

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 263**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2012 PCT/US2012/045384**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13006608**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2012 E 12807939 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2729131**

54 Título: **Composiciones tópicas**

30 Prioridad:

**05.07.2011 US 201161504628 P**  
**13.03.2012 US 201261610137 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.02.2021**

73 Titular/es:

**NOVAN, INC. (100.0%)**  
**P.O. Box 110023**  
**Research Triangle Park, North Carolina 27713, US**

72 Inventor/es:

**DOXEY, RYAN y**  
**STASKO, NATHAN**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 804 263 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones tópicas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas. en particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas anhidras tópicas.

**Antecedentes de la invención**

10 El Acne vulgaris es la enfermedad de la piel más común en los Estados Unidos. Se estima que de 40 a 50 millones de estadounidenses tienen acné, incluyendo 80 % de personas entre las edades de 11 y 30 años. Los costes directos anuales asociados con el tratamiento de acné excedieron los 2,8 miles de millones de dólares en 2007, siendo la mayoría de estos costes atribuibles a la prescripción de medicamentos. Adicionalmente, el acné causa efectos tanto físicos como psicológicos, incluyendo cicatrices permanentes, ansiedad, depresión y pobre autoestima. Incluso en casos de acné suave, el estigma social asociado con la enfermedad da como resultado frecuentemente angustia emocional significativa y otros problemas psicológicos. Debido a su impacto social, la frecuencia en la incidencia de recaída, y mantenimiento necesario sobre un curso prolongado de terapia, la American Academy of Dermatologists ha recomendado que el Acne vulgaris sea reclasificado e investigado como una enfermedad crónica.

20 El Acne vulgaris es el resultado de la interacción compleja de cuatro factores patogénicos principales: 1) excesiva producción de sebo por la glándula sebácea; 2) queratinización anormal en el folículo; 3) colonización de los folículos del cabello por la bacteria anaerobia, lipofílica *Propionibacterium acnes*, o *P. acnes*; y 4) liberación de mediadores inflamatorios dentro de la piel. Todas las lesiones por acné comienzan cuando la combinación de exceso de sebo y descamación epitelial anormal obstruye un folículo, formando una lesión microscópica conocida como microcomedo. El ambiente anaeróbico, rico en lípidos del microcomedo suministra una ubicación ideal para la proliferación de *P. acnes*. Cada microcomedo puede progresar para formar un comedón abierto o cerrado no inflamatoria (denominada usualmente como una "cabeza negra" o "cabeza blanca," respectivamente), o una lesión inflamatoria que puede ser categorizada adicionalmente como una pápula, pústula, nódulo o quiste.

25 La complejidad de la enfermedad puede requerir múltiples tratamientos que pueden abarcar antimicrobianos orales y tópicos, retinoides orales y tópicos, anticonceptivos orales y otros limpiadores de piel de prescripción. Las terapias más efectivas para el acné son aquellas que pueden tratar con seguridad más de una de las causas principales de la patogénesis de acné.

30 Los antibióticos fueron el primer tratamiento exitoso contra el acné, debido a sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Tanto los antibióticos tópicos como sistémicos ha sido muy exitosos, pero los prolongados periodos de tratamiento requeridos han conducido al desarrollo de resistencia de *P. acnes* y en otros organismos comensales no objetivo (y potencialmente patógenos). La combinación de antibióticos con retinoides tópicos se focaliza en tres de los cuatro principales factores patogénicos asociados con acné (todos excepto la producción de sebo). El retinoide oral isotretinoína (por ejemplo, Accutane®) es el único fármaco involucrado en la afectación a todos los cuatro factores patogénicos asociados con acné. Sin embargo, la severidad de sus efectos laterales potenciales (teratógeno conocido y asociado con depresión, psicosis y suicidio) ha limitado su uso y conducido a numerosos litigios.

35 Mientras los problemas asociados con isotretinoína son los más severos, todas las medicaciones actuales contra el acné tienen algunos efectos adversos. La mayoría de los tratamientos tópicos conducen a sequedad, irritación y pelado de la piel, y los antibióticos orales pueden causar irritación del tracto gastrointestinal, fotosensibilidad de la piel, dolor de cabeza, vértigo, anemia, dolor de huesos y articulaciones, náusea y/o depresión.

40 Los fármacos del acné más comúnmente prescritos son los antibióticos, incluyendo peróxido de benzoilo, clindamicina y eritromicina, sean solos o en combinación, y retinoides, incluyendo adapaleno, tretinoína y tazaroteno, sea solos o en combinación con un antibiótico. Los tratamientos pueden incluir fármacos de combinación o terapias de combinación. Por ejemplo, puede prescribirse un retinoide para aplicación en la mañana y un antibiótico para aplicación en la noche. Sin embargo, cada uno de estos fármacos comúnmente prescritos tiene desventajas que frecuentemente reducen la efectividad de la terapia.

45 Por ejemplo, el peróxido de benzoilo puede ser la medicina tópica más efectiva para el acné y puede dar como resultado una rápida reducción *P. acnes*. Tampoco induce resistencia al fármaco en el *P. acnes* y, cuando se combina con otros antibióticos, puede reducir la tasa a la cual se desarrolla resistencia al fármaco. Sin embargo, comúnmente el peróxido de benzoilo da como resultado irritación y sequedad de la piel y blanquea las telas. Adicionalmente, aproximadamente 2 % de los pacientes tiene una reacción alérgica al peróxido de benzoilo.

50 La clindamicina y eritromicina como monoterapias pueden tener limitada efectividad, debido al desarrollo de cepas de *P. acnes* resistentes al fármaco. En efecto, se estima que hasta 75 % de *P. acnes* ya es resistente a estos antibióticos. Sin embargo, estos productos están disponibles en varias bases diferentes y típicamente no son irritantes y no manchan.

55

Los retinoides se enfocan principalmente en el acné comedonal, pero también pueden reducir las lesiones inflamatorias. Sin embargo, los retinoides, presentan lentitud en la producción de resultados visibles y pueden producir irritación, enrojecimiento y pelado. A la luz de estas limitaciones de los retinoides, típicamente ellos no son usados solos.

- 5 También están disponibles combinaciones de estos diferentes fármacos. Por ejemplo, están disponibles fármacos de combinación de clindamicina y peróxido de benzoilo, así como combinaciones de eritromicina y peróxido de benzoilo, combinaciones de adapaleno y peróxido de benzoilo y combinaciones de clindamicina y tretinoína. Estos fármacos pueden tener eficacia mejorada sobre los fármacos individuales, pero también llevan consigo las limitaciones de sus constituyentes. Además, ninguna de estas combinaciones trata todas las cuatro causas del acné.
- 10 Adicionalmente a las limitaciones de los fármacos disponibles en sí mismos, varios factores adicionales pueden afectar el cumplimiento de un régimen de tratamiento y, por ello, pueden reducir la eficacia global del régimen. Estos factores incluyen el grado de irritación del producto, el tiempo para tener resultados notorios, la estética del producto, la repetitividad requerida, el efecto sobre la ropa y otros objetos con los cuales el producto entra en contacto y la conveniencia del empaque y almacenamiento del producto. Si el producto irrita la piel, el paciente puede descontinuar su uso. Si el producto toma demasiado tiempo para suministrar resultados visibles, el paciente puede frustrarse y detener el tratamiento. Si el producto se siente grasoso, deja un residuo visible o es pulverulento y abrasivo, es menos probable que el paciente mantenga el régimen. Si el producto mancha o blanquea la ropa, la ropa de cama u otras telas, el paciente puede descontinuar su uso. Finalmente, si el producto muestra demasiada dificultad para el uso o almacenamiento, es poco probable que el paciente lo use o siga las instrucciones de uso y/o almacenamiento.
- 20 Puede ser difícil obtener composiciones que traten algunos o todos estos factores. Incluso puede ser más difícil obtener composiciones anhidras que traten algunos o todos esos factores. Como tales, pueden ser deseables nuevas composiciones y procedimientos para fabricar tales composiciones.

