía entre 0,5 y 10. En algunas realizaciones, la relación de agua a tensioactivo es de 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 tensioactivo a agua es de 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, agua y el tensioactivo se utilizan en una relación que varía entre 0,5 y 2. En determinadas realizaciones, la relación de agua a tensioactivo es de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 2:1. En determinadas realizaciones, la relación de tensioactivo a agua es de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 2:1. En determinadas realizaciones específicas, la relación de agua a tensioactivo es de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, las composiciones que utilizan dichas relaciones de agua a tensioactivo comprenden emulsiones de agua en aceite.

En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla varía entre el 0 % y el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla varía entre el 0 % y el 5 %, entre el 5 % y el 10 %, entre el 10 % y el 15 %, entre el 15 % y el 20 %, entre el 20 % y el 25 % o entre el 25 % y el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla varía entre el 0 % y el 10 %, entre el 0 % y el 20 % o entre el 0 % y el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla varía entre el 10 % y el 20 % o entre el 10 % y el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla varía entre el 20 % y el 30 %.

En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite en la premezcla es de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 16 %, aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 19 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 %, aproximadamente el 23 %, aproximadamente el 24 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 26 %, aproximadamente el 27 %, aproximadamente el 28 %, aproximadamente el 29 % o aproximadamente el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 10 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 9 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 8 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 7 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 6 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 4 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 3 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 2 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de aceite es de aproximadamente el 1 %.

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

En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo en la premezcla varía entre el 0 % y el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo en la premezcla es de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 16 %, aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 19 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 %, aproximadamente el 23 %, aproximadamente el 24 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 26 %, aproximadamente el 27 %, aproximadamente el 28 %, aproximadamente el 29 % o aproximadamente el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo es de aproximadamente el 10 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo es de aproximadamente el 9 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo es de aproximadamente el 8 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo es de aproximadamente el 7 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo es de aproximadamente el 6 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de tensioactivo es de aproximadamente el 5 %.

En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas no contiene más de un aceite. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas puede comprender dos o más aceites. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas no contiene más de un tensioactivo. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas puede comprender dos o más tensioactivos.

En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas consiste esencialmente en agua, un aceite, un tensioactivo y un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica). En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas consiste esencialmente en agua, un aceite, un tensioactivo, al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) y al menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición de nanopartículas (por ejemplo, proteínas, sales, etc.).

En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas consiste en agua, un aceite, un tensioactivo y un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica). En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas consiste en agua, un aceite, un tensioactivo, al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) y al menos una sustancia utilizada para producir y/o conservar la composición de nanopartículas (por ejemplo, proteínas, sales, etc.).

Agentes terapéuticos

En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas puede comprender uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, pueden incorporarse uno o más agentes terapéuticos en una premezcla que se somete a una fuerza de cizalla elevada para generar composiciones de nanopartículas. En algunas realizaciones, pueden mezclarse uno o más agentes terapéuticos con composiciones de nanopartículas cuando se prepara una composición farmacéutica.

Toxina botulínica

La toxina botulínica (BTX) es producida en la naturaleza por el bacilo grampositivo anaeróbico, *Clostridium botulinum* y es una neurotoxina polipeptídica potente. De forma más notable, la BTX provoca una enfermedad neuromuscular en seres humanos y animales conocida como botulismo. Aparentemente, la BTX puede atravesar el revestimiento del intestino y atacar a las neuronas motoras periféricas. Los síntomas de intoxicación por toxina botulínica pueden progresar desde dificultad para caminar, tragar y hablar hasta parálisis de los músculos respiratorios y muerte.

La BTX-A es el agente biológico natural más letal conocido por el hombre. La DL_{50} en ratones hembra Swiss Webster (18 g - 20 g) para BTX-A disponible en el mercado es de aproximadamente 50 picogramos; esta cantidad se define como 1 unidad de BTX-A. Sobre una base molar, la 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 de veces más letal que el cólera (Singh, et al., ed., "Critical Aspects of Bacterial Protein Toxins" *Natural Toxins II*, págs. 63-84, Plenum Press, Nueva York, 1996).

Los diferentes serotipos de la toxina botulínica varían en las especies animales que afectan y en la gravedad y duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la BTX-A es 500 veces más potente que la BTX-B, medido mediante la tasa de parálisis producida en la rata. Adicionalmente, se ha determinado que la BTX-B no es tóxica en primates a una dosis de 480 U/kg, que es aproximadamente 12 veces la DL_{50} de primates para la BTX-A. Además, se sabe que la toxina botulínica de tipo B tiene, tras la inyección intramuscular, una duración de actividad más corta y también es menos potente que la BTX-A al mismo nivel de dosis.

La toxina botulínica aparentemente se une con gran 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, estudios *in vitro* realizados en neuronas distintas de las neuronas motoras revelaron que la toxina botulínica no solo bloquea la liberación de acetilcolina, sino que también puede evitar la liberación de otros neurotransmisores (por ejemplo, neurotransmisores almacenados en vesículas), incluyendo pequeñas orgánicas moléculas y neuropéptidos (por ejemplo, adrenalina; noradrenalina; dopamina; glutamato; aspartato; glicina; GABA; ATP que se coalmacena con neurotransmisores tales como acetilcolina y/o glutamato; sustancia P; y/o CGRP) (Poulain, 2008, *Botulinum J.*, 1:14).

Las toxinas botulínicas se han utilizado en entornos clínicos para el tratamiento de determinados trastornos neuromusculares. En particular, la BTX-A ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. 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 a la distonía cervical; el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria grave que no se controla adecuadamente con agentes tópicos; el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasma asociado a la distonía, incluyendo 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 el aspecto de líneas del entrecejo moderadas a graves asociadas a la actividad del músculo corrugador y/o prócer en pacientes adultos de ≤ 65 años de edad.

Los efectos clínicos de la BTX-A intramuscular periférica por lo general se observan una semana después de la inyección. La duración típica del alivio sintomático de una sola inyección intramuscular de BTX-A es de aproximadamente tres meses.

Aunque todos los serotipos de toxinas botulínicas aparentemente inhiben la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular, lo hacen afectando a diferentes proteínas neurosecretoras y/o escindiendo estas proteínas en diferentes sitios. Por ejemplo, tipos de toxina botulínica A y E escinden la proteína sinaptosómica asociada de 25 kilodaltons (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 vesículas (VAMP, también denominada sinaptobrevina), y cada serotipo escinde la proteína en un sitio diferente. Por último, se ha demostrado que la toxina botulínica de tipo C escinde tanto la sintaxina como la SNAP-25. Estas diferencias en el mecanismo de

acción pueden afectar a la potencia relativa y/o a la duración de la acción de los diversos serotipos de toxina botulínica. El citosol de las células B de los islotes pancreáticos contiene al menos SNAP-25 (Gonelle-Gispert et al., 1999, *Biochem. J.*, 339 (parte 1): 159-65) y sinaptobrevina (1995, *Mov. Disord.*, 10: 376).

- 5 El peso molecular de una molécula de proteína de toxina botulínica, para los siete serotipos de toxina botulínica conocidos, es de aproximadamente 150 kD. La bacteria *Clostridium* libera toxinas botulínicas en forma de complejos que comprenden la molécula de proteína de toxina botulínica de 150 kD junto con proteínas no toxinas asociadas. Por tanto, el complejo BTX-A puede ser producido por la bacteria *Clostridium* en formas de 900 kD, 500 kD y 360 kD. Las toxinas botulínicas de los tipos B y C aparentemente se producen solamente en forma de un complejo de 500 kD. La
10 toxina botulínica de tipo D se produce en forma de complejos tanto de 300 kD como de 500 kD. Por último, las toxinas botulínicas de los tipos E y F se producen solamente en forma de complejos de aproximadamente 300 kD.

- Se cree que los complejos de BTX (es decir, aquellas composiciones que tienen pesos moleculares superiores a aproximadamente 150 kD) contienen una proteína hemaglutinina no toxina y una proteína no hemaglutinina no toxina y no tóxica. Estas dos proteínas no toxinas (que junto con la molécula de toxina botulínica comprenden el complejo de neurotoxina pertinente) pueden actuar para proporcionar estabilidad contra la desnaturalización a la molécula de toxina botulínica y protección contra los ácidos digestivos cuando se ingiere la toxina.
15

- Pueden utilizarse proteínas BTX o complejos de BTX de acuerdo con la presente invención. De hecho, los expertos habituales en la materia apreciarán que cualquier porción o fragmento de una proteína o complejo de BTX que conserve la actividad apropiada puede utilizarse como se describe en el presente documento.
20

- Los estudios *in vitro* han indicado que la toxina botulínica inhibe la liberación inducida por el catión potasio tanto de la acetilcolina como de la noradrenalina de cultivos celulares primarios del tejido del tronco encefálico. Adicionalmente, se ha publicado que la toxina botulínica inhibe la liberación evocada tanto de glicina como de glutamato en cultivos primarios de neuronas de la médula espinal y que en las preparaciones de sinaptosomas cerebrales la toxina botulínica inhibe la liberación de cada uno de los neurotransmisores acetilcolina, dopamina, norepinefrina, CGRP y glutamato.
25

- Como se ha indicado anteriormente, la fuente de toxina botulínica no es crítica para la presente invención. Con fines de completitud, sin embargo, los inventores observan que hay una diversidad de fuentes fácilmente disponibles, incluyendo las fuentes comerciales, para determinadas preparaciones de toxina botulínica.
30

- Por ejemplo, puede obtenerse BTX o complejo de BTX estableciendo y cultivando cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y después recogiendo y purificando la mezcla fermentada de acuerdo con procedimientos conocidos. Todos los serotipos de toxina botulínica se sintetizan inicialmente como proteínas inactivas de cadena simple que deben ser escindidas o cortadas por proteasas para convertirse en neuroactivas. Las cepas bacterianas que producen los serotipos de toxina botulínica A y G poseen proteasas endógenas. Por tanto, los serotipos A y G pueden recuperarse de cultivos bacterianos predominantemente en su forma activa. Por el contrario, los serotipos de toxina botulínica C₁, D y E son sintetizados por cepas no proteolíticas y, por tanto, normalmente se inactivan cuando se recuperan del cultivo. Los serotipos B y F son producidos por cepas tanto proteolíticas como no proteolíticas y, por tanto, pueden recuperarse en forma activa o inactiva. Sin embargo, incluso las cepas proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo BTX-A, normalmente solo escinden una porción de la toxina producida. La proporción exacta de moléculas cortadas a no cortadas puede depender de la duración de la incubación y la temperatura del cultivo. Por tanto, es probable que un determinado porcentaje de cualquier preparación de, por ejemplo, BTX-A, esté inactivo. La presencia de moléculas de toxina botulínica inactivas en una preparación clínica contribuirá a la carga proteínica global de la preparación, que se ha relacionado en algunas preparaciones de toxina botulínica disponibles en el mercado con una mayor antigenicidad, sin contribuir a su eficacia clínica.
35
40
45

- Puede producirse toxina botulínica de tipo A cristalina de alta calidad a partir de la cepa Hall A de *Clostridium botulinum* con características de $\geq 3 \times 10^7$ U/mg, una A_{260}/A_{278} de menos de 0,60 y un patrón evidente de bandas en la electroforesis en gel. El proceso conocido de Schantz puede usarse para obtener toxina botulínica cristalina incluyendo la de tipo A (Shantz et al., 1992, *Microbiol. Rev.*, 56:80).
50

- Generalmente, el complejo de toxina botulínica puede aislarse y purificar de una fermentación anaeróbica cultivando *Clostridium botulinum* (por ejemplo, de tipo A) en un medio adecuado. El proceso conocido puede usarse, tras la separación de las proteínas no toxinas, para obtener toxinas botulínicas puras, tales como, por ejemplo: toxina botulínica purificada de tipo A con un peso molecular de aproximadamente 150 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ DL₅₀ U/mg o mayor; toxina botulínica purificada de tipo B con un peso molecular de aproximadamente 156 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ DL₅₀ U/mg o mayor, y; toxina botulínica purificada de tipo F con un peso molecular de aproximadamente 155 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^7$ DL₅₀ U/mg o mayor.
55
60

- Como alternativa o adicionalmente, pueden obtenerse toxinas botulínicas y complejos de toxinas ya preparadas y purificadas en, por ejemplo, List Biological Laboratories, Inc., Campbell, CA; el Centro de Microbiología Aplicada e Investigación, Porton Down, Reino Unido; Wako (Osaka, Japón), así como en Sigma Chemicals de St. Louis, MO.
65

La toxina botulínica pura, cuando se administra en forma de una solución libre, es tan lábil que generalmente no se

usa para preparar una composición farmacéutica. Además, los complejos de toxina botulínica, tal como el complejo de toxina de 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 inmunógenas. Los anticuerpos resultantes pueden volver a un paciente refractario a la inyección de toxina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas de toxina botulínica (por ejemplo, nanoemulsiones) en las que la toxina botulínica tiene una estabilidad mejorada en comparación con las soluciones libres administradas actualmente. Es decir, en algunas realizaciones, la toxina botulínica presente en una composición de nanopartículas está protegida, al menos en parte, de al menos una condición adversa tal como calor, condiciones alcalinas, condiciones ácidas, enzimas degradativas, anticuerpos del organismo hospedador, etc. Como alternativa o adicionalmente, la toxina botulínica presente en las composiciones de nanopartículas puede mostrar menos desnaturalización de la superficie que una preparación de toxina botulínica comparable en solución libre. La desnaturalización de la superficie se refiere a la degradación de la proteína que es resultado de las interacciones de las proteínas con las superficies (por ejemplo, las paredes de un recipiente en el que se almacenan las proteínas) o con el aire (por ejemplo, en la superficie de contacto entre una composición de nanopartículas y el 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. Los expertos habituales en la materia apreciarán fácilmente que una composición de nanopartículas de acuerdo con este aspecto de la presente invención puede prepararse mediante cualquier medio disponible. En algunas realizaciones, la presente invención permite el uso de toxina botulínica aislada en lugar del complejo de toxina botulínica, al menos en parte debido a la estabilidad adicional transmitida por la incorporación en una composición de nanopartículas.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones de nanopartículas de toxina botulínica (por ejemplo, nanoemulsiones) en las que la toxina botulínica tiene una capacidad mejorada para penetrar la piel en comparación 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.

Por otra parte, como se demuestra en el presente documento, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas de toxina botulínica (por ejemplo, nanoemulsiones) desde las que la toxina botulínica puede atravesar la piel sin requerir la alteración o la ruptura de las estructuras de la piel. Por ejemplo, las tecnologías disponibles en el mercado para la administración transdérmica de agentes biológicamente activos requieren tradicionalmente la ruptura química, física, eléctricas u otras de al menos la capa externa de la piel. Dicha ruptura puede provocar irritación, efectos secundarios médicos no deseables y/o resultados estéticos no deseados. La presente invención proporciona composiciones de nanopartículas de toxina botulínica que, cuando se administran en la piel, no irritan significativamente o notablemente la piel ni erosionan el estrato córneo y aun así permiten que la toxina botulínica penetre la piel para que tenga sus efectos biológicos.

Al igual que 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 tanto, la toxina botulínica de tipo A puede destoxificarse mediante calor, diversos productos químicos, estiramiento de la superficie y secado de la superficie. Adicionalmente, se sabe que la dilución del complejo de toxina obtenido mediante el cultivo, la fermentación y la purificación conocidos a las concentraciones de toxina mucho más bajas utilizadas para la formulación de composiciones farmacéuticas, da como resultado una destoxificación rápida de la toxina a menos que esté presente un agente estabilizante adecuado. La dilución de la toxina de cantidades en miligramos a una solución que contiene nanogramos por mililitro presenta dificultades significativas debido a la pérdida rápida de toxicidad específica tras una dilución tan grande. Puesto que la toxina puede usarse meses o años después de que se formula la composición farmacéutica que contiene la toxina, las preparaciones en solución de la toxina pueden formularse con un agente estabilizante, tal como albúmina.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención puede proporcionar preparaciones estabilizadas de toxina botulínica. A pesar de la estabilidad adicional que puede transmitir la propia formulación, en algunas realizaciones, se contempla el uso de estabilizantes adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa al menos una proteína adicional junto con la toxina botulínica. En algunas realizaciones, esta proteína adicional comprende albúmina. En algunas realizaciones, esta proteína adicional comprende una o más de las proteínas que se encuentran de forma natural en un complejo de toxina botulínica. De hecho, en algunas realizaciones, se emplea un complejo de toxina botulínica completo. En algunas de dichas realizaciones, también se utiliza albúmina. Por tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona una nanoemulsión de toxina botulínica (por ejemplo, nanoemulsión microfluidificada) que comprende albúmina.

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

La toxina botulínica de tipo A presente en BOTOX® se prepara a partir de un cultivo de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* cultivada en un medio que contiene amina N-Z y extracto de levadura. El complejo de toxina botulínica de

tipo A se purifica de la solución de cultivo mediante una serie de precipitaciones con ácido a 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 al menos una proteína hemaglutinina asociada. El complejo cristalino se redisuelve en una solución que contiene solución salina y albúmina y se esteriliza por filtración (0,2 micrómetros) antes del secado al vacío. BOTOX® puede reconstituirse con solución salina no conservada, estéril, antes de la inyección intramuscular. Cada vial de BOTOX® contiene aproximadamente 100 unidades (U) de complejo de neurotoxina purificada de toxina *Clostridium botulinum* de tipo A, 0,5 miligramos de albúmina sérica humana y 0,9 miligramos de cloruro de sodio en forma estéril, secada al vacío y sin conservantes.

En la actualidad, BOTOX® se reconstituye normalmente con cloruro de sodio al 0,9 % para la administración mediante inyección. Puesto que existe la preocupación de que BOTOX® pueda desnaturalizarse por burbujeo o agitación violenta similar, se recomienda que el diluyente se inyecte suavemente en el vial. Se recomienda administrar BOTOX®, como solución libre, en las cuatro horas posteriores a la reconstitución. Adicionalmente, entre la reconstitución y la inyección, se recomienda que el BOTOX® reconstituido se almacene en un frigorífico (es decir, por ejemplo, entre 2 ° y 8 °C). El BOTOX® reconstituido es transparente, incoloro y está libre de partículas.

Se ha publicado que BOTOX® se ha utilizado en entornos clínicos como se indica a continuación (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 del entrecejo (surcos de la frente) (5 unidades inyectadas por vía intramuscular en el músculo prócer y 10 unidades inyectadas por vía intramuscular en cada músculo superciliar corrugador);
- (3) aproximadamente 30 U - 80 U de BOTOX® para tratar el estreñimiento mediante inyección intraesfínter del músculo puborrectal;
- (4) aproximadamente 1 U - 5 U por músculo de BOTOX® inyectado por vía intramuscular para tratar el blefaroespasma inyectando el músculo lateral pre-tarsal orbicular del ojo del párpado superior y el lateral pre-tarsal orbicular del ojo del párpado inferior.
- (5) para tratar el estrabismo, los músculos extraoculares tienen que inyectarse por vía intramuscular con aproximadamente 1 U - 5 U de BOTOX®, la cantidad inyectada varía según el tamaño del músculo que se ha de inyectar y la extensión de la parálisis muscular deseada (es decir, cantidad de corrección de dioptrías deseada).
- (6) para tratar la espasticidad de las extremidades superiores después de un ictus mediante inyecciones intramusculares de BOTOX® en cinco músculos flexores de las extremidades superiores diferentes, de la siguiente manera:
 - (a) flexor profundo de los dedos: de 7,5 U a 30 U
 - (b) flexor superficial de los dedos: de 7,5 U a 30 U
 - (c) flexor cubital del carpo: de 10 U a 40 U
 - (d) flexor radial del carpo: de 15 U a 60 U
 - (e) bíceps braquial: de 50 U a 200 U

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

(7) para tratar la migraña, la inyección pericraneal inyectada (inyectada simétricamente en los músculos glabellar, frontal 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 medidas disminuidas de frecuencia de la migraña, gravedad máxima, vómitos asociados y uso agudo de medicamentos durante el período de tres meses después de la inyección de 25 U.