25 El documento WO 2011/022652 (Stasko et al) describe un gel tópico que puede liberar óxido nítrico, que puede ser usado en el tratamiento de heridas y otras dolencias de la piel. Los geles tópicos comprenden macromoléculas de polisiloxano funcionalizado con diazeniodiolato.

El documento US 2012/156163 (Bauman et al) describe el uso de compuestos que liberan NO de molécula pequeña y/o macromolecular, para disminuir la producción de sebo en la piel de un individuo.

30 El documento WO 2012/153331 (Av-Gay et al) describe formulaciones tópicas que comprenden un vehículo que tiene óxido nítrico gaseoso secuestrado dentro de ellas. Las formulaciones tópicas son descritas como útiles en el tratamiento de afecciones médicas.

### Sumario de la invención

35 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se suministran composiciones tópicas anhidras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6. La composición tópica anhidra incluye por lo menos un agente de incremento de la viscosidad, por lo menos un solvente orgánico y por lo menos un humectante. El por lo menos un agente de incremento de la viscosidad está presente en la composición en una concentración en un intervalo de 0,1 a 15 por ciento en peso; el por lo menos un solvente orgánico está presente en la composición en una concentración en un intervalo de 45 a 95 por ciento en peso; y el por lo menos un humectante está presente en la composición en una concentración en un intervalo de 1 a 20 por ciento en peso.

40 Las composiciones tópicas anhidras incluyen además por lo menos un repelente de agua. Así, el por lo menos un agente de incremento de la viscosidad está presente en la composición en una concentración en un intervalo de 0,1 a 15 por ciento en peso; el por lo menos un solvente orgánico está presente en la composición en una concentración en un intervalo de 45 a 95 por ciento en peso; el por lo menos un humectante está presente en la composición en una concentración en un intervalo de 1 a 20 por ciento en peso; y el por lo menos un repelente de agua está presente en la composición en una concentración en un intervalo de 0,5 a 15 por ciento en peso.

45 Las composiciones tópicas anhidras incluyen además un ingrediente farmacéutico activo (API) reactivo con el agua. El API reactivo con el agua libera óxido nítrico (NO) por contacto con agua. El API reactivo con el agua incluye un grupo funcional diazeniodiolato. El API reactivo con el agua incluye una sílice cocondensada que libera NO.

50 Los geles tópicos que liberan óxido nítrico tienen una vida comercial de por lo menos cuatro semanas. Además se suministran geles tópicos que liberan óxido nítrico empaquetados, que tienen vida útil de por lo menos 30 días y en algunas realizaciones por lo menos 60 días.

55 Un aspecto adicional de la presente invención comprende un procedimiento no terapéutico para el tratamiento de una afección dermatológica, que comprende la aplicación de una composición tópica anhidra de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, a la piel de un paciente para tratar la afección dermatológica. Un aspecto todavía adicional de la presente invención comprende una composición tópica anhidra de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección dermatológica, en el que el procedimiento comprende la aplicación de una composición tópica anhidra a la piel de un paciente, para tratar la afección dermatológica. la

composición tópica anhidra comprende por lo menos un API. En ciertas realizaciones, a la piel de un paciente se aplica una composición tópica anhidra de la presente invención, para tratar acné.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un procedimiento para la fabricación de una composición en gel tópica anhidra de acuerdo con la reivindicación 10.

## 5 Breve descripción de los dibujos

Se suministran los siguientes dibujos para ilustrar diferentes aspectos del presente concepto de la invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, a menos que se especifique en esta memoria.

La **figura 1** es un diagrama de flujo de proceso, que ilustra la manufactura y empaque de un terapéutico tópico de acuerdo con algunas realizaciones del presente concepto de la invención.

10 La **figura 2** es una tabla de flujo que ilustra las operaciones/pasos en un proceso para la fabricación de un terapéutico tópico, de acuerdo con algunas realizaciones del presente concepto de la invención.

La **figura 3** es una tabla de flujo que ilustra las operaciones/pasos adicionales en un proceso para la fabricación de un terapéutico tópico de acuerdo con algunas realizaciones del presente concepto de la invención.

15 La **figuras 4A a 4C** son dibujos de un homogeneizador de rotor-estator de acuerdo con algunas realizaciones del presente concepto de la invención.

La **figura 5** muestra la reducción en *P. acnes* para un blanco de control, un vehículo de gel y una composición de acuerdo con una realización de la invención.

20 La **figura 6** muestra la liberación de óxido nítrico detectada vía quimioluminiscencia en tiempo real desde un gel anhidro cargado con 2 % de API, en el que el API es una macromolécula que libera óxido nítrico, cuando es colocada en solución salina amortiguada con fosfato a un pH representativo de la piel de 6,0. Adicionalmente, se muestra la liberación total de óxido nítrico desde el gel anhidro en nmol NO/mg de gel, demostrando la liberación completa en menos de 30 minutos.

25 La **figura 7** muestra la estabilidad de un gel anhidro cargado con 2 % de API, en el que el API es una macromolécula que libera óxido nítrico, empaquetado en tubos de aluminio de diferente tamaño y mantenido en las siguientes condiciones: refrigerado (4 °C), temperatura ambiente con 75 % de humedad relativa, y 40 °C con 75 % de humedad relativa. Se midieron los valores de recuperación porcentual de NO, por la liberación total de NO detectada vía quimioluminiscencia en cada momento y se presentaron como un porcentaje de la carga de óxido nítrico en el momento = 0.

30 La **figura 8** muestra una gráfica de la recuperación de óxido nítrico versus tiempo para un gel anhidro al 2 %, en tubos de 2 gramos.

## Descripción detallada de realizaciones de la invención

35 Ahora se describirán en más detalle los anteriores y otros aspectos de la presente invención, respecto a la descripción y metodologías suministradas en esta memoria. Debería notarse que la invención puede ser realizada de diferentes formas y no debería interpretarse como limitada por las realizaciones expuestas en esta memoria. Más bien, se suministran estas realizaciones de modo que esta divulgación será rigurosa y completa, y llevará completamente el alcance de la invención a aquellos expertos en la técnica.