La presente invención demuestra (véanse, por ejemplo, los Ejemplos 4 y 5) que una composición de nanopartículas de toxina botulínica, cuando se incorpora a una crema que se aplica en la piel para la entrega transdérmica de la toxina, consigue resultados biológicos (es decir, reducción de arrugas) comparables a aquellos observados históricamente con la inyección de una solución de toxina botulínica que contiene aproximadamente la misma cantidad de BOTOX®.

Las respuestas clínicas positivas de la toxina botulínica de tipo A han generado interés en otros serotipos de toxina botulínica. Se ha realizado un estudio de dos preparaciones de toxina botulínica de tipo A disponibles en el mercado (BOTOX® y DYSPORT®) y preparaciones de toxinas botulínicas de tipo B y F (ambas obtenidas en Wako Chemicals, Japón) para determinar la eficacia del debilitamiento muscular local, la seguridad y el potencial antigénico en ratones. Se inyectaron preparaciones de toxina botulínica en la cabeza del músculo gastrocnemio derecho (de 0,5 a 200,0 U/kg) y se evaluó la debilidad muscular usando el ensayo de puntuación de abducción de los dedos (DAS) en ratón. Los valores de DE₅₀ se calcularon a partir de curvas de respuesta a la dosis.

Se administraron inyecciones intramusculares o peritoneales a ratones adicionales para determinar las dosis de DL₅₀.

El índice terapéutico se calculó como DL_{50}/DE_{50} . Grupos separados de ratones recibieron inyecciones en las extremidades posteriores de BOTOX® (de 5,0 a 10,0 U/kg) o toxina botulínica de tipo B (de 50,0 a 400,0 U/kg) y se les realizó un ensayo de debilidad muscular y consumo de agua aumentado, siendo este último un supuesto modelo para la boca seca. La debilidad muscular máxima y la duración estuvieron relacionadas con la dosis para todos los serotipos.

Los valores de DE_{50} (U/kg) de DAS fueron como se indican a continuación: BOTOX®: 6,7, DYSPORT®: 24,7, toxina botulínica de tipo B: de 27,0 a 244,0, toxina botulínica de tipo F: 4,3. BOTOX® tuvo una mayor duración de acción que la toxina botulínica de tipo B o la toxina botulínica de tipo F. Los valores del índice terapéutico fueron como se indican a continuación: BOTOX®: 10,5, DYSPORT®: 6,3, toxina botulínica de tipo B: 3,2. El consumo de agua fue mayor en ratones inyectados con toxina botulínica de tipo B que con BOTOX®, aunque la toxina botulínica de tipo B fue menos eficaz en la debilitación de los músculos. Los resultados de DAS indican que las potencias máximas relativas de la toxina botulínica de tipo A son iguales a las de la toxina botulínica de tipo F y la toxina botulínica de tipo F es superior a la toxina botulínica de tipo B. Con respecto a la duración del efecto, la toxina botulínica de tipo A fue superior a la toxina botulínica de tipo B y la duración del efecto de la toxina botulínica de tipo B fue superior a la de la toxina botulínica de tipo F. Como se muestra por los valores del índice terapéutico, las dos preparaciones comerciales de toxina botulínica de tipo A (BOTOX® y DYSPORT®) son diferentes. El mayor comportamiento de consumo de agua observado después de la inyección de la toxina botulínica de tipo B en la extremidad posterior indica que cantidades clínicamente significativas de este serotipo ingresaron a la circulación sistémica murina. Los resultados también indican que con el fin de conseguir una eficacia comparable a la de la toxina botulínica de tipo A, puede ser necesario aumentar las dosis de los otros serotipos examinados. El aumento de la dosis, sin embargo, 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 de 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 de tipo B. En un estudio separado, 0 de 9 conejos tratados con BOTOX® demostraron anticuerpos contra la toxina botulínica de tipo A. Por tanto, en conejos, la toxina botulínica de tipo B fue más antigénica que BOTOX®, posiblemente debido a la mayor carga de proteína inyectada para conseguir una dosis eficaz de toxina botulínica de 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. Los expertos habituales en la materia podrán evaluar fácilmente la idoneidad de un serotipo particular para un uso particular y, de acuerdo con el contenido del presente documento, podrán preparar composiciones de nanopartículas que contengan dicha toxina botulínica. Por tanto, la presente invención proporciona composiciones de nanopartículas que contienen toxina botulínica de cualquier serotipo, incluyendo composiciones que contienen solo proteínas de toxina botulínica y composiciones que contienen una o más proteínas adicionales. En algunas realizaciones, dichas otras proteínas comprenden o consisten en albúmina; en algunas realizaciones, se emplean complejos de toxina botulínica.

Las fuentes disponibles en el mercado de toxina botulínica que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, BOTOX®, DYSPORT® (complejo de hemaglutinina de toxina de *Clostridium botulinum* de tipo A con albúmina sérica humana y lactosa; Ipsen Limited, Berkshire, Reino Unido), Xeomin®, PurTox®, Medy-Tox, NT-201 (Merz Pharmaceuticals) y/o MYOBLOC® (una solución inyectable que consiste en toxina botulínica de tipo B, albúmina sérica humana, succinato de sodio y cloruro de sodio, pH 5,6, Elan Pharmaceuticals, Dublín, Irlanda), etc.

Agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del acné

En algunas realizaciones, un agente terapéutico es útil para tratar el acné. De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico que es útil para tratar el acné es la toxina botulínica. En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser un bactericida tópico, por ejemplo, peróxido de benzoílo, triclosán y/o gluconato de clorhexidina. Además de su efecto terapéutico como queratolítico (es decir, una sustancia que disuelve la queratina que ocluye los poros), el peróxido de benzoílo puede prevenir nuevas lesiones destruyendo el *P. acnes*. También se cree que el peróxido de benzoílo disminuye la presencia de ácidos grasos libres, dando como resultado una disminución de la inflamación y la obstrucción folicular. En un estudio, aproximadamente el 70 % de los participantes que usaron una solución de peróxido de benzoílo al 10 % experimentaron una reducción en las lesiones de acné después de 6 semanas (Dogra et al., 1993, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 59:243-6). El peróxido de benzoílo provoca habitualmente sequedad, irritación local y enrojecimiento. Las nanoemulsiones de acuerdo con la presente invención pueden prepararse con ingredientes (por ejemplo, aceite, tensioactivo, medio acuoso, excipientes, etc.) que pueden ayudar a reducir o mejorar uno o más de estos efectos secundarios. En algunas realizaciones, un bactericida tópico está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, un bactericida tópico está presente

en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, un bactericida tópico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, un bactericida tópico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser un antibiótico tópico, por ejemplo, eritromicina, clindamicina, Stiemycin, doxiciclina y/o tetraciclina. Los antibióticos tópicos normalmente tienen como objetivo destruir las bacterias (por ejemplo, *P. acnes*) que se albergan en los folículos. Aunque el uso tópico de antibióticos puede ser tan eficaz como el uso oral, la administración tópica puede evitar efectos secundarios, tales como malestar estomacal e interacciones farmacológicas (por ejemplo, no afectará al uso de la píldora anticonceptiva oral). En algunas realizaciones, un antibiótico tópico está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, un antibiótico tópico está presente en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, un antibiótico tópico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, un antibiótico tópico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser una hormona, por ejemplo, cortisona. La cortisona inyectada tiene el efecto de aplanar un grano, lo que lo hace menos visible y también puede ayudar en el proceso de curación. Los efectos secundarios de la inyección pueden incluir un blanqueamiento temporal de la piel alrededor del punto de inyección, la formación de una pequeña depresión y/o la formación de cicatriz. En algunas realizaciones, una hormona tal como la cortisona está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, una hormona tal como la cortisona está presente en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, una hormona tal como la cortisona está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, una hormona tal como la cortisona está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser un retinoide tópico, por ejemplo, tretinoína (RETIN-A®), adapaleno (DIFFERIN®) y tazaroteno (TAZORAC®), retinol, etc. Los retinoides tópicos pueden actuar influyendo en la creación celular y la muerte celular en el revestimiento del folículo, evitando de este modo la hiperqueratinización de estas células. Los retinoides tópicos pueden provocar una irritación significativa de la piel y con frecuencia provocan un brote inicial de acné y enrojecimiento facial. En algunas realizaciones, un retinoide tópico está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, un retinoide tópico está presente en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el

- 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, un retinoide tópico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, un retinoide tópico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.
- En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser un producto natural con actividad antiacné, por ejemplo, aloe vera, aruna, haldi (es decir, cúrcuma), papaya, etc. (Mantle et al., 2001, *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 20:89-103). En algunas realizaciones, un producto natural con actividad antiacné está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, un producto natural con actividad antiacné está presente en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %.
- En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser el ácido azelaico (nombres comerciales AZELEX™, FINACEA®, FINEVIN®, SKINOREN, etc.). En algunas realizaciones, el ácido azelaico está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, el ácido azelaico está presente en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, el ácido azelaico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, el ácido azelaico está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.
- En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser la nicotinamida (es decir, vitamina B3) (Shalita et al., 1995, *Int. J. Dermatol.*, 34:434-7). Se cree que la nicotinamida tópica tiene actividad antiinflamatoria y/o da como resultado una mayor síntesis de colágeno, queratina, involucrina y/o flaggrina. En algunas realizaciones, la nicotinamida está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, la nicotinamida está presente en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, la nicotinamida está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, la nicotinamida está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.
- En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser el aceite de árbol de té (aceite de melaleuca). Se ha demostrado que el aceite de árbol de té es un antiinflamatorio eficaz en infecciones de la piel (Mantle et al., 2001, *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 20:89-103; Koh et al., 2002, *Br. J. Dermatol.*, 147:1212-7; y Khalil et al., 2004, *J. Invest. Dermatol.*, 123:683-90). En algunas realizaciones, el aceite de árbol de té está presente en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %.

aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, el aceite de árbol de té está presente en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, el aceite de árbol de té está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, el aceite de árbol de té está presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico útil para el tratamiento del acné puede ser el ácido aminolevulínico, la azitromicina, el metilaminolevulinato, el nadifloxacino, PRK124, el talarozol, el zileutón y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, dichos agentes están presentes en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, dichos agentes están presentes en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, dichos agentes están presentes en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, dichos agentes están presentes en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas a una concentración que varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.

Se describen diversos tratamientos para el acné, por ejemplo, en Krowchuk (2000, *Pediatric Dermatology*, 47:841-857); y Johnson et al. (2000, *American Family Physician*, 62:1823-1830 y 1835-1836).

Cualquiera de los agentes terapéuticos que se describen en el presente documento puede incorporarse en las composiciones de nanopartículas para usarse para el tratamiento del acné (por ejemplo, puede estar presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas en cualquiera de las concentraciones especificadas anteriormente). Cualquiera de los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del acné puede utilizarse en cualquier combinación de los mismos. Dichos agentes, cuando se usan en combinación, pueden estar presentes en la misma composición de nanopartículas o pueden estar presentes en diferentes composiciones de nanopartículas. En algunas realizaciones, la toxina botulínica se utiliza en combinación con una o más de las terapias para el acné que se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, la toxina botulínica no se utiliza en combinación con ninguna de las terapias para el acné que se describen en el presente documento. Se describen con más detalle a continuación consideraciones adicionales para las terapias combinadas, en la sección titulada "Aplicaciones de tratamiento de composiciones de nanopartículas".

Agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de la rosácea

En algunas realizaciones, un agente terapéutico es útil para tratar la rosácea. De acuerdo con la presente invención, un agente terapéutico que es útil para tratar la rosácea es la toxina botulínica. En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico puede ser un antibiótico oral, por ejemplo, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, antibiótico macrólido y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un agente terapéutico adicional puede ser la isotretinoína oral. En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico puede ser un antibiótico tópico (por ejemplo, metronidazol, clindamicina, eritromicina, etc.). En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico es un ácido azelaico tópico (por ejemplo, FINACEA, AZELEX™, FINEVIN®, SKINOREN, etc.); sulfacetamida tópica; azufre tópico; inhibidor tópico de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus, etc.); peróxido de benzoilo tópico; permetrina tópica; una combinación de metilsulfonilmetano (MSM) de origen vegetal y silimarina; y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico puede ser brimonidina, dapsona, IDP-115, PRK124, SR-01, tretinoína, sulfato de cinc y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, uno o más de los agentes terapéuticos descritos anteriormente están presentes en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En

algunas realizaciones, uno o más de los agentes terapéuticos descritos anteriormente están presentes en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %.

Cualquiera de los agentes terapéuticos que se describen en el presente documento puede incorporarse en las composiciones de nanopartículas para usarse para el tratamiento de la rosácea (por ejemplo, puede estar presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas en cualquiera de las concentraciones especificadas anteriormente). Cualquiera de los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de la rosácea puede utilizarse en cualquier combinación de los mismos. Dichos agentes, cuando se usan en combinación, pueden estar presentes en la misma composición de nanopartículas o pueden estar presentes en diferentes composiciones de nanopartículas. En algunas realizaciones, la toxina botulínica se utiliza en combinación con una o más de las terapias para la rosácea que se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, la toxina botulínica no se utiliza en combinación con ninguna de las terapias para la rosácea que se describen en el presente documento. Se describen con más detalle a continuación consideraciones adicionales para las terapias combinadas, en la sección titulada "Aplicaciones de tratamiento de composiciones de nanopartículas".

Agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos que producen sebo en exceso

En algunas realizaciones, un agente terapéutico es útil para tratar trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.). De acuerdo con la presente invención, un agente terapéutico que es útil para tratar trastornos que producen sebo en exceso es la toxina botulínica. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.) incluyen, pero sin limitación, ácido salicílico, ácido azelaico, sulfuro de selenio, imidazoles (por ejemplo, ketoconazol, miconazol, fluconazol, econazol, bifonazol, climazol, ciclopirox, ciclopiroxolamina, etc.), itraconazol, terbinafina, piritiona de cinc, peróxido de benzoílo, alquitrán, 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, uno o más de los agentes terapéuticos descritos anteriormente están presentes en una premezcla a una concentración de aproximadamente el 0,01 %, aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes terapéuticos descritos anteriormente están presentes en una composición de nanopartículas a una concentración de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 %.

Cualquiera de los agentes terapéuticos que se describen en el presente documento puede incorporarse en las composiciones de nanopartículas para usarse para el tratamiento de trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.) (por ejemplo, puede estar presente en una premezcla y/o en una composición de nanopartículas en cualquiera de las concentraciones especificadas anteriormente). Cualquiera de los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos que producen sebo en exceso puede utilizarse en cualquier combinación de los mismos. Dichos agentes, cuando se usan en combinación, pueden estar presentes en la misma composición de nanopartículas o pueden estar presentes en diferentes composiciones de nanopartículas. En algunas realizaciones, la toxina botulínica se utiliza en combinación con una o más de las terapias para el trastorno que produce sebo en exceso que se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, la toxina botulínica no se utiliza en combinación con ninguna de las terapias para el trastorno que produce sebo en exceso que se describen en el presente documento. Se describen con más detalle a continuación consideraciones adicionales para las terapias combinadas, en la sección titulada "Aplicaciones de tratamiento de composiciones de nanopartículas".

Administración

La presente invención proporciona nanoemulsiones para su uso en métodos de entrega de composiciones de nanopartículas para diversas aplicaciones incluyendo, por ejemplo, aplicaciones cosméticas y/o médicas. Dichas composiciones de nanopartículas pueden incluir uno o más agentes biológicamente activos. En determinadas realizaciones, las composiciones de nanopartículas incluyen toxina botulínica.

En algunas realizaciones, la presente invención contempla nanoemulsiones para su uso en métodos de entrega de composiciones de nanopartículas incluyendo, pero sin limitación, vías de administración transdérmicas, tópicas o intradérmicas. Estas vías de administración se ven particularmente favorecidas para formulaciones (por ejemplo, determinadas composiciones de nanopartículas que comprenden agentes terapéuticos particulares) que tienen por objeto tener un efecto localizado. La absorción tisular posterior de los ingredientes de la formulación, sin embargo, no

siempre es predecible.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas de acuerdo con la invención pueden encapsularse, por ejemplo, usando vehículos a base de lípidos, por ejemplo, para facilitar la entrada en las células. La eficacia los vehículos a base de lípidos, sin embargo, puede depender de: i) la composición lipídica (es decir, por ejemplo, la carga y el tamaño molecular); ii) la estructura (por ejemplo, el tamaño molecular y la ionización por pH) de cualquier agente biológicamente activo u otra entidad incluida en la composición; y iii) la salud global del sujeto. La presente invención contempla composiciones y métodos relacionados con nanoemulsiones uniformes (por ejemplo, nanoemulsiones microfluidificadas) que comprenden vehículos a base de lípidos, mejorando de este modo la biodisponibilidad de los cosmeceúticos.

La presente invención proporciona específicamente nanoemulsiones para su uso en métodos de administración de agentes terapéuticos y, en particular, de administración de composiciones de nanopartículas que comprenden agentes terapéuticos, para el tratamiento de trastornos o afecciones asociados al nivel dérmico de la piel, tales como acné, rosácea, trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.).

El agente terapéutico es la toxina botulínica. Los efectos clínicos de la administración transdérmica aplicada por vía tópica de toxinas botulínicas pueden observarse en una semana, de forma similar a las toxinas botulínicas administradas mediante inyección. La duración típica del alivio sintomático (es decir, por ejemplo, la parálisis muscular flácida) de una única inyección intramuscular de toxina botulínica de tipo A puede estar presente durante hasta cuatro meses o más; las duraciones del efecto clínico después de la administración transdérmica de toxinas botulínicas de acuerdo con la presente invención pueden estar presentes durante hasta cuatro meses o más, dependiendo de las características del sujeto individual y/o de la formulación específica de preparación de nanopartículas de toxina botulínica.

Los expertos habituales en la materia apreciarán que la toxina botulínica se administra actualmente casi exclusivamente mediante inyección y, en particular, mediante inyección de una solución salina líquida, por lo general reconstituida a partir de una preparación liofilizada.

Como ya se ha analizado, BOTOX® (un complejo de toxina de *Clostridium botulinum* de tipo A purificado, albúmina sérica humana y cloruro de sodio acondicionado en una forma estéril secada al vacío) actualmente se reconstituye para la inyección usando solución salina normal estéril sin conservante (cloruro de sodio al 0,9 %, calidad de inyección). Específicamente, los protocolos de inyección convencionales implican extraer la cantidad adecuada de diluyente en la jeringuilla de tamaño apropiado. Puesto que BOTOX® se desnaturaliza por burbujeo o agitación violenta similar, el diluyente se inyecta suavemente en un vial que contiene una cantidad designada de BOTOX® liofilizado. Los protocolos de inyección convencionales implican administrar soluciones acuosas de BOTOX® cuatro horas después de la reconstitución.