40 La terminología usada en la descripción de la invención en esta memoria tiene como propósito solamente la descripción de realizaciones particulares y no se pretende que limite la invención. Como se usa en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones anexas, se pretende que las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyan así mismo las formas plurales, a menos que el contexto lo indique claramente de otra forma. También, como se usa en esta memoria, "y/o" se refiere a y abarca cualquiera y todas las posibles combinaciones de uno o más de los objetos listados asociados. Además, se entiende que el término "aproximadamente", como se usa en esta memoria, cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad de un compuesto, dosificación, tiempo, temperatura y similares, abarca variaciones de 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 %, o incluso 0,1 % de la cantidad especificada. Cuando se emplea un intervalo (por ejemplo, un intervalo de x a y), se entiende que el valor medible es un intervalo de aproximadamente x a aproximadamente y, o cualquier intervalo dentro de él, tal como aproximadamente  $x_1$  a aproximadamente  $y_1$ , etc. Se entenderá además que cuando son usados en esta memoria, los términos "comprende" y/o "que comprende" especifican la presencia de los rasgos, enteros, pasos, operaciones, elementos y/o componentes declarados, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más otros rasgos, enteros, pasos, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de ellos. A menos que se defina de otra forma, todos los términos, incluyendo los términos técnicos y científicos usados en la descripción, tienen el mismo significado entendido comúnmente por alguien de destreza ordinaria en la técnica a la cual pertenece esta invención.

Las realizaciones descritas en un aspecto de la presente invención no están limitadas al aspecto descrito. Las realizaciones pueden ser aplicadas también a un aspecto diferente de la invención, en tanto la realizaciones no impidan

que estos aspectos de la invención operen para su propósito pretendido.

### Definiciones químicas

5 Como se usa en esta memoria, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo C<sub>1-20</sub> inclusive, lineales (es decir, "de cadena recta"), ramificadas, o cíclicas, saturadas o por lo menos parcialmente y en algunos casos completamente insaturadas (es decir, alqueno y alquino), incluyendo por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, octilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, octenilo, butadienilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, y alenilo. "Ramificado" se refiere a un grupo alquilo en el cual un grupo alquilo menor, tal como metilo, etilo o propilo, está atado a una cadena alquilo lineal. Los grupos alquilo ramificados ejemplares incluyen, pero no están limitados a, isopropilo, isobutilo, tert-butilo. "Alquilo menor" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono (es decir, un alquilo C<sub>1-8</sub>), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 átomos de carbono. "Alquilo mayor" se refiere a un grupo alquilo que tiene 8 a 20 o más átomos de carbono, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más átomos de carbono. En ciertas realizaciones, "alquilo" se refiere, en particular, a alquilos C<sub>1-5</sub> de cadena recta. En otras realizaciones, "alquilo" se refiere, en particular, a alquilos C<sub>1-5</sub> de cadena ramificada.

15 Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes de grupo alquilo, que pueden ser iguales o diferentes. El término "sustituyente de grupo alquilo" incluye pero no está limitado a, alquilo, alquilo sustituido, halo, arilamino, acilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquilo, aralquiltio, carboxilo, alcocarbonilo, oxo, y cicloalquilo. Opcionalmente puede haber insertados a lo largo de la cadena alquilo, uno o más átomos de oxígeno, azufre o de nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo menor (también denominado en esta memoria como "alquilaminoalquilo"), o arilo.

20 Así, como se usa en esta memoria, el término "alquilo sustituido" incluye grupos alquilo, como se definen en esta memoria, en los cuales uno o más átomos o grupos funcionales del grupo alquilo son reemplazados con otro átomo o grupo funcional, incluyendo por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato, y mercapto.

25 El término "arilo" es usado en esta memoria para referirse a un sustituyente aromático que puede ser un anillo aromático individual, o anillos aromáticos múltiples que están fusionados juntos, enlazados de manera covalente o enlazados a un grupo común, tal como, pero no limitado a, un fragmento metileno o etileno. el grupo común de enlace puede ser también un carbonilo, como en benzofenona, u oxígeno, como en difeniléter, o nitrógeno, como en difenilamina. El término "arilo" abarca específicamente compuestos aromáticos heterocíclicos. El(los) anillo(s) aromático(s) puede(n) comprender fenilo, naftilo, bifenilo, difeniléter, difenilamina y benzofenona, entre otros. En realizaciones particulares, el término "arilo" indica un aromático cíclico que comprende de 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono, e incluye anillos de hidrocarburo de 5 y 6 miembros y aromáticos heterocíclicos.

30 Opcionalmente el grupo arilo puede estar sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más grupos arilo sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, en los que "grupo arilo sustituyente" incluye alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralquilo, carboxilo, acilo, halo, nitro, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, araloxicarbonilo, aciloxilo, acilamino, aroilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, ariltio, alquiltio, alquilenilo, y -NR<sub>1</sub>R", en la que R<sub>1</sub> y R" pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y aralquilo.

40 Así, como se usa en esta memoria, el término "arilo sustituido" incluye grupos arilo, como se definen en esta memoria, en los cuales uno o más átomos o grupos funcionales del grupo arilo están reemplazados por otro átomo o grupo funcional, incluyendo por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato, y mercapto. Los ejemplos específicos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopentadienilo, fenilo, furano, tiofeno, pirroles, pirano, piridina, imidazoles, bencimidazoles, isotiazoles, isoxazoles, pirazoles, pirazina, triazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, indoles, carbazoles, y similares.

45 "Cíclico" y "cicloalquilo" se refieren estos a un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático de 3 a 10 o más átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más átomos de carbono. Opcionalmente, el grupo cicloalquilo puede ser parcialmente insaturado. Opcionalmente, el grupo cicloalquilo también puede estar sustituido con un sustituyente de grupo alquilo, oxo, y/o alquilenilo, como está definido en esta memoria. Opcionalmente puede estar insertado a lo largo de la cadena cíclica de alquilo, uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido, suministrando así un grupo heterocíclico. Los anillos representativos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Los anillos de cicloalquilo multicíclico incluyen adamantilo, octahidronaftilo, decaleno, alcanfor, camfano, y noradamantilo.

50 "Alcoxilo" se refiere a un grupo alquil-O- en el que alquilo es como se describió previamente. El término "alcoxilo", como se usa en esta memoria pueden referirse, por ejemplo, a metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, f-butoxilo, y pentoxilo. El término "oxialquilo" puede ser usado de manera intercambiable con "alcoxilo". En algunas realizaciones, el alcoxilo tiene 1, 2, 3, 4, o 5 carbonos.

"Aralquilo" se refiere a un grupo arilalquilo en el que arilo y alquilo son como se describió previamente e incluyen arilo sustituido y alquilo sustituido. los grupos aralquilo ejemplares incluyen bencilo, feniletilo, y naftilmetilo.

5 "Alquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada bivalente que tiene de 1 a 20 o más átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más átomos de carbono. El grupo alquileno puede ser recto, ramificado o cíclico. Opcionalmente el grupo alquileno puede ser también insaturado y/o sustituido con uno o más "grupos alquilo sustituyentes". Opcionalmente pueden estar insertados a lo largo del grupo alquileno, uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido (también denominado en esta memoria como "alquilaminoalquilo"), en el que el sustituyente de nitrógeno es alquilo como se describió previamente. Los grupos alquileno ejemplares incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-); etileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); propileno (-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; ciclohexileno (-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-); -CH=CH-CH=CH-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-; en los que cada uno de q y r es independientemente un entero de 0 a 20, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20, o cualquier intervalo dentro de ellos, y R es hidrógeno o alquilo pequeño; metilendioxilo (-O-CH<sub>2</sub>-O-); y etilendioxilo (-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-). un grupo alquileno puede tener 2 a 3 átomos de carbono y puede tener además 6-20 carbonos.