Aunque los problemas con las preparaciones de toxina botulínica disponibles (incluyendo problemas de estabilidad, problemas de esterilidad, etc.) son bien conocidos, se han desarrollado pocas formulaciones mejoradas. Además, la inyección sigue siendo el enfoque convencional para entregar toxina botulínica, a pesar de la no deseabilidad de las técnicas invasivas en general, la incomodidad del paciente, etc.

La presente invención proporciona nanoemulsiones para su uso en métodos para tratar el acné y/o la rosácea utilizando la administración tópica de composiciones de nanopartículas que comprenden uno o más agentes terapéuticos (incluyendo, pero sin limitación, la toxina botulínica).

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona nanoemulsiones para su uso en métodos de administración de un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) por vía transdérmica. La piel humana comprende la dermis y la epidermis. La epidermis tiene varias capas de tejido, en concreto, estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato basal (identificados en orden desde la superficie externa de la piel hacia adentro).

El estrato córneo presenta el obstáculo más significativo en la entrega transdérmica de medicamentos. El estrato córneo normalmente tiene aproximadamente 10 µm - 15 µm de espesor 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 penetración de sustancias a través de la piel (Bauerova et al., 2001, *Eur. J. Drug Metabolism Pharmacokinetics*, 26:85).

El resto de la epidermis debajo del estrato córneo tiene aproximadamente 150 µm de espesor. La dermis tiene aproximadamente 1 mm - 2 mm de espesor y se encuentra debajo de la epidermis. La dermis está soportada por diversos capilares, así como por procesos neuronales.

La administración transdérmica de productos farmacéuticos generalmente ha sido objeto de investigación en un intento de proporcionar una vía alternativa de administración de medicamentos sin las consecuencias no deseables asociadas a las inyecciones y la entrega oral. Por ejemplo, las agujas con frecuencia provocan dolor localizado, sangrado y

hematomas, y exponen potencialmente a los pacientes a enfermedades transmisibles. La administración oral con frecuencia adolece de poca biodisponibilidad de los medicamentos debido al entorno extremadamente ácido del estómago del paciente.

Se han realizado esfuerzos para desarrollar técnicas de administración transdérmica para determinados productos farmacéuticos en un intento de superar estas deficiencias mediante la administración no invasiva. Generalmente es deseable con la administración transdérmica reducir el daño en la piel del paciente. Por tanto, la administración transdérmica de medicamentos puede reducir o eliminar el dolor asociado a las inyecciones y/o reducir la probabilidad de infección.

Tradicionalmente, los intentos de administración transdérmica de medicamentos se han centrado en aumentar la permeabilidad del estrato córneo. Algunos intentos han incluido el uso de agentes potenciadores 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 eludir o extirpar porciones del estrato córneo. Además, los intentos han incluido el uso de ultrasonidos o iontoforesis para facilitar la penetración de productos farmacéuticos a través de la piel. En la mayoría de los casos, el objetivo ha sido entregar un agente farmacéutico, normalmente una molécula pequeña, a través de la piel de manera que un agente pueda pasar al lecho capilar en la dermis, donde el agente puede incorporarse sistémicamente en el sujeto para conseguir un efecto terapéutico.

Aunque las moléculas pequeñas han sido un foco principal de las técnicas de administración transdérmica, es importante indicar que parece que las moléculas grandes, tales como los polipéptidos y los complejos de proteínas, también son susceptibles de administración transdérmica. La eritropoyetina, que tiene aproximadamente 48 kD, también se ha administrado satisfactoriamente por vía transdérmica con la ayuda de ultrasonidos (Mitrugotri et al., 1995, *Science*, 269:850; y las Patentes de los EE.UU. 5.814.599 y 6.002.961).

La presente invención proporciona, entre otras cosas, nanoemulsiones para su uso en métodos de tratamiento del acné y/o la rosácea utilizando la aplicación tópica de agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) que no requiere el uso de agentes abrasivos u otros agentes alteradores (ya sean químicos, mecánicos, eléctricos, magnéticos, etc.). Los inventores han descubierto sorprendentemente que los agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) incorporados en composiciones de nanopartículas se entregan eficazmente por vía transdérmica sin etapas adicionales para permeabilizar o alterar el estrato córneo. El uso de dichos agentes o etapas con composiciones de nanopartículas no se excluye necesariamente en todas las realizaciones, pero tampoco es obligatorio.

En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas (por ejemplo, una nanoemulsión) se aplica directamente en la piel y para su absorción a través de las capas epidérmicas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas puede penetrar la capa superior de la piel, incluyendo el estrato córneo, los poros dérmicos y/o las glándulas dérmicas, sin el uso de potenciadores de la penetración de la piel químicos o mecánicos u otros agentes que provoquen abrasión.

Los expertos habituales en la materia apreciarán que las composiciones para la administración tópica pueden tener una formulación cosmética tal como un suavizante de la piel, una emulsión de tipo de loción nutritiva, 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 envase facial o gel facial, una formulación limpiadora tal como champús, enjuagues, limpiadores corporales, tónicos para el cabello o jabones, o una composición dermatológica tal como lociones, pomadas, geles, cremas, parches, desodorantes o pulverizaciones.

Una composición para la administración tópica de acuerdo con la invención puede formularse y/o administrarse de manera que pase una cantidad de agente terapéutico de entre aproximadamente 10^{-3} U/kg y 10 U/kg a través de la piel de un paciente (es decir, llegue a la capa dérmica). En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra de manera que pase entre aproximadamente 10^{-2} U/kg y aproximadamente 1 U/kg a través de la piel de un paciente. En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra de manera que pase entre aproximadamente 10^{-1} U/kg y aproximadamente 1 U/kg a través de la piel de un paciente. En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra de manera que pase entre aproximadamente 1 U/kg y aproximadamente 3 U/kg a través de la piel de un paciente. En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra de manera que pase entre aproximadamente 3 U/kg y aproximadamente 5 U/kg a través de la piel de un paciente. En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra de manera que pase entre aproximadamente 5 U/kg y aproximadamente 10 U/kg a través de la piel de un paciente. En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra de manera que pase entre aproximadamente 10 U/kg y aproximadamente 50 U/kg a través de la piel de un paciente. En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra de manera que pase entre aproximadamente 0,1 unidades y aproximadamente 5 unidades a través de la piel de un paciente. En algunas realizaciones, una composición se formula y/o administra a aproximadamente 1 U/ng, 10 U/ng, 100 U/ng, aproximadamente 250 U/ng, aproximadamente 500 U/ng, aproximadamente 750 U/ng, aproximadamente 0,1 U/pg, aproximadamente 0,25 U/pg, aproximadamente 0,5 U/pg, aproximadamente 1,0 U/pg, aproximadamente 10 U/pg o aproximadamente 100 U/pg. En algunas realizaciones, entre aproximadamente 1 U y aproximadamente 500 U, aproximadamente 5 U y aproximadamente 400 U, aproximadamente 10 U y aproximadamente 300 U, aproximadamente 50 U y aproximadamente 200 U o aproximadamente 100 U y aproximadamente 150 U de toxina

botulínica se administrarán al área de tratamiento de un paciente. En algunas realizaciones, aproximadamente 1 U, aproximadamente 2 U, aproximadamente 3 U, aproximadamente 4 U, aproximadamente 5 U, aproximadamente 6 U, aproximadamente 7 U, aproximadamente 8 U, aproximadamente 9 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 11 U, aproximadamente 12 U, aproximadamente 13 U, aproximadamente 14 U, aproximadamente 15 U, aproximadamente 16 U, aproximadamente 17 U, aproximadamente 18 U, aproximadamente 19 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 75 U, aproximadamente 100 U, aproximadamente 200 U, aproximadamente 300 U, aproximadamente 400 U o aproximadamente 500 U de toxina botulínica se administrarán al área de tratamiento de un paciente.

Los expertos habituales en la materia apreciarán que las unidades en el presente documento se refieren a Unidades que son biológicamente equivalentes o bioactivamente equivalentes a las Unidades definidas por los fabricantes comerciales de cualquier agente terapéutico dado.

Los efectos terapéuticos de un agente terapéutico administrado de acuerdo con la presente invención pueden persistir siempre que persistan los efectos de una solución inyectada. Por proporcionar un solo ejemplo, los efectos de dicha solución de toxina botulínica inyectada pueden persistir durante hasta aproximadamente 4 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 12 meses o más. Además, el uso de un vehículo de polímero sintético que pueda retener el agente terapéutico para que se libere lentamente puede prolongar los efectos durante hasta aproximadamente cinco años (Patente de los EE.UU. 6.312.708).

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos usos para formulaciones tópicas de un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) que evitan posibles complicaciones. Por proporcionar solo unos pocos ejemplos, dichas complicaciones pueden incluir toxicidad sistémica o intoxicación por botulismo. En algunas realizaciones, las dosificaciones de un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica, incluyendo los tipos A, B, C, D, E, F o G) pueden variar de tan solo aproximadamente 1 unidad a tanto como aproximadamente 20.000 unidades, con riesgo mínimo de efectos secundarios adversos. Las dosificaciones particulares pueden variar dependiendo de la afección que se trata y la posología terapéutica utilizada. Por ejemplo, si un agente terapéutico es la toxina botulínica, el tratamiento de los músculos subdérmicos hiperactivos puede requerir dosificaciones transdérmicas elevadas (por ejemplo, de 10 unidades a 20.000 unidades) de toxina botulínica. En comparación, el tratamiento de la inflamación neurógena o las glándulas sudoríparas hiperactivas puede requerir dosificaciones transdérmicas relativamente pequeñas (por ejemplo, de aproximadamente 1 unidad a aproximadamente 1.000 unidades) de toxina botulínica.

La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección, la composición particular, su modo de administración, su modo de actividad y similares. Las composiciones de acuerdo con la invención se formulan normalmente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de acuerdo con la invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad de la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de aclaramiento de la composición específica; la duración del tratamiento; los agentes terapéuticos y/o procedimientos utilizados en combinación o coincidencia con las composiciones específicas empleadas; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

En determinadas realizaciones, las composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse a niveles de dosificación suficientes para entregar de aproximadamente 0,001 ng/kg a aproximadamente 100 ng/kg, de aproximadamente 0,01 ng/kg a aproximadamente 50 ng/kg, de aproximadamente 0,1 ng/kg a aproximadamente 40 ng/kg, de aproximadamente 0,5 ng/kg a aproximadamente 30 ng/kg, de aproximadamente 0,01 ng/kg a aproximadamente 10 ng/kg, de aproximadamente 0,1 ng/kg a aproximadamente 10 ng/kg o de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 25 ng/kg o de aproximadamente 25 ng/kg a aproximadamente 50 ng/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. En determinadas realizaciones, las composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse a niveles de dosificación suficientes para entregar de aproximadamente 0,01 U/kg a aproximadamente 100 U/kg, de aproximadamente 0,1 U/kg a aproximadamente 50 U/kg, de aproximadamente 0,2 U/kg a aproximadamente 20 U/kg, de aproximadamente 0,5 U/kg a aproximadamente 15 U/kg, de aproximadamente 0,1 U/kg a aproximadamente 10 U/kg o de aproximadamente 0,5 U/kg a aproximadamente 5 U/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

La dosificación deseada puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, en días alternos, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada seis semanas, cada 2 meses, cada 3 meses, cada 4 meses, cada 6 meses, cada 9 meses, una vez al año o más. En determinadas realizaciones, la dosificación deseada puede entregarse usando administraciones múltiples (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) para la entrega transdérmica a un paciente humano. Una composición puede comprender entre aproximadamente 1 unidad y aproximadamente 20.000 unidades de agente terapéutico y una composición puede comprender una cantidad de agente terapéutico suficiente para conseguir un efecto terapéutico que dure entre 1 mes y 5 años.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden una o más composiciones de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsiones), junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con algunas realizaciones, se proporciona un método de administración de composiciones farmacéuticas que comprenden las composiciones de nanopartículas a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, las composiciones se administran a seres humanos. Para los fines de la presente divulgación, la frase "principio activo" en general se refiere a composiciones de nanopartículas como se describen en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas de agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) que permiten que el agente terapéutico penetre a través de la piel de un sujeto sin penetrar en una cantidad significativa a través de un vaso sanguíneo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, menos de aproximadamente el 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 10 % o incluso menos de aproximadamente el 5 %, del agente terapéutico presente en una composición farmacéutica penetra en un vaso sanguíneo tras la aplicación de una preparación tópica y/o transdérmica.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones tópicas de agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) que permiten que el agente terapéutico penetre hasta el nivel dérmico de la piel sin penetrar en una cantidad significativa hasta el nivel subdérmico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, menos de aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 10 %, menos del 5 % o incluso menos de aproximadamente el 1 %, del agente terapéutico presente en una composición farmacéutica penetra en el nivel subdérmico de la piel tras la aplicación de una preparación tópica y/o transdérmica.

Pueden prepararse formulaciones de las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento mediante cualquier método conocido o posteriormente desarrollado en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos preparativos incluyen la etapa de asociar el principio activo a un excipiente y/o uno o más ingredientes auxiliares, y después, si es necesario y/o deseable, conformar y/o acondicionar el producto en una unidad de dosis individual o múltiple.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede prepararse, acondicionarse y/o comercializarse a granel, como dosis unitaria individual y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad aislada de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosificación del principio activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, una mitad o un tercio de una dosificación de este tipo.

Las cantidades relativas de principio activo, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y/o el estado del sujeto tratado y, adicionalmente, dependiendo de la vía por la que ha de administrarse la composición. A modo de ejemplo, una composición puede comprender entre el 0,1 % y el 100 % (p/p) de principio activo.

Las formulaciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005) desvela diversos excipientes utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio excipiente convencional sea incompatible con una sustancia o sus derivados, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseable o la interacción de otro modo de forma perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

En algunas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable tiene una pureza de al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 %. En algunas realizaciones, un excipiente está aprobado Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos. En algunas realizaciones, un excipiente es de calidad farmacéutica. En algunas realizaciones, un excipiente cumple con los criterios de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Británica y/u otra

Farmacopea Internacional.

- Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, diluyentes inertes, agentes de dispersión y/o granulación, tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes y/o aceites lubricantes. Dichos excipientes pueden incluirse opcionalmente en formulaciones farmacéuticas. Puede haber presentes excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y/o perfumantes en la composición, de acuerdo con el criterio del experto en formulación.
- Los diluyentes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrógenofosfato de calcio, lactosa fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, etc., y/o combinaciones de los mismos.
- Los agentes granulantes y/o dispersantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato sódico de almidón, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinilpirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetil almidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, silicato de aluminio y magnesio (VEEGUM®), etc., y/o combinaciones de los mismos.
- Los agentes tensioactivos y/o emulsionantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, emulsionantes naturales (por ejemplo, goma arábica, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, chondrus, colesterol, xantana, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, lanolina, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita [silicato de aluminio] y VEEGUM® [silicato de aluminio y magnesio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol polivinílico), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, poli(ácido acrílico), polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenina, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácido graso sorbitano (por ejemplo, monolaurato de polioxietileno sorbitano [TWEEN®20], polioxietileno sorbitano [TWEEN®60], monooleato de polioxietileno sorbitano [TWEEN®80], monopalmitato de sorbitano [SPAN®40], monoestearato de sorbitano [SPAN®60], triestearato de sorbitano [SPAN®65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitano [SPAN®80]), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno [MYRJ®45], aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polioxietilenado, estearato de polioximetileno y SOLUTOL®), ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, CREMOPHOR®), éteres de polioxietileno, (por ejemplo, polioxietilén lauril éter [BRIJ®30]), poli(vinilpirrolidina), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato de sodio, PLURONIC®F 68, POLOXAMER®188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc., y/o combinaciones de los mismos.
- Los agentes aglutinantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón); gelatina; azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol); gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidina), silicato de aluminio y magnesio (VEEGUM®) y arabinogalactano de alerce); alginatos; óxido de polietileno; polietilenglicol; sales de calcio inorgánicas; ácido silícico; polimetacrilatos; ceras; agua; alcohol; etc.; y combinaciones de los mismos.
- Los conservantes de ejemplo pueden incluir, pero sin limitación, antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohólicos, conservantes ácidos y/u otros conservantes. Los antioxidantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y/o sulfito de sodio. Los ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), monohidrato de ácido cítrico, edetato disódico, edetato dipotásico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sodio, ácido tartárico y/o edetato trisódico. Los conservantes antimicrobianos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y/o timerosal. Los conservantes antimicóticos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y/o ácido sórbico. Los conservantes alcohólicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y/o alcohol feniletílico. Los conservantes ácidos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, vitamina A,

vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y/o ácido fítico. Otros conservantes incluyen, pero sin limitación, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLS), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, GLYDANT PLUS®, PHENONIP®, metilparabeno, GERMALL®115, GERMABEN®II, NEOLONE™, KATHON™ y/o EUXYL®.

Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen, pero sin limitación, soluciones de tampón citrato, soluciones de tampón acetato, soluciones de tampón fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glucobionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, hidróxidofosfato de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas potásicas, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua apirógena, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, etc., y/o combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes lubricantes incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, etc., y combinaciones de los mismos.

Los aceites de ejemplo incluyen, pero sin limitación, aceites de almendras, nuez de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semillas de grosella negra, borraja, enebro rojo, camomila, canola, alcaravea, carnaúba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semillas de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, semillas de lino, geraniol, calabaza, semillas de uva, avellanas, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semillas de mango, semillas de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, reloj anaranjado, palma, nuez de palma, nuez de melocotón, cacahuete, semillas de amapola, semillas de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, madera de sándalo, camelia sasquana, aceite especiado, espinoso cervatillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, camelia, vetiver, avellana y germen de trigo. Los aceites de ejemplo incluyen, pero sin limitación, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona, triglicéridos de cadena media (por ejemplo, aceite 1349) y/o combinaciones de los mismos.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica y/o transdérmica de una composición pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes, desodorantes y/o parches. Generalmente, un principio activo se mezcla (por ejemplo, en condiciones estériles) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier conservante y/o tampón necesario según se requiera. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que con frecuencia tienen la ventaja adicional de proporcionar una entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo y/o dispensando el compuesto en el medio adecuado. Como alternativa o adicionalmente, la velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad y/o dispersando el compuesto en una matriz polimérica y/o gel.

Los expertos habituales en la materia apreciarán que las composiciones de acuerdo con la invención que consiguen la administración transdérmica de un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) pueden incorporarse en un dispositivo tal como, por ejemplo, un parche. En la técnica se conoce una diversidad de estructuras de parches transdérmicos; los expertos habituales en la materia apreciarán que las composiciones de nanopartículas pueden incorporarse fácilmente en cualquiera de una diversidad de dichas estructuras. En algunas realizaciones, un parche transdérmico puede comprender adicionalmente una pluralidad de agujas que se extienden desde una cara del parche que se aplica en la piel, en el que 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 la Patente de Diseño de los EE.UU. 296.006; y las Patentes de los EE.UU. 6.010.715; 5.591.767; 5.008.110; 5.683.712; 5.948.433; y 5.965.154). Los parches adhesivos en general se caracterizan por tener una capa adhesiva, que se aplicará en la piel de un paciente, un depósito o reservorio para contener un agente farmacéutico y una superficie exterior que evita la fuga del producto farmacéutico del depósito. La superficie exterior de un parche es normalmente no adhesiva.

De acuerdo con la presente invención, se incorpora un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) en el parche de manera que permanezca estable durante períodos prolongados de tiempo. Por ejemplo, puede haber presente un agente terapéutico en una composición de nanopartículas. Como alternativa o adicionalmente, puede incorporarse un agente terapéutico en una matriz polimérica que estabilice el agente y permita que el agente difunda desde la matriz

y el parche. También puede incorporarse un agente terapéutico en la capa adhesiva del parche para que una vez que el parche se aplique a la piel, el agente pueda difundir a través de la piel. En algunas realizaciones, puede activarse por calor una capa adhesiva cuando las temperaturas de aproximadamente 37 °C provocan que el adhesivo se licue lentamente de manera que el agente difunda a través de la piel. El adhesivo puede permanecer pegajoso cuando se almacena a menos de 37 °C y una vez aplicado en la piel, el adhesivo pierde su pegajosidad a medida que se licua. La administración del agente terapéutico se completa una vez que el parche ya no se adhiere a la piel.

En algunas realizaciones, puede proporcionarse un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) en un depósito en el parche de manera que la presión aplicada al parche haga que el agente terapéutico se dirija fuera del parche (opcionalmente a través de agujas) y a través del estrato córneo.

Los dispositivos adecuados para su uso en la entrega de composiciones farmacéuticas intradérmicas que se describen en el presente documento incluyen dispositivos de aguja corta tales como los que se describen en las patentes de los EE.UU. 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 pueden administrarse mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración eficaz de una aguja en la piel, tales como los que se describen en la publicación PCT WO 99/34850 y equivalentes funcionales de los mismos. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro que entregan vacunas líquidas a la dermis a través de un inyector de chorro líquido y/o a través de una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que alcanza la dermis. Se describen dispositivos de inyección de chorro, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. 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 en las Publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos de entrega balística de polvo/partículas que usan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas exteriores de la piel hasta alcanzar la dermis. Como alternativa o adicionalmente, pueden usarse jeringuillas convencionales en el método clásico de mantoux de administración intradérmica.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen, pero sin limitación, preparaciones líquidas y/o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua y/o de agua en aceite tales como cremas, pomadas y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones que pueden administrarse por vía tópica, por ejemplo, pueden comprender de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de principio activo, aunque la concentración del principio activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del principio activo en el disolvente. Las formulaciones para la administración tópica pueden comprender adicionalmente uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en el presente documento.

Los expertos habituales en la materia apreciarán que un parche transdérmico es solo un ejemplo de un dispositivo con el que pueden administrarse composiciones de nanopartículas. Por proporcionar solo algunos otros ejemplos, puede emplearse un dispositivo que permita aplicar la composición sin aplicar primero la composición en los dedos, lo que puede conducir a una parálisis no deseable de los dedos. Los dispositivos adecuados incluyen guantes, espátulas, torundas, jeringuillas sin agujas y parches adhesivos. El uso de espátulas, torundas o similares puede requerir que el dispositivo se inserte en un recipiente que contenga la composición. El uso de jeringuillas puede lograrse llenando la jeringuilla con la composición. Después, una composición puede extenderse por vía tópica mediante espátulas o torundas o puede expulsarse de las jeringuillas sobre la piel del paciente.

En muchas realizaciones, puede ser deseable limitar la entrega de un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) a solamente un área de entrega prevista. En algunas realizaciones, dicha entrega limitada puede lograrse utilizando una composición de nanopartículas en un dispositivo de aplicación que permita la aplicación de la composición a un sitio objetivo en la piel sin aplicar la composición a áreas de la piel que no sean el sitio objetivo. De manera clara, puede utilizarse un parche transdérmico para este fin. Como alternativa o adicionalmente, si un agente terapéutico ha de aplicarse por vía tópica solo a un área seleccionada, otras áreas pueden cubrirse o pretratarse o protegerse de la exposición.

Pueden encontrarse consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes farmacéuticos, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Aplicaciones de tratamiento de composiciones de nanopartículas

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona tratamiento de afecciones o trastornos asociados al nivel dérmico de la piel, incluyendo, pero sin limitación, acné, rosácea, trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.), a través de la administración transdérmica de uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, toxina botulínica) a un sujeto en el contexto de una composición de nanopartículas. Dicha entrega es útil en una diversidad de contextos, incluyendo en particular determinadas aplicaciones cosméticas y médicas. Determinadas aplicaciones de este tipo se analizan con más detalle a continuación.

La dermis

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de afecciones, enfermedades y/o trastornos que implican la capa de la piel denominada la "dermis". En general, la dermis es la capa de piel debajo de la epidermis que contiene tejido conectivo y protege al cuerpo del estrés y la tensión. La dermis está estrechamente conectada a la epidermis mediante una membrana basal y alberga terminaciones nerviosas que proporcionan la sensación de tacto y calor. La dermis contiene folículos pilosos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos en la dermis proporcionan nutrición y eliminación de desechos a sus propias células, así como al estrato basal de la epidermis.

La dermis se divide estructuralmente en dos áreas: un área superficial adyacente a la epidermis, denominada región papilar, y un área profunda y más gruesa conocida como región reticular. La región papilar comprende tejido conectivo areolar laxo. Recibe su nombre por sus proyecciones en forma de dedos (denominadas papilas) que se extienden hacia la epidermis. Las papilas proporcionan a la dermis una superficie "irregular" que se entrelaza con la epidermis, fortaleciendo la conexión entre las dos capas de la piel. También se encuentran dentro de la región reticular las raíces del cabello, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, receptores, uñas y vasos sanguíneos.

La dermis comprende glándulas sebáceas, que secretan una sustancia oleosa denominada sebo que comprende lípidos y restos de células muertas que producen grasa. El sebo normalmente comprende aproximadamente el 25 % de monoésteres de cera, aproximadamente el 41 % de triglicéridos, aproximadamente el 16 % de ácidos grasos libres y aproximadamente el 12 % de escualeno. En las glándulas sebáceas, el sebo se produce dentro de células especializadas y se libera a medida que estas células explotan; Por tanto, las glándulas sebáceas se clasifican como glándulas holocrinas. El sebo actúa para proteger e impermeabilizar el cabello y la piel y evita que se sequen, se quiebren y se agrieten. También puede inhibir el crecimiento de microorganismos en la piel. El sebo en sí mismo es inodoro, pero su descomposición bacteriana puede producir olores. El sebo es una de las causas de que algunas personas experimenten cabello o piel "grasa" si no se lo lavan durante varios días. El sebo también se encuentra en el cerumen.

La dermis comprende dos tipos diferentes de glándulas sudoríparas: glándulas sudoríparas apocrinas y glándulas sudoríparas merocrinas. Ambos tipos de glándulas contienen células mioepiteliales, células epiteliales especializadas ubicadas entre las células glandulares y la lámina basal subyacente. Las contracciones de las células mioepiteliales comprimen la glándula y descargan cualquier secreción acumulada. Las actividades secretoras de las células glandulares y las contracciones de las células mioepiteliales están controladas tanto por el sistema nervioso autónomo como por las hormonas circulantes.

Las glándulas sudoríparas apocrinas se desarrollan durante las edades de la pubertad temprana a media dentro del intervalo de edad de 13 a 15 y liberan cantidades de sudor mayores de lo normal durante aproximadamente un mes, regulando y liberando cantidades normales de sudor después de un determinado período de tiempo. Estas glándulas producen sudor que contiene moléculas orgánicas (lípidos y proteínas) y feromonas. Principalmente presentes en la cara, en las axilas y alrededor del área genital, su actividad es la principal causa del olor a sudor, debido a las bacterias que descomponen los compuestos orgánicos del sudor.

El nombre glándula sudorípara apocrina es arcaico; Ya no se cree que estas glándulas secreten sus productos mediante un mecanismo apocrino en el que la porción apical de la célula se desprende con productos secretores en su interior. Más bien, las glándulas sudoríparas apocrinas secretan de manera merocrina: las vesículas unidas a la membrana se unen a la membrana plasmática de las células secretoras y liberan productos mediante exocitosis sin pérdida neta de la membrana plasmática. Estas glándulas todavía se denominan glándulas sudoríparas apocrinas para distinguirlas de las glándulas sudoríparas merocrinas (ecrinas).

Las glándulas sudoríparas merocrinas (glándulas sudoríparas ecrinas) son mucho más numerosas y se distribuyen más ampliamente que las glándulas sudoríparas apocrinas. El tegumento adulto contiene aproximadamente 3 millones de glándulas merocrinas. Son más pequeñas que las glándulas sudoríparas apocrinas y no se extienden hasta la dermis. Las palmas y las plantas tienen los números más altos; se estima que la palma de la mano tiene aproximadamente 500 glándulas por centímetro cuadrado (3000 glándulas por pulgada cuadrada). Las glándulas sudoríparas merocrinas son glándulas tubulares enrolladas que descargan sus secreciones directamente sobre la superficie de la piel.

La dermis comprende folículos pilosos, que están unidos a glándulas sebáceas. También unido al folículo hay un pequeño haz de fibra muscular ("erectores del pelo") que es responsable de provocar que la lisis del folículo se vuelva más perpendicular a la superficie de la piel y de provocar que el folículo sobresalga ligeramente por encima de la piel circundante (piloerección), dando como resultado la piel de gallina.

Los folículos pilosos son estructuras que soportan el crecimiento del cabello empaquetando células viejas. En la base de un folículo piloso hay una estructura grande que se denomina papila, que se compone principalmente de tejido conectivo y un bucle capilar. Alrededor de la papila se encuentra la matriz capilar, una colección de células epiteliales

con frecuencia intercaladas con melanocitos. La división celular en la matriz capilar es responsable de las células que formarán las estructuras principales de la fibra capilar y la vaina interna de la raíz. La papila por lo general es ovoide o en forma de pera con la matriz envuelta completamente a su alrededor, excepto por una conexión corta en forma de tallo con el tejido conectivo circundante que proporciona acceso al capilar. La vaina de la raíz se compone de una vaina externa de la raíz ("capa de Henle"), una capa intermedia ("capa de Huxley") y una cutícula interna que es continua con la capa más externa de la fibra capilar. La fibra capilar se compone de una cutícula que es continua con la vaina de la raíz, una corteza intermedia y una médula interna.

El cabello crece en ciclos de diversas fases: anágena (fase de crecimiento), catágena (fase de retroceso o involución) y telógena (fase de reposo). Cada fase tiene varias subfases distinguibles morfológica e histológicamente. Antes del inicio del ciclo hay una fase de morfogénesis folicular y también hay una fase de desprendimiento ("exógena") en la que un cabello sale del folículo. Normalmente, hasta el 90 % de los folículos pilosos están en fase anágena, mientras que el 10-14 % están en la telógena y el 1-2 % en la catágena. La duración del ciclo varía en diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, el ciclo de las cejas dura aproximadamente 4 meses, mientras que el ciclo del cuero cabelludo tarda de 3 a 4 años en completarse. Los ciclos de crecimiento están controlados por una señal química como el factor de crecimiento epidérmico.

La toxina botulínica A (BTXA) se ha convertido en un fármaco ampliamente utilizado en dermatología cosmética. Los efectos adversos de la BTXA observados con el uso cosmético pueden tener un impacto significativo en la salud y el aspecto del paciente y pueden disuadir el uso del paciente y/o el uso repetido. En la actualidad, la BTXA es administrada por personal médico y en un entorno clínico, tanto porque la BTXA se administra mediante inyección, lo que requiere personal capacitado, como porque las herramientas principales para prevenir los efectos adversos de la BTXA son el conocimiento y la habilidad. El uso de técnicas de inyección correctas es obligatorio puesto que la mayor parte de los efectos no deseados son provocados por una técnica incorrecta. El conocimiento de la anatomía humana (es decir, por ejemplo, los músculos faciales y extrafaciales, la ubicación y profundidad de las glándulas, etc.), es importante para que los médicos seleccionen la dosis, el tiempo y la técnica óptimos.

Los efectos adversos más comunes de los procedimientos actuales para administrar BTXA son el dolor y el hematoma. Cuando la solución de BTXA se administra mediante inyección en la región periocular, la ptosis de los párpados y las cejas son efectos adversos comunes. También pueden producirse efectos adversos tales como dolor, hematoma, equimosis y cardenales en la cara superior e inferior y en sitios extrafaciales. Otros posibles efectos adversos incluyen, pero sin limitación, dolor de cabeza y posible interacción con medicamentos concomitantes. Se han hecho sugerencias para evitar los efectos adversos menos deseados mediante la implementación de las técnicas adecuadas de dilución, almacenamiento e inyección, así como la exclusión cuidadosa de pacientes con cualquier contraindicación. El dolor, el hematoma, la equimosis y los cardenales pueden prevenirse enfriando la piel antes y después de la inyección de BTXA. La ptosis del párpado superior puede corregirse en parte usando colirios de apraclonidina o fenilefrina (Wollina et al., 2005, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 6:141). Sin embargo, los efectos adversos significativos permanecen con las estrategias actuales.

Por el contrario, la presente invención proporciona métodos y composiciones para administrar segura y eficazmente agentes terapéuticos, tales como toxinas botulínicas, de una manera que minimizan los efectos secundarios adversos. En algunas realizaciones, la administración tópica de un agente terapéutico reduce los efectos secundarios no deseados en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la administración no tópica (por ejemplo, inyección, administración oral, etc.) del mismo agente terapéutico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración tópica de un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) reduce el dolor, los cardenales, la equimosis y/o el hematoma en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la inyección del mismo agente terapéutico.

En algunas realizaciones, la administración tópica de un agente terapéutico reduce los efectos sistémicos no deseados en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la administración no tópica (por ejemplo, inyección, administración oral, etc.) del mismo agente terapéutico. En algunas realizaciones, la administración tópica de un agente terapéutico reduce los niveles sanguíneos no deseables en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la administración no tópica (por ejemplo, inyección, administración oral, etc.) del mismo agente terapéutico. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la administración tópica de toxina botulínica reduce la incidencia y/o la gravedad del botulismo en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la inyección de toxina botulínica. En realizaciones específicas, la administración tópica de toxina botulínica reduce la entrega del agente terapéutico al torrente sanguíneo en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la inyección de toxina botulínica.

aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la inyección de toxina botulínica.

- En algunas realizaciones, la administración tópica de un agente terapéutico reduce el daño al tejido nervioso subyacente (por ejemplo, parálisis neuronal) en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la administración no tópica (por ejemplo, inyección, administración oral, etc.) del mismo agente terapéutico. En algunas realizaciones, la administración tópica de un agente terapéutico reduce los efectos no deseados en los músculos (por ejemplo, parálisis muscular) en aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % con respecto a la administración no tópica (por ejemplo, inyección, administración oral, etc.) del mismo agente terapéutico.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos y composiciones para la entrega específica de agentes terapéuticos a estructuras dérmicas. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos se administran específicamente a estructuras dérmicas sin entrega significativa a estructuras subdérmicas. En algunas realizaciones, más de aproximadamente el 50 %, más de aproximadamente el 60 %, más de aproximadamente el 70 %, más de aproximadamente el 80 %, más de aproximadamente el 85 %, más de aproximadamente el 90 %, más de aproximadamente el 95 %, más de aproximadamente el 96 %, más de aproximadamente el 97 %, más de aproximadamente el 98 %, más de aproximadamente el 99 %, más de aproximadamente el 99,5 % o aproximadamente el 100 % de un agente terapéutico administrado en la piel de un sujeto se entrega específicamente a la dermis. En algunas realizaciones, menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 40 %, menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 20 %, menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 4 %, menos de aproximadamente el 3 %, menos de aproximadamente el 2 %, menos de aproximadamente el 1 %, menos de aproximadamente el 0,5 % o menos de aproximadamente el 0,1 % de un agente terapéutico administrado en la piel de un sujeto se entrega a estructuras subdérmicas.
- En algunas realizaciones, la entrega específica a las estructuras dérmicas se logra mediante la aplicación de una dosis de agente terapéuticamente activo que es inferior a una dosis por área utilizada para conseguir la entrega a las estructuras subdérmicas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se aplica un volumen de composición de nanopartículas a un área superficial más grande; en algunas realizaciones, se utiliza una composición de nanopartículas que contiene una cantidad reducida de agente terapéutico por unidad de volumen de composición; en algunas realizaciones, se reduce la penetración del agente terapéutico y/o la composición de nanopartículas en la piel (por ejemplo, a través de la combinación con inhibidores de penetración y/o el ajuste de las características de la composición de nanopartículas, tales como el tamaño de partícula, las relaciones de componentes, la identidad de componentes, etc. y combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, la dosis más baja es al 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 más de aproximadamente 100 veces inferior a una dosis por área utilizada para conseguir la entrega a las estructuras subdérmicas.
- En algunas realizaciones, la presente invención contempla el método de administración de agentes terapéuticos como una composición entregada por vía tópica y/o por vía local que comprende una composición de nanopartículas tal como una nanoemulsión (por ejemplo, nanoemulsión microfluidificada). En algunas realizaciones, la composición se formula como una crema, pomada, aceite, espuma, pulverización, loción, líquido, polvo, loción espesante o gel. Las formulaciones que comprenden las composiciones de nanopartículas pueden contener agua y también cualquier disolvente cosméticamente aceptable, en particular, monoalcoholes, tales como alcoholes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como etanol, isopropanol, alcohol bencílico y alcohol fenilético), polialcoholes, tales como alquilenglicoles (como glicerina, etilenglicol y propilenglicol) y éteres de glicol, tales como mono-, di- y tri-etilenglicol monoalquil éteres, por ejemplo, etilenglicol monometil éter y dietilenglicol monometil éter, utilizados solos o en una mezcla. Dichos componentes pueden estar presentes, por ejemplo, en proporciones de hasta el 70 % en peso, con respecto al peso de la composición total.
- Las formulaciones que incluyen composiciones de nanopartículas pueden contener al menos una carga, por ejemplo, con el fin de obtener un producto mate, que puede desearse especialmente para individuos con piel grasa. El término "carga" significa cualquier partícula que sea sólida a temperatura ambiente y presión atmosférica, utilizada sola o en combinación, que no reaccione químicamente con los diversos ingredientes de la composición y que sea insoluble en estos ingredientes, incluso cuando se lleven estos ingredientes a una temperatura superior a la temperatura ambiente y especialmente a su punto de reblandecimiento o a su punto de fusión. Dichas cargas inertes normalmente tienen puntos de fusión al menos superiores a 170 °C, superiores a 180 °C, superiores a 190 °C o superiores a 200 °C.
- Las cargas pueden ser absorbentes o no absorbentes, es decir, capaces en particular de absorber los aceites de la composición y también las sustancias biológicas secretadas por la piel. En algunas realizaciones, las cargas son partículas y tienen un diámetro aparente que varía de 0,01 μm a 150 μm , de 0,5 μm a 120 μm o de 1 μm a 80 μm . Un

diámetro aparente corresponde al diámetro del círculo en el que se inscribe la partícula elemental a lo largo de su dimensión más pequeña (espesor para las laminillas).

Las composiciones farmacéuticas se describen con más detalle en la sección titulada "Composiciones farmacéuticas".