10 "Arileno" se refiere a un grupo arilo bivalente. Un arileno ejemplar es fenileno, que puede tener átomos de carbono de anillo disponibles para enlazarse en posiciones orto, meta, o para respecto uno a otro, es decir, respectivamente. El grupo arileno puede ser también naftileno. El grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido (un "arileno sustituido") con uno o más "sustituyentes de grupo arilo" como se define en esta memoria, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

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

25 El término "amino" y "amina" se refiere a grupos que contienen nitrógeno, tales como NR<sub>3</sub>, NH<sub>3</sub>, NHR<sub>2</sub>, y NH<sub>2</sub>R, en los que R puede ser alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, alquileno, arileno, aralquileno. así, "amino" como se usan en esta memoria pueden referirse a una amina primaria, una amina secundaria, o una amina terciaria. en algunas realizaciones, un R de un grupo amino puede ser un catión diazeniodiolato estabilizado (es decir, NONO-X<sup>+</sup>).

30 Los términos "amina catiónica" y "amina cuaternaria" se refieren a un grupo amino que tiene un grupo adicional (es decir, un cuarto), por ejemplo un hidrógeno o un grupo alquilo enlazado al nitrógeno. Así, las aminas catiónicas y cuaternarias llevan una carga positiva.

El término "alquilamina" se refiere al grupo -alquil-NH<sub>2</sub>.

El término "carbonilo" se refiere al grupo -(C=O)-.

El término "carboxilo" se refiere al grupo -COOH y el término "carboxilato" se refiere a un anión formado de un grupo carboxilo, es decir, -COO<sup>-</sup>.

35 Los términos "halo", "haluro", o "halógeno", como se usan en esta memoria, se refieren a grupos flúor, cloro, bromo, e yodo.

El término "hidroxilo" y "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo -OH.

40 El término "mercapto" o "tio" se refiere al grupo -SH. El término "sililo" se refiere a grupos que comprenden átomos de silicio (Si).

45 Como se usan en esta memoria, el término "alcoxisilano" se refiere a un compuesto que comprende uno, dos, tres o cuatro grupos alcoxi enlazados a un átomo de silicio. Por ejemplo, tetraalcoxisilano se refiere a Si(OR)<sub>4</sub>, en la que R es alquilo. Cada grupo alquilo puede ser el mismo o diferente. Un "alquilsilano" se refiere a un alcoxisilano en el que uno o más de los grupos alcoxi ha sido reemplazado por un grupo alquilo. Así, un alquilsilano comprende por lo menos un enlace alquilo-Si. El término "silano fluorado" se refiere a un alquilsilano en el que uno de los grupos alquilo está sustituido con uno o más átomos de flúor. El término "silano catiónico o aniónico" se refiere a un alquilsilano en el que uno de los grupos alquilo está sustituido además con un sustituyente alquilo que tiene una carga positiva (es decir, catiónico) o una negativa (es decir aniónico), o puede cargarse (es decir, es ionizable) en un ambiente particular (es decir, in vivo).

50 El término "silanol" se refiere a un grupo Si-OH.

### Composiciones farmacéuticas

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas. De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, se suministran composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un ingrediente farmacéutico

activo (API). Se describen también las composiciones farmacéuticas que no incluyen por lo menos un API. Las composiciones descritas en esta memoria que no tienen un API son denominadas en esta memoria como "vehículos". Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con realizaciones de la invención incluyen por lo menos un API. Se describen también los vehículos que no incluyen por lo menos un API. Las composiciones farmacéuticas son anhidras, y las composiciones farmacéuticas son composiciones tópicas. "Anhidras", como se usa en esta memoria, indica que no hay adición directa de agua a una composición de la presente invención. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica reconocerán que el agua puede estar física y/o químicamente absorbida por una composición y/o por uno o más ingredientes en una composición en cualquier momento durante la preparación, almacenamiento, y/o uso de una composición de la presente invención (es decir, adición directa de agua a la composición). En algunas realizaciones, el término "anhidra" indica que una composición tiene un contenido de agua menor que 5 % en peso de la composición o cualquier intervalo dentro de él. Una composición de la presente invención puede tener un contenido de agua menor que 5, 4,5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,5 %, o cualquier intervalo dentro de ellos, en peso de la composición. El contenido de agua puede ser medido mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, tales como, pero no limitados a, titulación Karl Fischer.

La composición farmacéutica es una composición tópica, que puede ser denominada en esta memoria también como una "composición dermatológica". Una composición tópica puede ser aplicada a las superficies del cuerpo, incluyendo piel, membranas mucosas, cuero cabelludo, cabello y/o uñas.

Se describen composiciones farmacéuticas anhidras que incluyen excipientes, que comprenden por lo menos un agente de viscosidad, por lo menos un solvente y por lo menos un humectante. El término excipiente se refiere a constituyentes "inertes" de composiciones farmacéuticamente aceptables. El término "inerte" indica que tales constituyentes no son considerados ingredientes farmacéuticos activos, tales como un compuesto que libera óxido nítrico u otros compuestos antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes para el alivio del dolor, inmunosupresores y vasodilatadores. Sin embargo como entenderá alguien de destreza ordinaria en la técnica, los excipientes pueden suministrar acción terapéutica o benéfica para la piel (por ejemplo, humectar, suministrar efectos antiinflamatorios) que pueden afectar directamente una dolencia tópica. Los excipientes pueden también afectar indirectamente el tratamiento de dolencias tópicas, afectando la estabilidad de compuestos que liberan NO u otros ingredientes farmacéuticos activos (APIs) dentro de las composiciones. Se entenderá que cualquier combinación adecuada de excipientes puede estar presente en las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria.

Los excipientes para uso en formulaciones tópicas son bien conocidos en la técnica y en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, R.C. et al., APhA Publications; 5ª ed., 2005) pueden encontrarse ejemplos. Las clases de excipientes pueden incluir ceras, emolientes, agentes espesantes/agentes de incremento de la viscosidad, humectantes, modificadores de pH, agentes repelentes de agua, agentes antiespumantes, tensioactivos, agentes de solubilidad, agentes humectantes, mejoradores de penetración, antioxidantes y solventes. Los excipientes pueden estar presentes también en la composición tópica en cualquier concentración adecuada. En algunas realizaciones, la composición tópica incluye excipientes en una concentración en un intervalo de 70 a 99,99 por ciento en peso.

Cualquier agente adecuado de incremento de la viscosidad puede ser usado en los ejemplos de esta divulgación, y pueden usarse también combinaciones de agentes de incremento de la viscosidad. En algunos ejemplos de esta divulgación, la porción polimérica del agente de incremento de la viscosidad puede actuar como una sustancia viscoelástica y puede retener el gel en el sitio de aplicación, junto con los APIs dispersos dentro de él. Los ejemplos de agentes de incremento de la viscosidad incluyen copolímeros de carboximetilcelulosa y ácido acrílico, N-vinilpirrolidona, polialquilen glicoles (por ejemplo, poli(etilen glicol)), óxidos de polialquileno (por ejemplo, óxido de polietileno), polivinil alcoholes, polivinilpirrolidona, polisiloxanos, poli(vinil acetatos), celulosa, celulosas transformadas en derivados, alginatos, copolímeros de ellos y mezclas de ellos. En la composición tópica anhidra de la reivindicación 1, el agente de viscosidad es hidroxipropilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa Klucel® (por ejemplo, Klucel® MF grado farmacéutico).

Cualquier solvente o combinación de solventes adecuados pueden ser usados en las composiciones tópicas descritas en esta memoria. Los ejemplos de solventes incluyen acetona, metil alcohol, etanol, isopropanol, butil alcohol, etil acetato, dimetil isosorbida, propilen glicol, glicerol, etilen glicol, polietilen glicol, dietilen glicol monoetil éter o mezclas de ellos. En la composición tópica anhidra de la reivindicación 1, el solvente incluye etanol o el solvente incluye isopropil alcohol. La persona diestra apreciará que los solventes pueden ser considerados también excipientes, particularmente a concentraciones más bajas.

Cualquier humectante o combinación de humectantes adecuados pueden ser usados en los ejemplos de esta divulgación. Los ejemplos incluyen glicoles, tales como dietilen glicol monoetil éter; gliceroles; polioles de azúcar, tales como sorbitol, xilitol y maltitol; polioles tales como polidextrosas; quillaia, urea, y mezclas de ellos. En la composición tópica anhidra de la reivindicación 1, el humectante incluye hexilen glicol.

Las composiciones tópicas anhidras incluyen por lo menos un agente repelente del agua, también denominado como un repelente de agua. Los ejemplos de agentes repelentes del agua incluyen siliconas, tales como ciclometicona, dimeticona, simeticona, alquil C26-28 dimeticona, alquil C26-28 meticona, polifenilsisquioxano, trimetilsiloxisilicato y polímeros cruzados de ciclopentasiloxano y dimeticona/viniltrimetilsiloxisilicato, y mezclas de ellos. En la composición tópica anhidra de la reivindicación 1, el repelente de agua comprende ciclometicona. El agente repelente de agua

puede ser particularmente útil cuando el vehículo tópico es usado con un API reactivo con el agua, tal como un API de liberación de óxido nítrico en el que el óxido nítrico es liberado en presencia de agua (por ejemplo, a diazeniodiolato). Se describe que en otros casos, tales como cuando el API no es sensible al agua, puede no incluirse un agente repelente del agua.

- 5 En ejemplos de la divulgación, las composiciones tópicas anhidras pueden tener una concentración de agente de incremento de la viscosidad en un intervalo de 0,5 a 30 % en peso, una concentración de solvente en un intervalo de 50 a 90 % en peso, y una concentración de humectante en un intervalo de 2 a 20 % en peso. En algunos ejemplos de la divulgación, las composiciones tópicas anhidras pueden incluir también un agente repelente de agua a una concentración en un intervalo de 0,5 % a 15 % en peso. En algunos ejemplos de la divulgación, las composiciones
- 10 tópicas anhidras incluyen además por lo menos un API, por ejemplo, a una concentración en un intervalo de 0,01 a 30 % en peso, o cualquier intervalo dentro de él.

En realizaciones particulares, el solvente es etil alcohol, 200 Proof, anhidro, el humectante es hexilen glicol disponible de Nexio Solutions; el agente repelente de agua es ST-ciclometicona-5 NF disponible de Dow Corning Corp.; y el agente de incremento de la viscosidad es una hidroxipropilcelulosa (HPC), tal como Klucel® MF Pharm disponible de

15 Ashland Aqualon.

En realizaciones específicas, el vehículo tiene la formulación de aproximadamente 83,5 % de etil alcohol como un solvente, aproximadamente 10 % de hexilen glicol como humectante, aproximadamente 2,5 % de ST-ciclometicona-5 como un agente repelente de agua, aproximadamente 2 % de HPC con un agente de incremento de la viscosidad, dejando aproximadamente 2 % disponible para la inclusión de un API. El API es un donador de óxido nítrico. En

20 algunas realizaciones, el API es Nitricil<sup>MR</sup>, una sílice cocondensada que libera NO, de Novan, Inc. En algunas realizaciones, la carga total de óxido nítrico en el gel tópico puede estar en un intervalo de 0,01 a 5,0 % peso/peso. En algunas realizaciones, la carga total de óxido nítrico en el gel tópico está en un intervalo de 0,24 a 0,36 % peso/peso.

En realizaciones particulares, el solvente es isopropil alcohol, USP, el humectante es hexilen glicol disponible de Nexio Solutions; el agente repelente de agua es ST-ciclometicona-5 NF disponible de Dow Corning Corp.; y el agente de incremento de la viscosidad es una hidroxipropilcelulosa (HPC), tal como Klucel® MF Pharm disponible de Ashland

25 Aqualon.

En realizaciones particulares, el vehículo tiene la formulación de 86,5 % menos el porcentaje de API de isopropil alcohol como un solvente, 10 % de hexilen glicol como humectante, 2,5 % de ST-ciclometicona-5 como un agente repelente de agua, y 1 % de HPC como un agente de incremento de la viscosidad. El descenso en la cantidad de agente de incremento de la viscosidad en la formulación puede permitir mayores cargas de API, mientras se mantienen propiedades organolépticas aceptables, tal como no sensación de arenosidad. En algunos ejemplos de la divulgación, se describe que la cantidad de API puede estar en cualquier parte de 0,01 % a 50 % o cualquier intervalo dentro de ella, tal como, pero no limitado a, de 0,1 % a 30 % o de 2 % a 20 %. En la composición tópica anhidra de la reivindicación 1, el API es un donador de óxido nítrico. En algunas realizaciones, el API es Nitricil<sup>MR</sup>, una sílice cocondensada que libera NO, de Novan, Inc. En algunas realizaciones, la carga total de óxido nítrico en el gel tópico puede estar en un intervalo de 0,01 a 30 % peso/peso o cualquier intervalo dentro de él, tal como, pero no limitado a, 0,1 a 15 % peso/peso. En algunas realizaciones, la carga total de óxido nítrico en el gel tópico está en un intervalo de 0,1 a 5 % peso/peso o cualquier intervalo dentro de él. La carga total de óxido nítrico en un gel tópico puede ser medida mediante procedimientos conocidos por aquellos diestros en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, el uso de un equipo de análisis de óxido nítrico, tal como un Sievers 280i Nitric Oxide Analyzer.

30

35

40

Para aplicaciones en las que el API es reactivo con el agua, tal como una partícula que libera óxido nítrico, que libera óxido nítrico en presencia de agua, la inclusión del agente repelente de agua puede incrementar la estabilidad al almacenamiento de API del gel tópico. En algunas realizaciones, la dispersión uniforme de un repelente de agua con el API en una relación de API a repelente de agua de 0,01:1 a 30:1 y, en realizaciones particulares, 2 hasta 1,4 a 1,6 hasta 1, 8 a 1, 12 a 1 o 20 a 1, pueden de manera similar, permitir estrecha asociación del repelente de agua con el API y, con ello, mejorar la estabilidad del gel tópico.