5

Acné común

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas pueden comprender al menos un agente terapéutico que sea útil para tratar el acné común (habitualmente denominado "acné"), una enfermedad de la piel provocada por cambios en las unidades pilosebáceas (es decir, estructuras de la piel que comprenden un folículo capilar y su glándula sebácea asociada). En algunas realizaciones, el acné es inflamatorio. En algunas realizaciones, el acné no es inflamatorio. Aunque no es potencialmente mortal, el acné común puede provocar problemas importantes a 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 las personas que lo padecen. A pesar de algunos éxitos recientes en la terapia del acné, los fracasos del tratamiento siguen siendo comunes, especialmente en mujeres adultas. Aunque muchos adultos "superan" esta enfermedad, hay algunos que continúan afectados durante gran parte de la edad adulta, a pesar de los continuos avances médicos. Desafortunadamente, el medicamento para el acné más potente que se usa actualmente se administra por vía sistémica a través de un tratamiento que es teratogénico, un problema importante para muchas mujeres. Existe una necesidad no satisfecha de un tratamiento más localizado y eficaz para el acné, uno con efectos secundarios mínimos.

En general, el acné se desarrolla como resultado de bloqueos de los folículos. La patología se centra en las unidades pilosebáceas, que comprenden una glándula sebácea, un folículo (es decir, poro) y un vello. Entre los primeros eventos que conducen al acné se encuentran la hiperqueratinización y la formación de un tapón de queratina y sebo (un "microcomedón"), que obstruye la región superior de un folículo. Se produce un agrandamiento de las glándulas sebáceas y un aumento en la producción de sebo con una mayor producción de andrógenos en adrenarquia. Un microcomedón puede agrandarse para formar un comedón abierto (un "punto negro") o un comedón cerrado (un "punto blanco"). En estas condiciones, la bacteria *Propionibacterium acnes* que aparece en gran medida de forma natural puede provocar inflamación, conducir a lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas infectadas o nódulos) en la dermis alrededor del microcomedón o el comedón, que da como resultado enrojecimiento y puede dar como resultado formación de cicatrices o hiperpigmentación.

La adolescencia está marcada por un aumento en los niveles de andrógenos circulantes, en particular sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS). Se cree que el aumento de los niveles de andrógenos hace que las glándulas sebáceas se agranden y aumenten la producción de sebo. Aunque la mayor parte 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. Además, los pacientes con acné normalmente producen sebo que es deficiente en ácido linoleico, que es una causa potencial de queratinización anormal y obstrucción folicular.

En respuesta al aumento de los niveles de sebo, *Propionibacterium acnes*, una bacteria difteroides grampositiva, normalmente anaeróbica aerotolerante, de crecimiento relativamente lento, con frecuencia coloniza los folículos sebáceos. *P. acnes* exacerba el acné actuando como quimioatrayente para neutrófilos. Los neutrófilos ingieren *P. acnes* y, al hacerlo, liberan diversas enzimas hidrolíticas que dañan la pared folicular. Entonces, el contenido folicular liberado invade la dermis y provoca una reacción inflamatoria, que se manifiesta como pústulas, pápulas eritematosas o nódulos. En una vía separada, *P. acnes* puede hidrolizar los triglicéridos a ácidos grasos libres, lo que también aumenta la inflamación y la obstrucción folicular. *P. acnes* también puede activar los componentes del complemento del sistema inmunitario, lo que también puede conducir a la obstrucción folicular.

Los folículos están revestidos con epitelio escamoso, una capa de células contigua a la superficie de la piel. En un individuo con acné, el desprendimiento de células de este revestimiento con frecuencia se ve impedido, tal vez debido a un nivel aumentado de adhesión intercelular que promueve la retención de células. Las células retenidas pueden obstruir los folículos, dando como resultado comedones. Dicho desprendimiento inhibido puede estar relacionado con anomalías en la diferenciación epidérmica y/o con una composición anormal del sebo (por ejemplo, una deficiencia en ácido linoleico). También se ha demostrado que los niveles aumentados de sebo pueden irritar los queratinocitos, provocando la liberación de interleucina-1, que a su vez puede provocar hiperqueratinización folicular. En general, cada una de estas vías que provocan acné, que no son mutuamente excluyentes, se asocian a la obstrucción folicular.

Se sabe que varios factores están relacionados con el acné, incluyendo, pero sin limitación, la historia familiar y/o genética (véase, por ejemplo, Ballanger et al., 2006, *Dermatology*, 212:145-149); la actividad hormonal (por ejemplo, ciclos menstruales, pubertad, etc.); el estrés (por ejemplo, a través del aumento de la producción de hormonas de las glándulas suprarrenales); las glándulas sebáceas hiperactivas; la acumulación de células muertas de la piel; las bacterias en los poros (por ejemplo, *P. acnes*); la irritación de la piel o rascarse; el uso de esteroides anabólicos; el uso de medicamentos que contienen halógenos (por ejemplo, yoduros, cloruros, bromuros), litio, barbitúricos o andrógenos; la exposición a determinados compuestos químicos (por ejemplo, dioxinas tales como las dioxinas cloradas); la exposición a testosterona, dihidrotestosterona (DHT), sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y/o

factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I); la dieta que incluye leche y/o altos niveles de carbohidratos; los niveles bajos de vitaminas A y/o E; la mala higiene; o cualquier combinación de los mismos.

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

La presente invención proporciona métodos de tratamiento del acné que comprenden la administración tópica de una composición de nanopartículas que comprende al menos un agente terapéutico a un sujeto que padece, es susceptible y/o muestra síntomas de acné. En algunas realizaciones, una composición de nanopartículas de este tipo se administra por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, la cara, el cuello, la espalda, los brazos, el pecho, etc.). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas para el tratamiento del acné se formulan en una crema, loción, gel, protector solar, etc. Se describen con más detalle consideraciones adicionales para la formulación y administración en las secciones tituladas "Composiciones farmacéuticas" y "Administración".

En algunas realizaciones, la toxina botulínica (por ejemplo, administrada en el contexto de una composición de nanopartículas) puede utilizarse para tratar el acné. Se ha publicado que la toxina botulínica inyectada alivia la aparición del acné. Por ejemplo, véase la Patente de los EE.UU. 7.226.605. Sin embargo, como se describe en el presente documento, existen numerosos efectos secundarios negativos asociados a la inyección de toxina botulínica. La presente invención contempla la administración de una composición de nanopartículas de toxina botulínica tal como una nanoemulsión de toxina botulínica (por ejemplo, una nanoemulsión de toxina botulínica microfluidificada) a un paciente que presente síntomas de acné.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas pueden comprender cualquier agente terapéutico que sea útil para el tratamiento del acné, incluyendo todos los agentes terapéuticos para el acné enumerados en la sección titulada "Agentes terapéuticos". En algunas realizaciones, dichos agentes incluyen, pero sin limitación, limpiadores o jabones; bactericidas tópicos (por ejemplo, peróxido de benzoilo, triclosán, gluconato de clorhexidina, etc.); antibióticos tópicos (por ejemplo, eritromicina aplicada por vía externa, clindamicina, tetraciclina, etc.); antibióticos orales (por ejemplo, eritromicina, tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, trimetoprim, etc.); tratamientos hormonales (por ejemplo, anticonceptivos orales de estrógeno/progestágeno, espironolactona a dosis bajas, cortisona, etc.); retinoides tópicos (por ejemplo, tretinoína [RETIN-A®], adapaleno [DIFFERIN®], tazaroteno [TAZORAC®], retinol, isotretinoína, etc.); retinoides orales (por ejemplo, isotretinoína [ACUTANE®, AMNESTEEM™, SOTRET™, CLARAVIS™]); hierbas (por ejemplo, aloe vera; aruna, haldi [cúrcuma], papaya, etc.); ácido azelaico; agentes antiinflamatorios (por ejemplo, naproxeno, ibuprofeno, rofecoxib [Tehrani y Dharmalingam, 2004, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 70:345-348], etc.); nicotinamida [vitamina B3]; aceite de árbol de té [aceite de melaleuca]; rofecoxib; cinc (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; como se describe con más detalle en la sección titulada "Agentes terapéuticos".

Se apreciará que las composiciones de nanopartículas de acuerdo con la presente invención pueden emplearse en terapias combinadas. En algunas realizaciones, la presente invención abarca "cócteles terapéuticos" que comprenden composiciones de nanopartículas. La combinación particular de terapias (tratamientos o procedimientos terapéuticos) que han de emplearse en una posología combinada tendrá en cuenta la compatibilidad de los tratamientos y/o procedimientos terapéuticos y el efecto terapéutico deseado que han de conseguirse. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden una o más composiciones de nanopartículas pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de otros agentes y/o procedimientos farmacéuticos deseados. En algunas realizaciones, las propias composiciones de nanopartículas pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe en el presente documento.

La combinación particular de terapias que ha de emplearse en una posología de combinación generalmente tendrá en cuenta la compatibilidad de los tratamientos y/o procedimientos terapéuticos deseados y el efecto terapéutico deseado que han de conseguirse. Se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, puede administrarse una composición de nanopartículas simultáneamente con otro agente que sea útil para tratar un trastorno asociado al nivel dérmico de la piel, etc.) o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, una composición de nanopartículas puede administrarse simultáneamente con otro agente que sea útil para aliviar cualquier efecto secundario adverso de la composición de nanopartículas). En algunas realizaciones, las composiciones de acuerdo con la invención se administran con un segundo agente terapéutico que está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA).

Por "en combinación con" no se pretende implicar que los agentes deban administrarse al mismo tiempo y/o formularse para la entrega conjunta, aunque estos métodos de entrega están dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados en combinación se administran juntos en una única composición. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados en combinación se administran por separado en diferentes composiciones. Las composiciones pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de los diferentes procedimientos terapéuticos o médicos deseados. En general, cada agente se administrará en una dosis y/o en un cronograma determinado para ese agente. Adicionalmente, la invención abarca la entrega de composiciones de nanopartículas en combinación con agentes que pueden mejorar su biodisponibilidad, reducir y/o

modificar su metabolismo, inhiben su excreción y/o modificar su distribución dentro del organismo.

En general, se espera que los agentes utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solas y/o en combinación con otros agentes que se usan para tratar los síntomas y/o las causas del acné, tales como los agentes descritos anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solas y/o en combinación con procedimientos que se usen para tratar los síntomas y/o las causas del acné. En algunas realizaciones, dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, fototerapia (por ejemplo, alternar luz azul y roja); terapia fotodinámica (por ejemplo, luz azul/violeta intensa); tratamiento con láser (por ejemplo, para quemar el saco folicular del que crece el cabello; quemar la glándula sebácea que produce el aceite; y/o inducir la formación de oxígeno en las bacterias, destruyéndolos); calefacción local; y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas que comprenden agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del acné pueden administrarse a un sujeto en combinación con fototerapia para el tratamiento del acné. Se sabe en la técnica que puede conseguirse una mejora a corto plazo del acné 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 satisfactoriamente para tratar el acné (es decir, "fototerapia"), en particular, la luz violeta intensa (405 nm-420 nm) generada por iluminación fluorescente, bombillas dicroicas, LED y/o láseres especiales. Utilizada dos veces por semana, se ha demostrado que reduce el número de lesiones de acné en aproximadamente un 64 % (Kawada et al., 2002, *J. Dermatol. Sci.*, 30:129-35) y es aún más eficaz cuando se aplica a diario. Sin desear quedar limitado a teoría alguna, una porfirina (Coproporfirina III) producida dentro de *P. acnes* genera radicales libres cuando es irradiada por 420 nm y longitudes de onda de luz más cortas (Kjeldstad, 1984, *Z. Naturforsch* [C], 39:300-2). En particular cuando se aplica durante varios días, estos radicales libres en última instancia destruyen las bacterias (Ashkenazi et al., 2003, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 35:17-24). Puesto que las porfirinas no están presentes en la piel de otro modo y no se emplea luz ultravioleta (UV), parece ser segura y ha sido autorizada por la FDA de los EE.UU. Apparently, el tratamiento funciona incluso mejor si se usa con luz roja visible (aproximadamente 660 nm), dando como resultado 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 mayor parte de otros tratamientos, normalmente se experimentan pocos efectos secundarios negativos y el desarrollo de resistencia bacteriana al tratamiento parece muy poco probable. Tras el tratamiento, la eliminación puede tener una duración mayor que la típica con los tratamientos con antibióticos tópicos u orales (por ejemplo, puede durar hasta varios meses).

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas que comprenden agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del acné pueden administrarse a un sujeto en combinación con terapia fotodinámica para el tratamiento del acné. Existen algunas pruebas de que la luz azul/violeta intensa (405 nm-425 nm) puede disminuir el número de lesiones inflamatorias del acné en un 60 % - 70 % en 4 semanas de tratamiento, en particular cuando el *P. acnes* se pretrata con ácido delta-aminolevulínico (ALA), que aumenta la producción de porfirinas.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas que comprenden agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del acné pueden administrarse a un sujeto en combinación con el tratamiento con láser para el tratamiento del acné. 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 los láseres para prevenir la formación del propio acné. En general, el láser se usa para quemar el saco folicular del que crece el cabello, para quemar la glándula sebácea que produce el aceite y/o para inducir la formación de oxígeno en las bacterias, destruyéndolas.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas que comprenden agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del acné pueden administrarse a un sujeto en combinación con calentamiento local para el tratamiento del acné. En algunos casos, puede usarse calentamiento local para destruir las bacterias en un grano en desarrollo, acelerando de este modo la curación.

En algunas realizaciones, la presente invención implica la administración de al menos un agente terapéutico en una composición de nanopartículas en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en la gravedad y/o la prevalencia del acné de al menos aproximadamente el 25 %; en algunas realizaciones en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en la gravedad y/o la prevalencia del acné de al menos aproximadamente el 30 %; en algunas realizaciones en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en la gravedad y/o la prevalencia del acné de al menos aproximadamente el 31 %, aproximadamente el 32 %, aproximadamente el 33 %, aproximadamente el 34 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 36 %, aproximadamente el 37 %, aproximadamente el 38 %, aproximadamente el 39 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 41 %, aproximadamente el 42 %, aproximadamente el 43 %, aproximadamente el 44 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 46 %, aproximadamente el 47 %, aproximadamente el 48 %, aproximadamente el 49 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 51 %, aproximadamente el 52 %, aproximadamente el 53 %, aproximadamente el 54 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 56 %, aproximadamente el 57 %, aproximadamente el 58 %, aproximadamente el 59 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 61 %, aproximadamente el 62 %, aproximadamente el 63 %, aproximadamente el 64 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 66 %, aproximadamente el 67 %, aproximadamente el 68 %, aproximadamente el 69 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 71 %, aproximadamente el 72 %, aproximadamente el 73 %, aproximadamente el 74 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 76 %, aproximadamente el 77 %, aproximadamente el 78 %, aproximadamente el 79 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 82 %, aproximadamente el 83 %, aproximadamente el 84 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 86 %, aproximadamente el 87 %, aproximadamente el 88 %, aproximadamente el 89 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 91 %, aproximadamente el 92 %, aproximadamente el 93 %, aproximadamente el 94 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 100 %.

aproximadamente el 63 %, aproximadamente el 64 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 66 %, aproximadamente el 67 %, aproximadamente el 68 %, aproximadamente el 69 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 71 %, aproximadamente el 72 %, aproximadamente el 73 %, aproximadamente el 74 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 76 %, aproximadamente el 77 %, aproximadamente el 78 %, aproximadamente el 79 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 82 %, aproximadamente el 83 %, aproximadamente el 84 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 86 %, aproximadamente el 87 %, aproximadamente el 88 %, aproximadamente el 89 %, aproximadamente el 90 % o más.

Rosácea

La rosácea es una afección que se estima que afecta a más de 45 millones de personas en todo el mundo. La rosácea afecta a ambos sexos, pero es casi tres veces más común en las mujeres y tiene una edad pico de aparición entre los 30 y los 60 años. Comienza como eritema (es decir, rubor y enrojecimiento) en la cara central y en las mejillas, nariz y/o frente, pero también puede afectar con menos frecuencia al cuello y el pecho. A medida que progresa la rosácea, pueden desarrollarse otros síntomas, tales como uno o más de entre eritema semipermanente, telangiectasia (es decir, dilatación de los vasos sanguíneos superficiales en la cara), pápulas y pústulas con puntas rojas, ojos arenosos rojos, sensaciones de ardor y picor y/o rinofima (es decir, una nariz lobulada roja).

Existen cuatro subtipos principales de rosácea. La "rosácea eritematotelangiectásica" se caracteriza por un enrojecimiento permanente con tendencia a ruborizarse y enrojecerse fácilmente. También es común tener pequeños vasos sanguíneos visibles cerca de la superficie de la piel (es decir, telangiectasias) y/o sensaciones de ardor o picor. La "rosácea papulopustular" se caracteriza por un enrojecimiento permanente con pápulas y/o pústulas, que generalmente duran de 1 a 4 días. Este subtipo se confunde habitualmente con el acné. La "rosácea fimatosa" se asocia más habitualmente al rinofima, un agrandamiento de la nariz. Los síntomas incluyen engrosamiento de la piel, nódulos superficiales irregulares y agrandamiento. La rosácea fimatosa también puede afectar al mentón (gnatofima), la frente (metofima), las mejillas, los párpados (blefarofima) y/o las orejas (otofima) (véase, por ejemplo, Jansen y Plewig, 1998, *Facial Plast. Surg.*, 14:241). Puede haber presentes pequeños vasos sanguíneos visibles cerca de la superficie de la piel (es decir, telangiectasias). La "rosácea ocular" se caracteriza por ojos y/o párpados rojos, secos e irritados. Otros síntomas pueden incluir sensaciones de cuerpo extraño, picor y/o ardor.

La rosácea puede ser provocada por una diversidad de estímulos. Los desencadenantes que provocan episodios de enrojecimiento y rubor desempeñan una función en el desarrollo de la rosácea, tales como la exposición a temperaturas extremas, el ejercicio extenuante, el calor de la luz solar, las quemaduras solares graves, el estrés, la ansiedad, el viento frío y/o pasar a un entorno cálido o caluroso desde uno frío. Algunos alimentos y bebidas pueden provocar enrojecimiento, tales como el alcohol, los alimentos y las bebidas que contienen cafeína (por ejemplo, té caliente, café), los alimentos ricos en histaminas y alimentos picantes. Determinados medicamentos e irritantes tópicos pueden progresar rápidamente a rosácea (por ejemplo, esteroides, peróxido de benzoilo, isotretinoína).

La presente invención proporciona métodos para tratar la rosácea que comprenden la administración tópica de una composición de nanopartículas que comprende al menos un agente terapéutico para un sujeto que padece, es susceptible y/o muestra síntomas de rosácea. En algunas realizaciones, un agente terapéutico en el contexto de una composición de nanopartículas se administra por vía local a un sitio afectado (por ejemplo, las mejillas, la nariz, la frente, las orejas, el cuello, el pecho, etc.). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas para el tratamiento de la rosácea se formulan en una crema, loción, un gel, protector solar, etc. Se describen con más detalle consideraciones adicionales para la formulación y administración en las secciones tituladas "Composiciones farmacéuticas" y "Administración".

En algunas realizaciones, diferentes subtipos de rosácea se tratan de manera diferente a otros subtipos de rosácea (Cohen y Tiemstra, 2002, *J. Am. Board Fam. Pract.*, 15:214). En algunas realizaciones, diferentes subtipos de rosácea no se tratan de manera diferente a otros subtipos de rosácea.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas pueden comprender cualquier agente terapéutico que sea útil para el tratamiento de la rosácea, incluyendo todos los agentes terapéuticos para la rosácea enumerados en la sección titulada "Agentes terapéuticos". En algunas realizaciones, dichos agentes incluyen, pero sin limitación, antibióticos orales (por ejemplo, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, antibióticos macrólidos, etc.). En algunas realizaciones, los antibióticos orales pueden administrarse a dosis antiinflamatorias (por ejemplo, aproximadamente 40 mg/día) o a dosis más altas. En algunas realizaciones, los agentes para la terapia de combinación pueden incluir isotretinoína oral. En algunas realizaciones, los agentes para la terapia de combinación pueden incluir antibióticos tópicos (por ejemplo, metronidazol, clindamicina, eritromicina, etc.); ácido azelaico tópico (por ejemplo, FINACEA™, AZELEX™, FINEVIN®, SKINOREN, etc.); sulfacetamida tópica; azufre tópico; inhibidores tópicos de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus, etc.); peróxido de benzoilo tópico; permectrina tópica; una combinación de metilsulfonilmetano (MSM) de origen vegetal y silimarina; y/o combinaciones de los mismos. Puede utilizarse cualquier combinación de lo anterior y dichos agentes terapéuticos se describen con más detalle en la sección titulada "Agentes terapéuticos".