45

Para aplicaciones en las que la composición tópica tiene que absorber agua, disociarse cuando está en contacto con un ambiente acuoso (por ejemplo sobre la superficie de la piel), o utilizar agua como un mecanismo para iniciar la liberación/entrega del fármaco, puede usarse la inclusión de un humectante. Por ejemplo, cuando el API es una partícula de sílice cocondensada que tiene diazeniodiolato, el humectante puede ser suministrado en una relación de humectante a API de 1:3 a 20:1 en peso al API y, en algunas realizaciones a una relación de 5 a 1, 5 a 3, 1 a 1, 1 a 1,2 o 1 a 2 al API. La dispersión uniforme del humectante con el API puede permitir la cercana proximidad del humectante con el API en el gel tópico final y, con ello, suministrar canales hidrofílicos o acceso a la absorción de humedad en un gel tópico anhidro.

50

En composiciones con APIs sensibles al agua (es decir, diazeniodiolato), los polímeros de celulosa pueden ser útiles como agente de incremento de la viscosidad, porque el entrecruzamiento del gel presenta una barrera física a la difusión de humedad y una red de agua con enlaces de hidrógeno, para protegerlo de tomar hacia el agua grupos funcionales reactivos. Sin embargo, el polímero de celulosa no puede inhibir la liberación de óxido nítrico en un ambiente rico en humedad, tal como sobre la piel del paciente. El grado de mejora de la estabilidad puede basarse en

55

el porcentaje en peso del polímero de celulosa. Los factores adicionales que afectan la estabilidad del óxido nítrico pueden incluir el peso molecular de la celulosa. En algunas realizaciones, las composiciones tópicas pueden ser consideradas farmacéuticamente aceptables. Una composición farmacéuticamente aceptable, como se define en esta memoria, se refiere a una composición que es adecuada para la aplicación a un sujeto, tal como un humano, sin efectos laterales indebidos tales como toxicidad o irritación de la piel. Los efectos laterales indebidos son aquellos que hacen la composición inadecuada para aplicación a un sujeto, porque el daño de los efectos laterales sobrepasa los beneficios de la composición.

En ejemplos de la divulgación en la que el API incluye un compuesto de liberación de NO, los compuestos de liberación de NO pueden estar presentes en composiciones farmacéuticamente aceptables a cualquier concentración adecuada, pero en algunas realizaciones, los compuestos que liberan NO están presentes en las composiciones a una concentración suficiente para provocar una mejora en la eliminación o prevención del acné. En algunas realizaciones, la concentración de compuestos que liberan NO varía de 0,1 % a 30 % peso/peso en la composición. En realizaciones particulares, la concentración de los compuestos que liberan NO es menor que 20 % peso/peso en la composición o cualquier intervalo dentro de él. En realizaciones todavía adicionales, la concentración de los compuestos que liberan NO es menor que 10 % peso/peso en la composición o cualquier intervalo dentro de él. En realizaciones particulares, la concentración de los compuestos que liberan NO es 1 %, 2 %, 4 %, u 8 % peso/peso en la composición.

Los geles tópicos de acuerdo con el concepto de la presente invención puede ser no irritantes para la piel, pueden suministrar resultados notorios en un período de tiempo relativamente corto, pueden ser cosméticamente elegantes y/o pueden no blanquear o de otro modo manchar la ropa y otros objetos que entran en contacto con el producto.

Adicionalmente, para evitar una sensación arenosa del gel tópico, el tamaño máximo de partícula para el API puede ser inferior que 100  $\mu\text{m}$ , o cualquier intervalo dentro de él, y, en algunas realizaciones, menor que 20  $\mu\text{m}$ , y en realizaciones adicionales, < 10  $\mu\text{m}$ .

El vehículo tópico y API pueden ser fácilmente esparcidos por un paciente y, por ello, pueden tener una viscosidad de 0,250 Pa.s a 50 Pa.s o cualquier intervalo dentro de él, tal como, pero no limitado a, 0,500 Pa.s a 10 Pa.s o 1 Pa.s a 8 Pa.s. En algunas realizaciones, la viscosidad del gel tópico es aproximadamente 7 Pa.s. La viscosidad del gel puede ser controlada por la cantidad del agente de incremento de la viscosidad añadido al gel. Demasiado del agente tornará al gel muy espeso y de difícil dispersión.

También, el gel tópico puede evaporarse con relativa rapidez para evitar una sensación grasosa y, en algunos casos, suministrar una sensación de enfriamiento. Así, el gel tópico puede tener un nivel relativamente elevado de volátiles. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de volátiles es mayor que 55 % o cualquier intervalo dentro de él. En realizaciones particulares, el porcentaje en peso de volátiles es aproximadamente 55 %, 66 %, 74 %, 80 %, o 86 %.

Adicionalmente, el gel tópico puede tener una capa "de abandono" o formulación secundaria después de la evaporación de los volátiles, que es esparcida de manera sustancialmente uniforme cuando el gel tópico es esparcido sobre la piel. Para suministrar una capa de abandono adecuada, el porcentaje de no volátiles puede ser de 2 a 45 % en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje de no volátiles es aproximadamente 14 %, 17 %, 23 %, 31 % o 41 % en peso. En algunas realizaciones, la capa de abandono comprende partículas que liberan óxido nítrico, hidroxipropilcelulosa, y hexilen glicol.

Un gel tópico de la presente invención puede tener un pH de 5 a 12, o cualquier intervalo dentro de él, tal como, pero no limitado a, de 7 a 12, 8 a 11, o 10 a 11. En ciertas realizaciones, un gel tópico puede tener un pH de aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12. En algunas realizaciones, tal como, pero no limitado a, realizaciones que comprenden un API reactivo con el agua, el pH de un gel tópico puede cambiar con el uso (por ejemplo, contacto con la piel de un sujeto) y/o por contacto con agua.

Como se describe en esta memoria, la selección de los ingredientes puede afectar la estabilidad y, por ello la liberación de óxido nítrico desde el API. De acuerdo con ello, los ingredientes seleccionados y sus proporciones pueden ser elegidos para suministrar una estabilidad y perfil de liberación deseados, para una partícula dada que libera óxido nítrico. Además, como se describe posteriormente, el procesamiento del API y vehículo pueden impactar también la estabilidad y cinética de liberación. Para APIs que liberan NO que tienen diazeniodiolato, las consideraciones en la determinación del impacto de los constituyentes del vehículo y el procesamiento, incluyen la tasa deseada de liberación de óxido nítrico, incluyendo el perfil deseado de liberación, el tipo de dolencia que la composición pretende tratar, otros APIs incluidos en la composición y la estabilidad deseada.

### **Ingredientes farmacéuticos activos**

Cualquier ingrediente farmacéutico activo (API) o combinaciones de APIs pueden ser incluidos en las composiciones de acuerdo con los ejemplos de esta divulgación. Los ejemplos de APIs incluyen agentes antimicrobianos, agentes antiacné, agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos, agentes anestésicos, agentes antihistamínicos, agentes antisépticos, inmunosupresores, agentes antihemorrágicos, vasodilatadores, agentes de curación de heridas, agentes contra la formación de película y mezclas de ellos.

Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen penicilinas y fármacos relacionados, carbapenems, cefalosporinas

y fármacos relacionados, eritromicina, aminoglicósidos, bacitracina, gramicidina, mupirocina, cloramfenicol, tiamfenicol, fusidato de sodio, lincomicina, clindamicina, macrólidos, novobiocina, polimixinas, rifamicinas, espectinomisina, tetraciclinas, vanomicina, teicoplanina, estreptograminas, agentes antifolato incluyendo sulfonamidas, trimetoprim y sus combinaciones y pirimetamina, antibacterianos sintéticos incluyendo nitrofuranos, metenamina mandelato y metenamina hipurato, nitroimidazoles, quinolonas, fluoroquinolonas, isoniazida, etambutol, pirazinamida, ácido para-aminosalicílico (PAS), cicloserina, capreomicina, etionamida, protionamida, tiacetazona, viomicina, eveminomicina, glicopéptido, glicicliclina, cetólidos, oxazolidinona; imipenem, amikacina, netilmicina, fosfomicina, gentamicina, ceftriaxona, Ziracin, Linezolid, Sinercid, Aztreonam, y Metronidazole, Epiroprim, Sanfetrinem sodio, Biapenem, Dinemicin, Cefluprenam, Cefoselis, Sanfetrinem celexetilo, Cefpirome, Mersacidin, Rifalazilo, Kosan, Lenapenem, Veneprem, Sulopenem, ritipenam acoxilo, Ciclothialidine, micacocidina A, carumonam, Cefozopran y Cefetamet pivoxilo.

Los ejemplos de agentes tópicos antiacné incluyen adapaleno, ácido azelaico, peróxido de benzoilo, clindamicina y clindamicina fosfato, doxiciclina, eritromicina, queratolíticos tales como ácido salicílico y ácido retinoico (Retin-A<sup>®</sup>), norgestimato, peróxidos orgánicos, retinoides tales como isotretinoína y tretinoína, sulfacetamida de sodio, y tazaroteno. los agentes antiacné particulares incluyen adapaleno, ácido azelaico, peróxido de benzoilo, clindamicina (por ejemplo, clindamicina fosfato), doxiciclina (por ejemplo, doxiciclina monohidrato), eritromicina, isotretinoína, norgestimato, sulfacetamida de sodio, tazaroteno, etretinato y acetretina.

Los ejemplos de agentes antihistamínicos incluyen clorhidrato de difenhidramina, salicilato de difenhidramina, difenhidramina, clorhidrato de clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de tripelenamina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de metdilazina y similares. Los ejemplos de agentes anestésicos locales incluyen clorhidrato de dibucaina, dibucaina, clorhidrato de lidocaina, lidocaina, benzocaina, clorhidrato de 2-(die-etilamino) etil éster de ácido p-butilaminobenzoico, clorhidrato de procaina, tetracaina, clorhidrato de tetracaina, clorhidrato de clorprocaina, clorhidrato de oxiprocaina, mepivacaina, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de piperocaina, diclonina y clorhidrato de diclonina.

Ejemplos de agentes antisépticos incluyen alcoholes, compuestos de amonio cuaternario, ácido bórico, clorhexidina y derivados de clorhexidina, yodo, fenoles, terpenos, bactericidas, desinfectantes incluyendo timerosal, fenol, timol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorhexidina, povidona yodo, cloruro de cetilpiridinio, eugenol y bromuro de trimetilamonio.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs); derivados de ácido propiónico tales como ibuprofeno y naproxeno; derivados de ácido acético tales como indometacina; derivados de ácido enólico tales como meloxicam, acetaminofen; metil salicilato; monoglicol salicilato; aspirina; ácido mefenámico; ácido flufenámico; indometacina; diclofenaco; alclofenaco; diclofenaco sodio; ibuprofeno; cetoprofeno; naproxeno; pranoprofeno; fenoprofeno; sulindac; fenclofenac; clidanac; flurbiprofeno; fentiazac; bufexamac; piroxicam; fenilbutazona; oxifenbutazona; clofezona; pentazocina; mepirizol; clorhidrato de tiaramida; esteroides tales como clobetasol propionato, betametasona dipropionato, semietasol propionato, diflorasona diacetato, fluocinonida, halcinonida, amcinonida, desoximetasona, triamcinolona acetona, mometasona furoato, fluticasona propionato, betametasona dipropionato, triamcinolona acetona, fluticasona propionato, desonide, fluocinolona acetona, hidrocortisona valerato, prednicarato, triamcinolona acetona, fluocinolona acetona, hidrocortisona y otros conocidos en la técnica, prednisolona, dexametasona, fluocinolona acetona, hidrocortisona acetato, prednisolona acetato, metilprednisolona, dexametasona acetato, betametasona, betametasona valerato, flumetasona, fluorometolona, beclometasona dipropionato, fluocinonida, corticoesteroides tópicos, y puede ser uno de los corticosteroides de menor potencia tales como hidrocortisona, hidrocortisona-21-monoésteres (por ejemplo, hidrocortisona-21-acetato, hidrocortisona-21-butilato, hidrocortisona-21-propionato, hidrocortisona-21-valerato, etc.), hidrocortisona-17,21-diésteres (por ejemplo, hidrocortisona-17,21-diacetato, hidrocortisona-17-acetato-21-butilato, hidrocortisona-17,21-dibutilato, etc.), alclometasona, dexametasona, flumetasona, prednisolona, o metilprednisolona, o puede ser un corticosteroide de mayor potencia tal como clobetasol propionato, betametasona benzoato, betametasona dipropionato, diflorasona diacetato, fluocinonida, mometasona furoato, triamcinolona acetona.

Los ejemplos de agentes analgésicos incluyen alfentanilo, benzocaina, buprenorfina, butorfanol, butamben, capsaicina, clonidina, codeína, dibucaina, encefalina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, indometacina, lidocaina, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nicomorfina, opio, oxibuprocaina, oxiconona, oximorfona, pentazocina, pramoxina, proparacaina, propoxifeno, proximetacaina, sufentanilo, tetracaina y tramadol.

Los ejemplos de agentes anestésicos incluyen alcoholes tales como fenol; bencil benzoato; calamina; cloroxileno; diclonina; quetamina; mentol; pramoxina; resorcinol; troclosan; fármacos de procaina drugs tal como benzocaina, bupivacaina, clorprocaina; cincocaina; cocaina; dexivacaina; diamocaina; dibucaina; etidocaina; hexilcaina; levobupivacaina; lidocaina; mepivacaina; oxetazina; prilocaina; procaina; proparacaina; propoxicaina; pirrocaina; risocaina; rodocaina; ropivacaina; tetracaina; y derivados, tales como sales y ésteres farmacéuticamente aceptables incluyendo bupivacaina HCl, chlorprocaina HCl, diamocaina ciclamato, dibucaina HCl, diclonina HCl, etidocaina HCl, levobupivacaina HCl, lidocaina HCl, mepivacaina HCl, pramoxina HCl, prilocaina HCl, procaina HCl, proparacaina HCl, propoxicaina HCl, ropivacaina HCl, y tetracaina HCl.