Se apreciará que las composiciones de nanopartículas de acuerdo con la presente invención pueden emplearse en

terapias combinadas, como se ha descrito anteriormente para el tratamiento del acné. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solas y/o en combinación con otros agentes que se usen para tratar los síntomas y/o las causas de la rosácea, tales como los descritos anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solas y/o en combinación con procedimientos que se usen para tratar los síntomas y/o las causas de la rosácea. En algunas realizaciones, dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, usar una pauta suave de limpieza de la piel usando limpiadores no irritantes; proteger la piel del sol cubriéndola con ropa; aplicar protector solar a la piel expuesta; láser vascular dermatológico (longitud de onda única); luz pulsada intensa (amplio espectro); láseres de dióxido de carbono; terapias de luz de bajo nivel; y/o combinaciones de los mismos.

La rosácea puede tratarse a través de láser vascular dermatológico (longitud de onda única) y/o luz pulsada intensa (amplio espectro) (Angermeier, 1999, *J. Cutan. Laser Ther.*, 1:95). Estos métodos usan luz para penetrar la epidermis para apuntar a los capilares en la dermis. La oxihemoglobina absorbe la luz, lo que hace que las paredes capilares se calienten hasta 70 °C, dañándolas, lo que provoca que sean absorbidas por el mecanismo de defensa natural del cuerpo. Estos métodos pueden tener éxito para eliminar el enrojecimiento por completo, aunque pueden ser necesarios tratamientos periódicos adicionales para eliminar los capilares recién formados. Como alternativa o adicionalmente, un láser de colorante pulsado de duración de pulso larga de 595 nm puede ser útil para el tratamiento de la rosácea (Kligman y Bernstein, 2008, *Lasers Surg. Med.*, 40:233).

Como alternativa o adicionalmente, pueden usarse láseres de dióxido de carbono para retirar el exceso de tejido provocado por la rosácea fimatosa. Los láseres de dióxido de carbono emiten una longitud de onda que es absorbida directamente por la piel. El rayo láser puede enfocarse en un rayo delgado y usarse como un bisturí o desenfocarse y usarse para vaporizar tejido.

En algunas realizaciones, la rosácea puede tratarse usando terapias de luz de bajo nivel.

En algunas realizaciones, la presente invención implica la administración de al menos un agente terapéutico (por ejemplo, toxina botulínica) en una composición de nanopartículas, en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en el grado y/o la prevalencia de uno o más síntomas de la rosácea en menos aproximadamente el 25 %; en algunas realizaciones en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en el grado y/o la prevalencia de uno o más síntomas de la rosácea de al menos aproximadamente el 30 %; en algunas realizaciones en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en el grado y/o la prevalencia de uno o más síntomas de la rosácea de al menos aproximadamente el 31 %, aproximadamente el 32 %, aproximadamente el 33 %, aproximadamente el 34 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 36 %, aproximadamente el 37 %, aproximadamente el 38 %, aproximadamente el 39 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 41 %, aproximadamente el 42 %, aproximadamente el 43 %, aproximadamente el 44 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 46 %, aproximadamente el 47 %, aproximadamente el 48 %, aproximadamente el 49 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 51 %, aproximadamente el 52 %, aproximadamente el 53 %, aproximadamente el 54 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 56 %, aproximadamente el 57 %, aproximadamente el 58 %, aproximadamente el 59 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 61 %, aproximadamente el 62 %, aproximadamente el 63 %, aproximadamente el 64 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 66 %, aproximadamente el 67 %, aproximadamente el 68 %, aproximadamente el 69 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 71 %, aproximadamente el 72 %, aproximadamente el 73 %, aproximadamente el 74 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 76 %, aproximadamente el 77 %, aproximadamente el 78 %, aproximadamente el 79 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 82 %, aproximadamente el 83 %, aproximadamente el 84 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 86 %, aproximadamente el 87 %, aproximadamente el 88 %, aproximadamente el 89 %, aproximadamente el 90 % o más.

Trastornos que producen sebo en exceso

Los trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.) son trastornos que afectan a las áreas de la piel que son ricas en glándulas sebáceas, que normalmente incluyen el cuero cabelludo, la cara y/o el tronco. Los pacientes con estas afecciones suelen tener piel escamosa, descamada, eritematosa y con frecuencia pruriginosa. La implicación del cuero cabelludo puede dar como resultado la caída del cabello. En algunos casos, la piel también es grasa.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solas y/o en combinación con otros agentes que se usen para tratar los síntomas y/o las causas de trastornos que producen sebo en exceso, como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de trastornos que producen sebo en exceso. En algunas realizaciones, dichos agentes incluyen toxina botulínica, ácido salicílico, ácido azelaico, sulfuro de selenio, imidazoles (por ejemplo, ketoconazol, miconazol, fluconazol, econazol, bifonazol, climazol, ciclopirox, ciclopiroxolamina, etc.), itraconazol, terbinafina, piritona de cinc, peróxido de benzoílo, alquitrán, 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, la presente invención implica la administración de al menos un agente terapéutico (por

ejemplo, toxina botulínica) en una composición de nanopartículas, en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en el grado y/o la prevalencia de uno o más síntomas de la producción excesiva de sebo de al menos aproximadamente el 25 %; en algunas realizaciones en una cantidad excesiva de producción de sebo para conseguir una reducción en el grado y/o la prevalencia de uno o más síntomas de la producción excesiva de sebo de al menos aproximadamente el 30 %; en algunas realizaciones en una cantidad suficiente para conseguir una reducción en el grado y/o la prevalencia de uno o más síntomas de la producción excesiva de sebo de al menos aproximadamente el 31 %, aproximadamente el 32 %, aproximadamente el 33 %, aproximadamente el 34 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 36 %, aproximadamente el 37 %, aproximadamente el 38 %, aproximadamente el 39 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 41 %, aproximadamente el 42 %, aproximadamente el 43 %, aproximadamente el 44 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 46 %, aproximadamente el 47 %, aproximadamente el 48 %, aproximadamente el 49 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 51 %, aproximadamente el 52 %, aproximadamente el 53 %, aproximadamente el 54 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 56 %, aproximadamente el 57 %, aproximadamente el 58 %, aproximadamente el 59 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 61 %, aproximadamente el 62 %, aproximadamente el 63 %, aproximadamente el 64 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 66 %, aproximadamente el 67 %, aproximadamente el 68 %, aproximadamente el 69 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 71 %, aproximadamente el 72 %, aproximadamente el 73 %, aproximadamente el 74 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 76 %, aproximadamente el 77 %, aproximadamente el 78 %, aproximadamente el 79 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 82 %, aproximadamente el 83 %, aproximadamente el 84 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 86 %, aproximadamente el 87 %, aproximadamente el 88 %, aproximadamente el 89 %, aproximadamente el 90 % o más.

Kits

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona envases o kits farmacéuticos que incluyen antígenos de composiciones de nanopartículas de acuerdo con la presente invención. En determinadas realizaciones, los envases o kits farmacéuticos incluyen preparaciones o composiciones farmacéuticas que contienen las composiciones de nanopartículas en uno o más recipientes llenos con opcionalmente uno o más ingredientes adicionales de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. En determinadas realizaciones, el envase o kit farmacéutico incluye un agente terapéutico aprobado adicional (por ejemplo, peróxido de benzoílo para el tratamiento del acné; compuestos de aluminio para el tratamiento de la hiperhidrosis; etc.) para su uso en terapias combinadas. Opcionalmente asociado a dicho recipiente o recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para la administración humana.

Se proporcionan kits que incluyen reactivos terapéuticos. Como ejemplo no limitante, las composiciones de nanopartículas pueden proporcionarse como formulaciones tópicas y administrarse como terapia. Las dosis farmacéuticas o las instrucciones para las mismas pueden proporcionarse en un kit para la administración a un individuo que padece o está en riesgo de afecciones o trastornos asociados al nivel dérmico de la piel, incluyendo, pero sin limitación, acné, hiperhidrosis, bromhidrosis, cromhidrosis, rosácea, caída del cabello, queratosis actínica, psoriasis, dermatitis eccematosa (por ejemplo, dermatitis atópica, etc.), trastornos que producen sebo en exceso (por ejemplo, seborrea, dermatitis seborreica, etc.), fenómeno de Raynaud, lupus eritematoso, trastornos de hiperpigmentación (por ejemplo, melasma, etc.), trastornos de hipopigmentación (por ejemplo, vitiligo, etc.), cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de piel de células escamosas, carcinoma de piel de células basales, etc.) y/o infección dérmica (por ejemplo, por infección fúngica, infección por el virus del herpes simple, infección por el virus del papiloma humano, etc.).

En algunas realizaciones, un kit puede comprender (i) una composición de nanopartículas (por ejemplo, nanoemulsión); y (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente (iii) al menos una jeringuilla, espátula, torunda para la administración a la piel; e (iv) instrucciones de uso.

Los ejemplos representativos a continuación tienen por objeto ayudar a ilustrar la invención y no tienen por objeto limitar el alcance de la invención, ni debe interpretarse que lo hagan. De hecho, diversas modificaciones de la invención y muchas realizaciones adicionales de la misma, además de las que se muestran y se describen en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir del contenido completo del presente documento, incluyendo los ejemplos a continuación y las referencias a la información científica y bibliografía de patentes citadas en el presente documento. Los siguientes ejemplos contienen información, ejemplificación y orientación, que pueden adaptarse a la puesta en práctica de la presente invención en sus diversas realizaciones y los equivalentes de las mismas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos solo tienen por objeto proporcionar ilustraciones de realizaciones específicas contempladas por la presente invención. Los ejemplos no tienen por objeto de ninguna manera ser limitantes.

Ejemplo 1: Formulación de nanoemulsión botulínica

Este ejemplo presenta una realización de nanoemulsión preparada mediante microfluidificación que comprende toxina botulínica (es decir, por ejemplo, toxina botulínica de tipo A, ya sea en forma de complejo o aislada).

5 Se realizó una preparación para la microfluidificación como se indica a continuación:

1. Se mezclaron 5 g de aceite de soja y 5 g de Tween 80, calentando según necesario (normalmente no requerido) para emulsionar la mezcla.

10 2. Se añadieron 100 Unidades de toxina botulínica de tipo A, a 100 ml de agua desionizada/destilada y se agitaron hasta que se mezclaron uniformemente.

15 3. La preparación de la Etapa 1 se añadió a la preparación de la Etapa 2 y se agitaron hasta que se mezclaron uniformemente.

4. La preparación se homogeneizó durante 1 minuto (véanse las distribuciones de partículas resultantes en la Tabla 1 y la Figura 1).

20 5. Se realizó un procedimiento de microfluidificación de una sola etapa a 144,79 MPa (21.000 psi) usando un procesador Microfluidizer®.

25 La nanoemulsión resultante se evaluó para determinar el tamaño de partícula usando el dimensionador de partículas Malvern Nano S capaz de dimensionar partículas entre aproximadamente 0,6 nm y 6.000 nm. La preparación de nanoemulsión botulínica tenía dos picos de tamaño de partícula que tenían un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 95 nm (Tabla 2 y Figura 2).

Tabla 1: Distribución del tamaño de partícula de una microemulsión botulínica homogeneizada

		Diám. (nm)	% de Intensidad	Ancho (nm)
Z-Promedio: 3391	Pico 1	1512	100	76,6
IPD: 0,341	Pico 2	0	0	0
Intersección: 0,5852	Pico 3	0	0	0

Tabla 2: Distribución de tamaño de partícula de una nanoemulsión botulínica microfluidificada

		Diám. (nm)	% de Intensidad	Ancho (nm)
Z-Promedio: 95,33	Pico 1	134,2	76,49	31,03
IPD: 0,252	Pico 2	44,97	23,51	6,34
Intersección: 0,9659	Pico 3	0	0	0

Ejemplo 2: Efecto relajante muscular de nanoemulsiones de toxina botulínica transdérmicas

Este ejemplo demuestra la eficacia terapéutica de las nanoemulsiones botulínicas aplicadas por vía transdérmica (es decir, por ejemplo, una nanoemulsión que contiene toxina botulínica de tipo A).

Una nanoemulsión botulínica (9,9 U/100 µl), preparada de acuerdo con métodos similares a los del Ejemplo 1 (por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente de los EE.UU. en trámite junto con la presente U.S.S.N. 11/607.436, titulada "NANOEMULSIONES DE TOXINA BOTULÍNICA" presentada el 1 de diciembre de 2006), se administró por vía tópica al músculo gastrocnemio de la pata trasera de diez (10) ratones hembra Swiss Webster. Un grupo de control de diez (10) ratones hembra Swiss Webster recibió una nanoemulsión preparada idénticamente, excepto porque se omitió la toxina botulínica. Durante los once días posteriores al tratamiento, se usó el ensayo de puntuación de abducción de los dedos (DAS) para determinar la eficacia del debilitamiento muscular local (Aoki, 1999). Los valores de DAS se asignaron como se indica a continuación: (0) pie plano, extensión de los dedos igual que la de la pierna de control; (1) pie plano, una diferencia en el ancho de la abducción de los dedos en comparación con la pierna de control o dos dedos en contacto y el resto extendidos por completo; (2) pie plano, espacio leve abierto en las puntas de todos los dedos o tres dedos tocándose; (3) cinco dedos tocándose si el pie está plano; cuatro dedos juntos si el pie está curvado; (4) pie curvo, los cinco dedos se tocan. Se observaron puntuaciones de DAS de 1-2 para el grupo tratado con nanoemulsión de toxina botulínica pero no en el grupo control, es decir, el control tenía una puntuación de DAS de 0. No se observó agravamiento de la piel (por ejemplo, irritación, enrojecimiento, etc.) en ningún momento después del tratamiento. Los datos muestran que una nanoemulsión de toxina botulínica es biológicamente activa tras la administración transdérmica de manera similar a las inyecciones de toxina botulínica administradas convencionalmente.

Ejemplo de REFERENCIA 3 - No es un ejemplo de la invención: Administración de composición de nanopartículas de toxina botulínica a un sujeto humano para aliviar las arrugas

Se preparó una nanoemulsión botulínica tópica de acuerdo con un método similar al Ejemplo 1 y se aplicó a una persona con arrugas significativas en la frente para determinar si podría ser eficaz para relajar los músculos de la frente que generaron esas arrugas (de la misma manera que se esperaría de la inyección de toxina botulínica en esos músculos).

Métodos

Se realizó una nanoemulsión botulínica empleando etapas similares al Ejemplo 1 (véanse, por ejemplo, las descritas en la Solicitud de Patente de los EE.UU. en trámite junto con la presente U.S.S.N. 11/607.436, titulada "NANOEMULSIONES DE TOXINA BOTULÍNICA" presentada el 1 de diciembre de 2006).

La nanoemulsión se añadió a un volumen igual de crema para la piel (Base PCCA Vanishing Cream Light) y se agitó con formación de vórtice en una crema uniforme.

Un paciente que tenía arrugas horizontales significativas sobre su frente, que representaban la hiperactividad de sus músculos frontales, se seleccionó para el tratamiento. Este paciente nunca había sido tratado con un producto de toxina botulínica o un producto de relleno dérmico. El paciente se evaluó antes del tratamiento por un cirujano plástico certificado por la junta usando una escala de arrugas de 4 puntos, con una puntuación de "1" igual a "sin arrugas" y una puntuación de "4" igual a arrugas significativas. El paciente se evaluó usando esta escala cuando su rostro estaba "en reposo" y cuando intentó crear las máximas arrugas mediante la contracción de los músculos frontales, lo que se consiguió intentando elevar al máximo sus cejas ("Elevación máxima de la frente").

Este paciente tuvo una puntuación de 4 en reposo y 4 en la elevación máxima de la frente. Demostró una excelente movilidad pudiendo contraer los músculos frontales. El paciente se fotografió usando una cámara réflex digital y un video digital, tanto en reposo como cuando se le pidió que realizara una elevación máxima de la frente (Figura 3A, elevación máxima de la frente antes del tratamiento).

Se le pidió al paciente que no usara maquillaje facial ni protector solar el día del tratamiento, sino que se lavara la cara antes de ir al consultorio con Ivory Soap. Cuando estaba en el consultorio, el cirujano plástico aplicó 0,6 cc de la crema de nanoemulsión (como se preparó en el Ejemplo 1) a la frente del paciente sobre la distribución de los músculos frontales. La crema se aplicó a la piel de la frente del paciente mediante una pipeta y el cirujano frotó la piel con su dedo (cubierto por un guante de plástico) hasta que la crema ya no fue visible para el cirujano. El paciente se observó en el consultorio del médico durante tres horas. Le pidieron que no se tocara la frente durante 12 horas y que después se lavase con agua y Ivory Soap. Después se observó al paciente en el seguimiento después de 1 día y después a las 1, 2, 4, 8 y 12 semanas. En las visitas de seguimiento, el médico evaluó las arrugas del paciente en reposo y en la elevación máxima de la frente. Del mismo modo, el médico repitió las fotografías y videos digitales normalizados.

Resultados

En la primera semana después del tratamiento, el paciente no pudo contraer los músculos de la frente, como lo demostró la incapacidad de elevar la frente cuando se le solicitó la elevación máxima de la frente (Figura 3B). Su puntuación de arrugas fue de 2 en reposo y 2 en la elevación máxima de la frente. La evaluación clínica del médico fue que el tratamiento había inducido una parálisis completa de los músculos tratados que era equivalente a los tratamientos que había realizado en otros pacientes usando inyecciones de toxina botulínica en un área de tratamiento similar. El paciente tuvo una ligera restauración de la movilidad de la frente en la semana 8, pero continuó teniendo una reducción significativa en la movilidad de la frente en la semana 12 de observación.

El paciente pudo mover sus otros músculos faciales debajo de las áreas de la piel no tratadas y el cirujano plástico no observó efectos secundarios, incluyendo cambios en la piel inmediatamente después del tratamiento o en cualquier visita de seguimiento. Análogamente, el paciente no notificó efectos secundarios, incluyendo cambios en su piel (por ejemplo, irritación, enrojecimiento, etc.) en ningún momento después del tratamiento.

Conclusión

En resumen, este experimento sugiere fuertemente que la preparación tópica de nanoemulsión botulínica produjo un efecto biológico y clínico significativo que el cirujano plástico evaluó como comparable en eficacia clínica a lo que se hubiera esperado para un tratamiento convencional de toxina botulínica inyectada (en una solución salina simple) para este paciente.

Ejemplo de REFERENCIA 4 - No es un ejemplo de la invención: Composiciones de nanopartículas de toxina botulínica para el tratamiento de la hiperhidrosis

Como ya se ha analizado en el presente documento, la toxina botulínica de tipo A (BOTOX®) fue aprobada por la FDA en 2004 para el tratamiento de la sudoración grave de las axilas (es decir, hiperhidrosis axilar primaria). Pequeñas dosis de toxina botulínica purificada inyectada en la axila bloquean temporalmente los nervios que estimulan la

sudoración. Los efectos secundarios incluyen dolor en el lugar de la inyección y síntomas similares a la gripe. BOTOX® utilizado para la sudoración de las palmas puede provocar debilidad leve, pero temporal y dolor intenso durante y después de la inyección.

5 La presente invención proporciona, entre otras cosas, terapias de toxina botulínica mejoradas para el tratamiento de la hiperhidrosis. Por otra parte, al demostrar una entrega transdérmica eficaz y eficiente de toxina botulínica para el tratamiento de la hiperhidrosis sin efectos clínicos no deseados asociados a dicha entrega (por ejemplo, uno o más de entre efectos secundarios sistémicos, daño al tejido nervioso subyacente [por ejemplo, parálisis neuronal], los efectos no deseado sobre los músculos [por ejemplo, parálisis muscular], los niveles sanguíneos no deseables, síntomas similares a la gripe, etc.), la presente invención demuestra la conveniencia de tratar otros trastornos o afecciones asociados al sudor o las glándulas sebáceas (por ejemplo, acné, bromhidrosis, cromhidrosis, etc.) con composiciones de nanopartículas de toxina botulínica como se describe en el presente documento y/o en la solicitud de patente de los EE.UU. número de serie 11/607.436 (titulada "NANOEMULSIONES DE TOXINA BOTULÍNICA", presentada el 1 de diciembre de 2006) (véase, por ejemplo, el Ejemplo 5). Además, los datos presentados en el presente documento demuestran la entrega eficaz y eficiente de toxina botulínica a la dermis (que alberga las glándulas sudoríparas y sebáceas). Por tanto, la presente invención también demuestra la utilidad de las composiciones de nanopartículas de toxina botulínica como se describe en el presente documento y/o en la solicitud de Patente de los EE.UU. número de serie 11/607.436 en el tratamiento de otros trastornos y afecciones asociados a la dermis o defectos en la misma. Por ejemplo, como se aborda a continuación en el Ejemplo 6, que describe el uso de composiciones de nanopartículas de toxina botulínica en el tratamiento de la rosácea.

Materiales y métodos

Composición de nanopartículas de toxina botulínica

25 Se usó una nanoemulsión que contenía toxina botulínica de tipo A preparada como se describe en el Ejemplo 1 o en la Solicitud de Patente de los EE.UU. en trámite junto con la presente U.S.S.N. 11/607.436, titulada "NANOEMULSIONES DE TOXINA BOTULÍNICA" presentada el 1 de diciembre de 2006 en el tratamiento de la hiperhidrosis como se describe en este ejemplo.

Selección de sujetos

Los criterios de inclusión incluyen los siguientes: a) diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria; b) una puntuación de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis ("HDSS", por sus siglas en inglés) de 3 o 4; y c) 50 mg de producción de sudor por axila en 5 minutos, medidos gravimétricamente.

Diseño experimental

40 Tres sujetos recibieron un tratamiento tópico que contenía 80 unidades de un producto farmacéutico de toxina botulínica aprobado formulado en una composición de nanopartículas similar a la de los ejemplos anteriores.

Procedimiento de tratamiento

45 El investigador clínico limpió cada axila del sujeto con una toallita con alcohol y después la secó con una gasa de algodón. Usando un dedo con guantes de látex, el investigador masajeó el tratamiento tópico en la piel de la axila en el área de distribución de las glándulas sudoríparas axilares. Este procedimiento se completó cuando no hubo tratamiento tópico visible en la superficie de la piel. Este procedimiento se empleó para las regiones axilares derecha e izquierda.

Duración del estudio

Los sujetos que recibieron el tratamiento farmacológico fueron evaluados antes del tratamiento (Semana 0) y en la Semana 2 después del tratamiento.

Visitas de estudio

55 Durante la primera visita al consultorio y la visita de seguimiento de la semana 2, se administró a los sujetos el cuestionario de la escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis ("cuestionario HDSS"). Este cuestionario es una escala de cuatro puntos, donde una puntuación de 1 es la sudoración menos grave y 4 es la sudoración más grave. La producción de sudor de cada sujeto para cada axila se midió usando el ensayo de sudoración gravimétrica colocando al sujeto en una habitación con temperatura y humedad relativamente constantes y a) haciendo que se sentase en una posición semi-reclinada con la axila completamente expuesta y el brazo descansando cómodamente sobre la cabeza; b) se secó la axila suavemente con un cuadrado de gasa de algodón; c) usando unas pinzas, se colocó un papel de filtro (90 mm de diámetro) en una báscula sensible a 0,01 mg y se registró su peso; d) nuevamente usando unas pinzas, se colocó el papel de filtro medido sobre la axila, cubriéndolo con una bolsa de plástico y pegando los bordes de la bolsa contra la piel del sujeto con cinta hipoalergénica, formando un sello alrededor de la bolsa; y e)

después de 5 minutos, se retiró suavemente la cinta y la bolsa de plástico de la axila del sujeto y después, con unas pinzas, se tomó inmediatamente el papel de filtro de la axila y se colocó en la báscula para registrar su peso nuevamente.

- 5 Por último, el ensayo de almidón-yodo ("Ensayo de almidón-yodo") se administró al sujeto manteniéndolo en una posición semi-reclinada, con la axila totalmente expuesta y el brazo descansando cómodamente sobre la cabeza y a) se secó la axila con gasa de algodón; (b) se aplicó una solución de povidona con una torunda a la axila para crear una capa delgada y dejar que se secase; (c) se espolvoreó almidón en polvo al área cubierta con povidona; (d) se hizo que el sujeto descansase en esta posición durante 10 minutos; y (e) se fotografió la axila desde aproximadamente 30,48 cm (1 pie) de distancia, con un fondo mínimo en el marco.

Resultados

Ensayo de sudor gravimétrico Niveles de producción de sudor basales

- 15 Los tres sujetos cuyos resultados se describen a continuación tuvieron una producción de sudor gravimétrica de referencia promedio durante un periodo de cinco minutos de 368 mg (el criterio de entrada fue de 50 mg o más).

Tabla 3: Reducción gravimétrica del sudor a una dosis de 80 unidades/axila

	A las dos semanas
Sujeto n.º 1	71 %
Sujeto n.º 2	71 %
Sujeto n.º 3	68 %

Evaluación de HDSS

Tabla 4: Reducción de HDSS a una dosis de 80 unidades/axila

	A las dos semanas
Sujeto n.º 1	2,0 puntos
Sujeto n.º 2	2,0 puntos
Sujeto n.º 3	1,0 puntos

Ensayo de almidón y yodo de Minor

- Generalmente, como se refleja en el ensayo de almidón y yodo de Minor, los sujetos demostraron una reducción en la producción de sudor en el área de la axila con la excepción de las áreas punteadas (manchas oscuras) donde hubo una sudoración "radical". La Figura 4a ilustra un sujeto antes del tratamiento donde las áreas oscuras de la piel y el sudor demuestran una sudoración profusa en reposo; La Figura 4b ilustra un sujeto semanas después del tratamiento que demuestra una disminución profunda de la sudoración en reposo, como lo demuestran las áreas menores puntuadas de oscurecimiento de la piel.

Análisis

- 35 Los resultados provisionales de este estudio con tres sujetos estudiados sugieren que las composiciones de nanopartículas de toxina botulínica son eficaces en el tratamiento de la hiperhidrosis sin ningún efecto secundario no deseado. En particular, los resultados muestran la eficacia evaluada mediante la medición gravimétrica del sudor, la evaluación HDSS y el ensayo de yodo de almidón de Minor. En este estudio de tres personas, la reducción gravimétrica máxima promedio de la medición del sudor con un tratamiento de 80 Unidades/axila fue del 70 % a las dos semanas. En comparación, la toxina botulínica inyectada (50 Unidades/axila) consiguió una tasa de respuesta promedio del 83 % en un gran ensayo controlado con placebo (Naumann, 2001). También en comparación, las tasas de placebo en los estudios controlados publicados tienen una reducción promedio del 15 % -25 %. La respuesta inicial observada en el presente documento superó con creces las tasas esperadas de placebo y, por tanto, demostró una verdadera respuesta al tratamiento. Mediante la observación clínica y el interrogatorio de los sujetos, ninguno de los sujetos tuvo efectos secundarios, incluyendo debilidad muscular y síntomas similares a los de la gripe.

- Mientras que el ensayo de sudor gravimétrico demostró reducciones objetivas sustanciales en la producción de sudor, algunos sujetos tuvieron algunas áreas focales de la distribución de las glándulas sudoríparas que tenían sudoración "radical" como se refleja en el ensayo de yodo de almidón de Minor. En comparación, este mismo fenómeno se observa en el tratamiento convencional con inyección de toxina botulínica; con frecuencia, la primera ronda de tratamiento no trata adecuadamente todas las glándulas sudoríparas, lo que después requiere un segundo tratamiento más focal. Es probable que la respuesta subjetiva variable, medida por el HDSS, esté modulada por el grado del fenómeno de la glándula sudorípara radical en un sujeto individual. Algunas glándulas sudoríparas tratadas de manera subóptima pueden influir en la impresión subjetiva de un sujeto individual a pesar de una reducción global sustancial en la sudoración.

En el presente ejemplo, a los pacientes se les administraron 80 U de toxina botulínica por dosis por axila y la composición de nanopartículas que comprende esta dosis se aplicó a un área superficial que se estima en aproximadamente 30 cm² a 40 cm² (por el contrario, por ejemplo, con un área superficial de aproximadamente 4 cm² para el tratamiento de estructuras musculares subdérmicas que provocan arrugas periorbitales ["Patitas de gallo"].

En resumen, los resultados de este estudio sugirieron que las tasas de respuesta para este tratamiento tópico de toxina botulínica son prometedoras cuando se consideran por derecho propio y en comparación con tratamientos inyectables o placebo.

Por otra parte, los resultados de este estudio demuestran la entrega eficaz y eficiente de toxina botulínica a áreas de la piel, incluyendo las glándulas sebáceas, usando composiciones de nanopartículas de la invención. La sorprendente capacidad de introducir una reducción significativa en la sudoración sin efectos secundarios no deseados revela un grado de éxito que demuestra la aplicabilidad de esta tecnología a otros trastornos y afecciones basados en glándulas. Por ejemplo, estos resultados ilustran bien la utilidad de las composiciones de nanopartículas de toxina botulínica de acuerdo con la invención en el tratamiento de trastornos o afecciones tales como el acné, la bromhidrosis y/o la cromhidrosis. Además, estos resultados demuestran la entrega transdérmica eficaz de toxina botulínica a la dermis usando composiciones de nanopartículas y, por tanto, demuestran la utilidad de dichas composiciones en el tratamiento de trastornos y afecciones de la dermis tales como la rosácea.

Ejemplo 5: Composiciones de nanopartículas de toxina botulínica para el tratamiento del acné

Materiales y métodos

Selección de sujetos

Los criterios de inclusión incluyen un diagnóstico de acné.

Diseño experimental

Un número predeterminado de sujetos (por ejemplo, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 o más) recibe un tratamiento tópico que contiene un producto farmacéutico de toxina botulínica en una preparación similar a los ejemplos anteriores. Si no se observan eventos adversos significativos con una dosis inicial de tratamiento (por ejemplo, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 80 o 100 unidades) en un punto final predeterminado (por ejemplo, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas después del tratamiento), un segundo grupo de sujetos diferentes de un tamaño similar al primer grupo recibe un tratamiento tópico que contiene una dosis más alta (por ejemplo, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800 o 1.000 unidades) de un producto farmacéutico de toxina botulínica en una preparación similar a los ejemplos anteriores. Si no se observan eventos adversos significativos con el segundo grupo de sujetos, un tercer grupo de sujetos de tamaño similar se trata con una dosis más alta que el segundo grupo de sujetos (por ejemplo, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800 o 1.000 unidades) usando un producto farmacéutico de toxina botulínica en una preparación similar a los ejemplos anteriores.

Procedimiento de tratamiento

El investigador clínico limpia una región afectada por el acné con una toallita con alcohol y después se seca con una gasa de algodón. Usando un dedo con guantes de látex, el investigador masajea el tratamiento tópico en la piel. Este procedimiento se completa cuando no hay un tratamiento tópico visible sobre la superficie de la piel.

Duración del estudio

Los sujetos se evalúan antes del tratamiento (Semana 0) y 2, 4, 8, 12 y 16 semanas después del tratamiento.

Visitas de estudio

Durante la primera visita al consultorio y las visitas de seguimiento al consultorio, el investigador del estudio evalúa la región de tratamiento para determinar la cantidad de comedones abiertos, comedones cerrados, lesiones elevadas, pápulas, pústulas, lesiones con eritema y quistes.

Resultados

El estudio muestra que el área de tratamiento mejora significativamente por lo menos en una de las visitas de observación en consultorio de seguimiento, en comparación con los niveles pretratamiento de al menos algunos del número de comedones abiertos, comedones cerrados, lesiones elevadas, pápulas, pústulas, lesión con eritema y quistes para tratamiento con al menos uno de los niveles de dosis seleccionados para el estudio.

Basándose en estos resultados, el investigador concluye que el tratamiento tópico con toxina botulínica de acuerdo con la invención es eficaz en el tratamiento del acné.

Ejemplo 6: Composiciones de nanopartículas de toxina botulínica para el tratamiento de la rosácea*Materiales y métodos*

5

Selección de sujetos

Los criterios de inclusión incluyen un diagnóstico de rosácea.

10 Diseño experimental

Un número predeterminado de sujetos (por ejemplo, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 o más) recibe un tratamiento tópico que contiene un producto farmacéutico de toxina botulínica en una preparación similar a los ejemplos anteriores. Si no se observan eventos adversos significativos con una dosis inicial de tratamiento (por ejemplo, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 80 o 100 unidades) en un punto final predeterminado (por ejemplo, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas después del tratamiento), un segundo grupo de sujetos diferentes de un tamaño similar al primer grupo recibe un tratamiento tópico que contiene una dosis más alta (por ejemplo, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800 o 1.000 unidades) de un producto farmacéutico de toxina botulínica en una preparación similar a los ejemplos anteriores. Si no se observan eventos adversos significativos con el segundo grupo de sujetos, un tercer grupo de sujetos de tamaño similar se trata con una dosis más alta que el segundo grupo de sujetos (por ejemplo, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800 o 1.000 unidades) usando un producto farmacéutico de toxina botulínica en una preparación similar a los ejemplos anteriores.

25 Procedimiento de tratamiento

25

El investigador clínico limpia la superficie del área de la piel afectada con una toallita con alcohol y después la seca con una gasa de algodón. Usando un dedo con guantes de látex, el investigador masajea el tratamiento tópico en la piel. Este procedimiento se completa cuando no hay un tratamiento tópico visible sobre la superficie de la piel.

30 Duración del estudio

Los sujetos se evalúan antes del tratamiento (Semana 0) y 2, 4, 8, 12 y 16 semanas después del tratamiento.

35 Visitas de estudio

35

Durante la primera visita al consultorio y la visita al consultorio de seguimiento de cuatro semanas, el investigador del estudio evalúa la región de tratamiento en términos de la Evaluación Global del Investigador (usando, por ejemplo, una escala de siete puntos con 0 = nada, 1 = mínima, 2 = leve a moderada, 4 = moderada, 5 = moderada a grave y 6 = grave); Autoevaluación Global del Sujeto (usando, por ejemplo, una escala de nueve puntos del 100 % de empeoramiento a ningún cambio al 100 % de mejoría, medidos en incrementos del 25 %); e intensidad de eritema e intensidad de telangiectasia (cada una usando, por ejemplo, una escala de cuatro puntos de 1 = ninguna, 2 = leve, 3 = moderada y 4 = grave).

45 *Resultados*

45

El estudio muestra que el área de tratamiento mejora significativamente en al menos una de las visitas de observación en el consultorio de seguimiento en comparación con los niveles pretratamiento para al menos parte del número de Evaluación Global del Investigador, Autoevaluación Global del Sujeto, intensidad de eritema o intensidad de telangiectasia para el tratamiento con una o más de las fuerzas aplicadas de toxina botulínica.

50

Basándose en estos resultados, el investigador concluye que el tratamiento tópico de toxina botulínica de la invención fue eficaz en el tratamiento de la rosácea.

Ejemplo 7: Composiciones de nanopartículas de clindamicina para el tratamiento del acné

55

*Materiales y métodos*Selección de sujetos

60 Los criterios de inclusión incluyen un diagnóstico de acné.

Diseño experimental

65

Un número predeterminado de sujetos, por ejemplo, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20, recibe un tratamiento tópico que contiene un producto farmacológico de clindamicina en una preparación similar a los ejemplos anteriores. Si no se observan eventos adversos significativos con una dosis inicial de, por ejemplo, el 0,05 %, el 0,1 %, el 0,2 %, el 0,3 %, el 0,5 %, el 0,75 %, el 1 %, el 1,5 %, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 7,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 100 %, el 110 %, el 120 %, el 130 %, el 140 %, el 150 %, el 160 %, el 170 %, el 180 %, el 190 %, el 200 %, el 220 %, el 240 %, el 260 %, el 280 %, el 300 %, el 320 %, el 340 %, el 360 %, el 380 %, el 400 %, el 420 %, el 440 %, el 460 %, el 480 %, el 500 %, el 520 %, el 540 %, el 560 %, el 580 %, el 600 %, el 620 %, el 640 %, el 660 %, el 680 %, el 700 %, el 720 %, el 740 %, el 760 %, el 780 %, el 800 %, el 820 %, el 840 %, el 860 %, el 880 %, el 900 %, el 920 %, el 940 %, el 960 %, el 980 %, el 1000 %, el 1100 %, el 1200 %, el 1300 %, el 1400 %, el 1500 %, el 1600 %, el 1700 %, el 1800 %, el 1900 %, el 2000 %, el 2200 %, el 2400 %, el 2600 %, el 2800 %, el 3000 %, el 3200 %, el 3400 %, el 3600 %, el 3800 %, el 4000 %, el 4200 %, el 4400 %, el 4600 %, el 4800 %, el 5000 %, el 5200 %, el 5400 %, el 5600 %, el 5800 %, el 6000 %, el 6200 %, el 6400 %, el 6600 %, el 6800 %, el 7000 %, el 7200 %, el 7400 %, el 7600 %, el 7800 %, el 8000 %, el 8200 %, el 8400 %, el 8600 %, el 8800 %, el 9000 %, el 9200 %, el 9400 %, el 9600 %, el 9800 %, el 10000 %.

el 0,4 %, el 0,5 %, el 0,6 %, el 0,7 %, el 0,8 %, el 0,9 % o el 1,0 % de tratamiento (aplicada de manera predeterminada una vez, dos veces o tres veces al día) en un punto final predeterminado (por ejemplo, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas después del tratamiento), un segundo grupo de sujetos diferentes de un tamaño similar al del primer grupo recibe un tratamiento tópico que contiene una dosis más alta, por ejemplo, el 0,1 %, el 0,2 %, el 0,3 %, el 0,4 %, el 0,5 %, el 0,6 %, el 0,7 %, el 0,8 %, el 0,9 %, el 1,0 %, el 1,5 %, el 2,0 %, el 2,5 % o el 5 % de un producto farmacéutico de clindamicina en una preparación similar a la de los ejemplos anteriores aplicada con la misma frecuencia por día que el primer grupo. Si no se observan eventos adversos significativos con el segundo grupo de sujetos, un tercer grupo de sujetos de tamaño similar se trata con una dosis más alta que el segundo grupo de sujetos (por ejemplo, el 0,2 %, el 0,3 %, el 0,4 %, el 0,5 %, el 0,6 %, el 0,7 %, el 0,8 %, el 0,9 %, el 1,0 %, el 1,5 %, el 2,0 %, el 2,5 %, el 5 %) usando un producto farmacéutico de clindamicina en una preparación similar a la de los ejemplos anteriores aplicada con la misma frecuencia por día que la del primer grupo.

Procedimiento de tratamiento

Después de limpiar una región afectada por el acné con agua y jabón y después secar, el sujeto masajea el tratamiento tópico en la piel con la frecuencia predeterminada de una vez, dos veces o tres veces por día. Este procedimiento se completa cuando no hay un tratamiento tópico visible sobre la superficie de la piel.

Duración del estudio

Los sujetos se evalúan antes del tratamiento (Semana 0) y 2, 4, 8, 12 y 16 semanas después del tratamiento.

Visitas de estudio

Durante la primera visita al consultorio y las visitas de seguimiento al consultorio, el investigador del estudio evalúa la región de tratamiento para determinar la cantidad de comedones abiertos, comedones cerrados, lesiones elevadas, pápulas, pústulas, lesiones con eritema y quistes.

Resultados

El estudio muestra que el área de tratamiento mejora significativamente en comparación con los niveles de pretratamiento para al menos parte del número de comedones abiertos, comedones cerrados, lesiones elevadas, pápulas, pústulas, lesiones con eritema y quistes en al menos una de las visitas al consultorio del examen de seguimiento después del tratamiento con uno de los niveles de dosis seleccionados de las preparaciones.

Basándose en estos resultados, el investigador concluye que el tratamiento tópico de clindamicina de la invención fue eficaz para tratar el acné.

Ejemplo 8: Composiciones de nanopartículas de ácido azelaico para el tratamiento de la rosácea

Materiales y métodos

Selección de sujetos

Los criterios de inclusión incluyen un diagnóstico de rosácea.

Diseño experimental

Un número predeterminado de sujetos, por ejemplo, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20, recibe un tratamiento tópico que contiene un producto farmacéutico de ácido azelaico en una preparación similar a la de los ejemplos anteriores. Si no se observan eventos adversos significativos con una dosis inicial de, por ejemplo, el 1 %, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 % o el 10 % de tratamiento (aplicada de manera predeterminada una vez, dos veces o tres veces al día) en un punto final predeterminado (por ejemplo, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas después del tratamiento), un segundo grupo de sujetos diferentes de un tamaño similar al del primer grupo recibe un tratamiento tópico que contiene una dosis más alta, por ejemplo, el 1 %, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 %, el 15 %, el 20 %, el 25 % de un producto farmacéutico de ácido azelaico en una preparación similar a la de los ejemplos anteriores aplicada con la misma frecuencia por día que la del primer grupo. Si no se observan eventos adversos significativos con el segundo grupo de sujetos, un tercer grupo de sujetos de tamaño similar se trata con una dosis más alta que el segundo grupo de sujetos (por ejemplo, el 0,3 %, el 0,4 %, el 0,5 %, el 0,6 %, el 0,7 %, el 0,8 %, el 0,9 %, el 1,0 %, el 1,5 %, el 2,0 %, el 2,5 %, el 5 %) usando un producto farmacéutico de ácido azelaico en una preparación similar a la de los ejemplos anteriores aplicada con la misma frecuencia por día que la del primer grupo.

Procedimiento de tratamiento

Después de lavar el área de tratamiento con agua y jabón y después secar, el sujeto masajea el tratamiento tópico en

la piel con una frecuencia predeterminada de una vez, dos veces o tres veces por día. Este procedimiento se completa cuando no hay un tratamiento tópico visible sobre la superficie de la piel.

Duración del estudio

- 5 Los sujetos se evalúan antes del tratamiento (Semana 0) y 2, 4, 8, 12 y 16 semanas después del tratamiento.

Visitas de estudio

- 10 Durante la primera visita al consultorio y la visita al consultorio de seguimiento, el investigador del estudio evalúa la región de tratamiento de la nariz, en términos de la Evaluación Global del Investigador (usando, por ejemplo, una escala de siete puntos con 0 = nada, 1 = mínima, 2 = leve a moderada, 4 = moderada, 5 = moderada a grave y 6 = grave); Autoevaluación Global del Sujeto (usando, por ejemplo, una escala de nueve puntos del 100 % de empeoramiento a ningún cambio al 100 % de mejoría, medidos en incrementos del 25 %); e intensidad de eritema e intensidad de telangiectasia (cada una usando, por ejemplo, una escala de cuatro puntos de 1 = ninguna, 2 = leve, 3 = moderada y 4 = grave).
- 15

Resultados

- 20 El estudio muestra que el área de tratamiento mejora significativamente en comparación con los niveles de pretratamiento para al menos parte del número de Evaluación Global del investigador, Autoevaluación Global del Sujeto, intensidad del eritema o intensidad de telangiectasia en al menos una de las visitas de examen de seguimiento después del tratamiento con uno más de los niveles de dosis seleccionados.
- 25 Basándose en estos resultados, el investigador concluye que el tratamiento de ácido azelaico tópico inventivo es eficaz en el tratamiento de la rosácea.

REIVINDICACIONES

1. Una nanoemulsión que comprende una población de partículas, en la que la mayor parte de las partículas tienen diámetros entre 10 y 300 nanómetros y en la que la nanoemulsión comprende un aceite, un tensioactivo y una toxina botulínica,
 5 en la que el aceite y el tensioactivo están presentes en una relación que varía de 0,5 a 2,0,
 en la que la nanoemulsión es para su uso en la reducción de al menos un síntoma de un trastorno asociado al nivel dérmico de la piel,
 en la que la nanoemulsión puede penetrar la capa superior de la piel sin el uso de potenciadores químicos o mecánicos
 10 de la permeación de la piel o abrasivos;
 en la que el trastorno asociado al nivel dérmico de la piel es rosácea o un trastorno que produce sebo en exceso; y
 opcionalmente en la que la toxina botulínica
 - a) se encapsula dentro de las partículas,
 - 15 b) se adsorbe sobre la superficie de las partículas,
 - c) se asocia a la superficie de contacto de las partículas,
 - d) se selecciona entre el grupo que comprende tipo A, tipo B, tipo C1, tipo C2, tipo D, tipo E, tipo F y tipo G,
 - e) es un complejo de toxina botulínica,
 - f) se incorpora dentro de una matriz de albúmina,
 - 20 g) no se incorpora dentro de una matriz de albúmina,
 - h) es una proteína de toxina botulínica purificada o fragmento de la misma,
 - i) se aísla, o se aísla sustancialmente, de otras proteínas,
 - j) se aísla, o se aísla sustancialmente, de proteínas no toxinas,
 - k) se sintetiza químicamente,
 - 25 l) se produce de forma recombinante,
 - m) es un fragmento de una toxina de tipo silvestre, o
 - n) contiene al menos una mutación en relación con la toxina de tipo silvestre.
2. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el aceite se selecciona entre el
 30 grupo que consiste en aceites de almendra, nuez de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semillas de grosella negra, borraja, enebro rojo, camomila, canola, alcaravea, carnaúba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semillas de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, semillas de lino, geraniol, calabaza, semillas de uva, avellanas, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semillas de mango, semillas de hierba de la pradera, visón, nuez moscada,
 35 aceituna, naranja, reloj anaranjado, palma, nuez de palma, nuez de melocotón, cacahuete, semillas de amapola, semillas de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, madera de sándalo, camelia sasquana, aceite especiado, espinoso, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, camelia, vetiver, nuez, germen de trigo y 1349, y combinaciones de los mismos o un triglicérido de cadena media, o se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo,
 40 dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y combinaciones de los mismos o en la que el tensioactivo es un detergente no iónico, o se selecciona entre el grupo que consiste en fosfoglicéridos; fosfatidilcolinas; dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC); dioleilfosfatidil etanolamina (DOPE); dioleloxiopropiltriethylamonio (DOTMA); dioleilfosfatidilcolina; colesterol; éster de colesterol; diacilglicerol; diacilglicerolsuccinato; difosfatidil glicerol (DPPG); hexanodecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG);
 45 polioxietilen-9-lauril éter; un ácido graso tensioactivo, tal como ácido palmítico o ácido oleico; ácidos grasos; monoglicéridos de ácidos grasos; diglicéridos de ácidos grasos; amidas de ácidos grasos; glicolatos de trioleato de sorbitano (Span 85); monolaurato de sorbitano (Span 20); polisorbato 20 (TWEEN®20); polisorbato 60 (TWEEN®60); polisorbato 65 (TWEEN®65); polisorbato 80 (TWEEN®80); polisorbato 85 (TWEEN®85); polisorbato 20 súper refinado (SR TWEEN®20); polisorbato 60 súper refinado (SR TWEEN®60); polisorbato 65 súper refinado (SR TWEEN®65);
 50 polisorbato 80 súper refinado (SR TWEEN®80); polisorbato 85 súper refinado (SR TWEEN®85); monoestearato de polioxietileno; surfactina; un poloxámero; un éster de ácido graso de sorbitano tal como trioleato de sorbitano; lecitina; lisolecitina; fosfatidilserina; fosfatidilinositol; esfingomielina; fosfatidiletanolamina (cefalina); cardiolipina; ácido fosfatídico; cerebrósidos; dicetilfosfato; dipalmitoilfosfatidilglicerol; estearilamina; dodecilamina; hexadecil-amina; palmitato de acetilo; ricinoleato de glicerol; estearato de hexadecilo; miristato de isopropilo; tiloxapol; poli(etilenglicol)5000-fosfatidiletanolamina; poli(etilenglicol)400-monoestearato; fosfolípidos; detergentes sintéticos y/o
 55 naturales que tienen propiedades tensioactivas elevadas; desoxicolatos; ciclodextrinas; sales caotrópicas; agentes de apareamiento de iones; y combinaciones de los mismos.
3. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la nanoemulsión no tiene más de
 60 un aceite o más de un tensioactivo.
4. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el aceite y el tensioactivo están presentes en una relación que varía de 1,5 a 2,0 o de 0,5 a 1,0.
5. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el porcentaje de aceite en la nanoemulsión varía del 1 % al 10 %, el 7 %, el 6 %, el 5 % o en la que el porcentaje de tensioactivo en la nanoemulsión

varía del 1 % al 20 %, del 1 % al 10 %, o el 9 % o el 10 %.

- 5 6. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la nanoemulsión se proporciona como una composición farmacéutica que comprende la nanoemulsión y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la que la composición se selecciona entre el grupo que consiste en una crema, una loción, un linimento, un gel, una pomada, una pulverización, un polvo, un emoliente, un aerosol y combinaciones de los mismos o en la que la composición se administra por vía transdérmica usando un parche adhesivo o una barra desodorante.
- 10 7. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la mayor parte de las partículas tienen un intervalo de diámetros entre 10 y 200 nanómetros, 10 y 150 nanómetros, 10 y 120 nanómetros, 10 y 100 nanómetros o 10 y 50 nanómetros.
- 15 8. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la población de partículas está sustancialmente libre de partículas que tengan un diámetro superior a 300 nm, 200 nm o 120 nm.
- 20 9. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que menos del 50 %, el 25 %, el 10 %, el 5 % o el 1 % de las partículas tienen un diámetro superior a 300 nm, 200 nm o 120 nm.
- 20 10. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la diferencia entre el diámetro de partícula mínimo y el diámetro de partícula máximo no supera 600 nm, 300 nm, 100 nm o 50 nm.
- 25 11. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que las partículas tienen un diámetro promedio de 100 nm, 75 nm o en la que las partículas tienen un diámetro promedio que varía entre 100 y 300 nm, 50 y 250 nm, 70 y 130 nm, 10 y 100 nm, 50 y 100 nm.
- 30 12. La nanoemulsión para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la nanoemulsión está sustancialmente libre de disolventes tóxicos o la nanoemulsión comprende menos del 50 %, el 25 %, el 10 %, el 5 % o el 1 % de disolventes tóxicos.

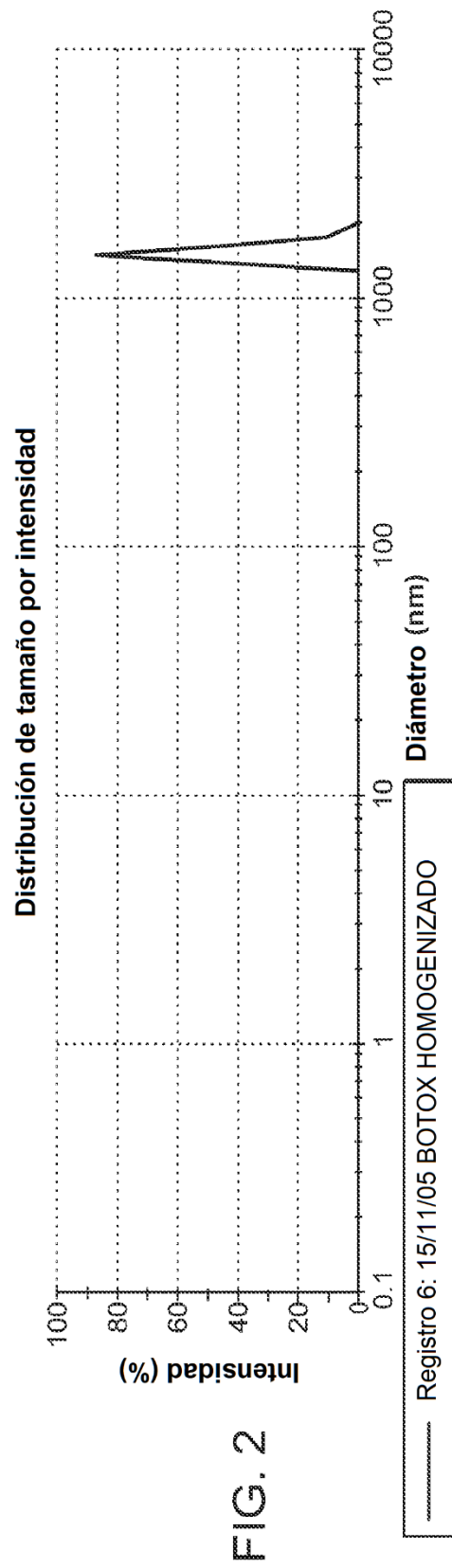
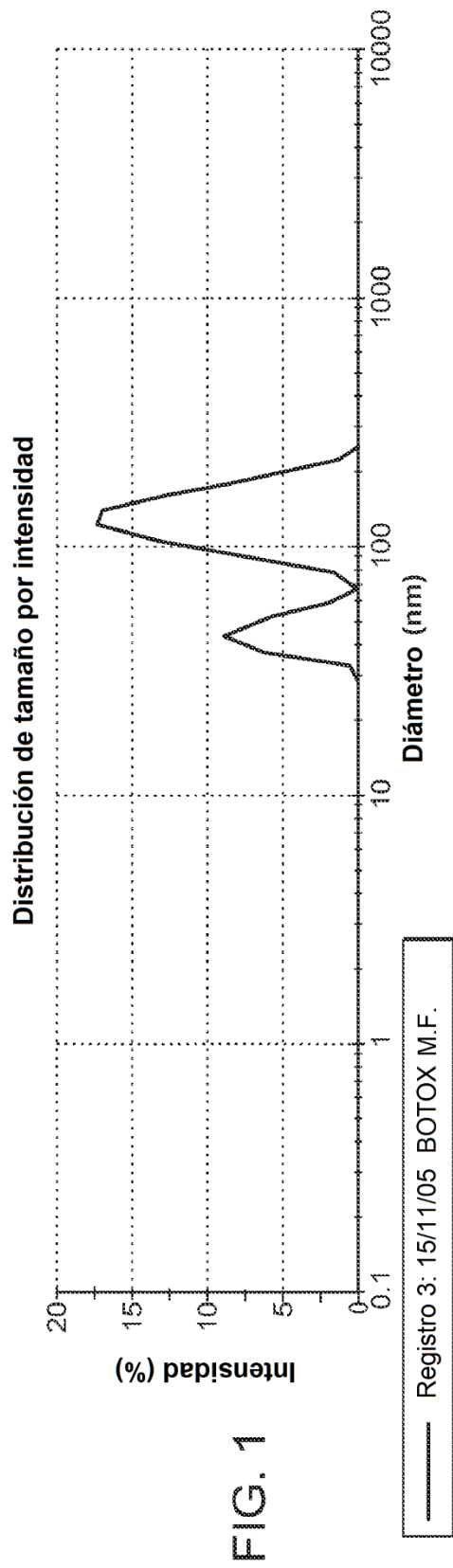




FIG. 3A

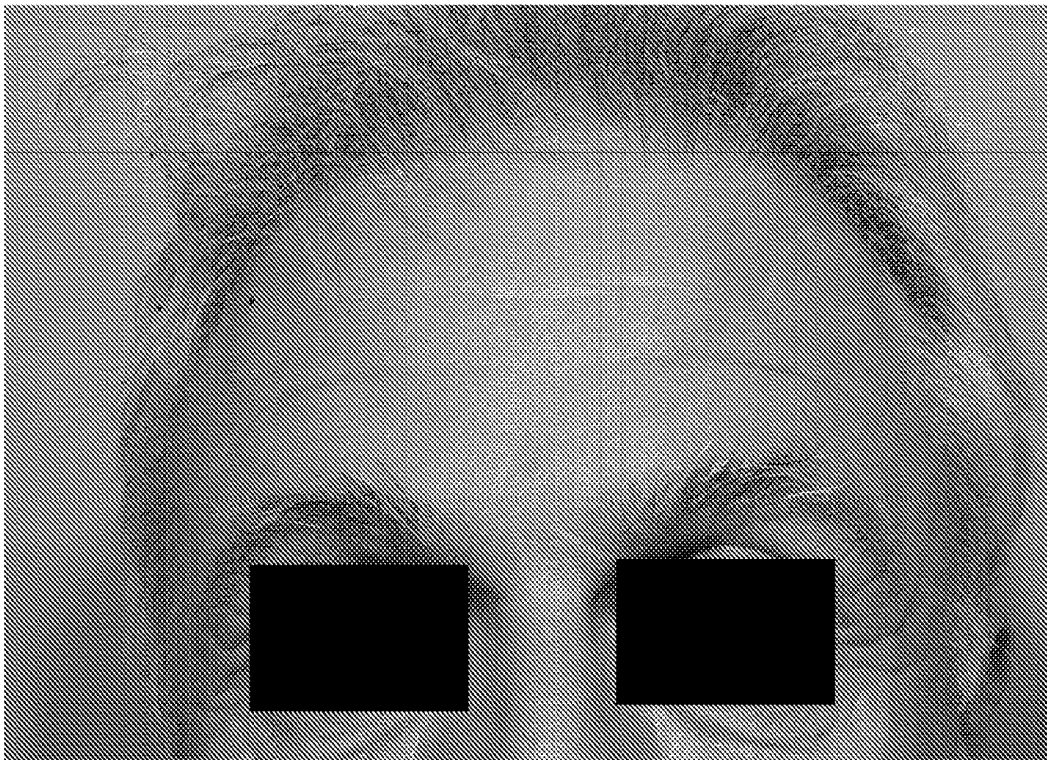


FIG. 3B



FIG. 4B



FIG. 4A