Los ejemplos de agentes antihemorrágicos incluyen trombina, fitonadiona, protamina sulfato, ácido aminocaproico,

ácido tranexámico, carbazocromo, carbaxocromo sodio sulfanato, rutina y hesperidina.

En algunos ejemplos de la divulgación, el ingrediente farmacéutico activo (API) incluye un compuesto que libera óxido nítrico (NO). Puede usarse cualquier compuesto adecuado que libera NO. En algunos ejemplos, el compuesto que libera NO incluye un compuesto de molécula pequeña que comprende un grupo donador de NO. Los compuestos de molécula pequeña son definidos en esta memoria como compuestos que tienen un peso molecular menor que 500 dalton, e incluyen moléculas pequeñas orgánicas y/o inorgánicas. En algunos ejemplos, el compuesto que libera NO incluye una macromolécula que comprende un grupo donador de NO. En esta memoria se define una macromolécula como cualquier compuesto que tiene un peso molecular de 500 daltons o mayor. Puede usarse cualquier macromolécula adecuada, incluyendo polímeros entrecruzados o no entrecruzados, dendrímeros, compuestos metálicos, compuestos organometálicos, compuestos de base inorgánica y otros armazones macromoleculares. En algunas realizaciones, la macromolécula tiene un diámetro nominal que varía de 0,1 nm - 100 µm y puede comprender la agregación de dos o más macromoléculas, en las que la estructura macromolecular está modificada además con un grupo donador de NO.

En algunos ejemplos de la divulgación, el donador de NO del compuesto que libera NO, libera óxido nítrico por exposición a una condición externa, tal como luz, calor, agua, ácido, base y similares. En la composición tópica anhidra de la reivindicación 1, el compuesto que libera NO incluye un grupo funcional diazeniodiolato como un grupo donador de NO. El grupo funcional diazeniodiolato puede producir óxido nítrico bajo ciertas condiciones, tales como por exposición al agua. Como otro ejemplo de la divulgación, el compuesto que libera NO incluye un grupo funcional nitrosotiol como el donador de NO. El donador de NO puede producir óxido nítrico bajo ciertas condiciones, tales como por exposición a la luz. Los ejemplos de otros grupos donadores de NO incluyen nitrosamina, hidroxil nitrosamina, hidroxil amina y hidroxiurea. En los procedimientos descritos en esta memoria puede usarse también cualquier combinación adecuada de donadores de NO y/o compuestos que liberan NO. Adicionalmente, el donador de NO puede ser incorporado dentro o sobre la molécula pequeña o macromolécula a través de interacciones covalentes y/o no covalentes.

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de liberación de NO pueden estar en la forma de partículas de liberación de NO, tales como aquellas descritas en el documento de EEUU No. 2009/0214618. Tales partículas pueden ser preparadas mediante procedimientos descritos dentro de él.

El compuesto de liberación de NO puede liberar óxido nítrico mediante cualquier mecanismo adecuado, incluyendo mediante reacción con agua y/o degradación térmica. Los ejemplos de grupos funcionales que liberan NO que pueden ser incluidos en los compuestos de liberación de NO incluyen, pero no están limitados a, diazeniodiolato, nitrosamina, hidroxil nitrosamina, nitrosotiol, hidroxil amina, hidroxiurea, y complejos metálicos de nitrosilo. Pueden utilizarse también otros grupos funcionales de liberación de NO que son capaces de liberar óxido nítrico de manera terapéutica, tales como nitritos ácido acidificados.

El compuesto de liberación de NO puede ser un compuesto de molécula pequeña, un oligómero y/o un polímero y puede estar en cualquier forma física adecuada, tal como, pero no limitado a, una partícula, recubrimiento, película, líquido, solución y similares. En algunas realizaciones, el compuesto de liberación de óxido nítrico comprende macromoléculas de polisiloxano con grupo funcional diazeniodiolato, como se describió anteriormente. Otros ejemplos no limitantes de compuestos de liberación de NO incluyen zeolitas de liberación de NO como se describe en los documentos de EEUU Nos. 2006/0269620 o 2010/0331968; estructuras orgánicas metálicas (MOFs) de liberación de NO como se describe en los documentos de EEUU Nos. 2010/0239512 o 2011/0052650; compuestos multidonadores de liberación de NO como se describen en el documento provisional de EEUU No. 61/526.918 titulado "Tunable Nitric Oxide-Releasing Macromolecules Having Multiple Nitric Oxide Donor Structures"; dendrímeros o estructuras metálicas de liberación de NO como se describe en el documento de EEUU No. 2009/0214618; recubrimientos de liberación de óxido nítrico como se describe en el documento de EEUU No. 2011/0086234; y compuestos como se describen en el documento de EEUU No. 2010/0098733. adicionalmente, pueden prepararse macromoléculas de liberación de NO, como se describe en el documento internacional No. PCT/US2012/022048 titulado "Temperature Controlled Sol-Gel Co-Condensation" registrado el 20 de enero de 2012.

Como un ejemplo, las partículas de liberación de NO incluyen sílice precipitada cargada con NO. La sílice precipitada cargada con NO puede estar formada de monómeros de silano modificados con donador de óxido nítrico dentro de una red de siloxano cocondensado. En la composición tópica anhidra de la reivindicación 1, el donador de óxido nítrico es un N-diazeniodiolato.

En algunas realizaciones, el donador de óxido nítrico puede estar formado por un aminoalcoxisilano mediante un procedimiento de carga previa, y la red de siloxano cocondensado puede ser sintetizada a partir de la condensación de una mezcla de silano que incluye un alcoxisilano y el aminoalcoxisilano, para formar una red de siloxano cocondensado modificado con donador de óxido nítrico. Como se usa en esta memoria, el "procedimiento de carga previa" indica que el aminoalcoxisilano es "tratado previamente" o "cargado previamente" con óxido nítrico antes de la cocondensación con alcoxisilano. En algunas realizaciones, la carga previa con óxido nítrico puede ser lograda mediante procedimientos químicos. En otra realización, el procedimiento de "carga previa" puede ser usado para crear redes de siloxano cocondensado y materiales que tienen mayor densidad de grupos funcionales, con donadores de NO.

La red de siloxano cocondensado pueden ser partículas de sílice con un tamaño uniforme, una colección de partículas de sílice con una variedad de tamaños, sílice amorfa, una sílice pirógena, una sílice nanocristalina, sílice cerámica, sílice coloidal, un recubrimiento de sílice como una película de sílice, sílice modificada de modo orgánico, sílice mesoporosa, gel de sílice, vidrio bioactivo, o cualquier forma o estado adecuado de sílice.

- 5 En algunas realizaciones, el alcoxisilano es un tetraalcoxisilano que tiene la fórmula  $\text{Si}(\text{OR})_4$ , en la que R es un grupo alquilo. Los grupos R pueden ser los mismos o diferentes. En algunas realizaciones el tetraalcoxisilano es seleccionado como tetrametil ortosilicato (TMOS) o tetraetil ortosilicato (TEOS). En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula:  $\text{R}''\text{-(NH-R')}_n\text{-Si}(\text{OR})_3$ , en la que R es alquilo, R' es alquileo, alquileo ramificado, o aralquileo, n es 1 o 2, y R'' es seleccionado del grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, arilo, y alquilamina.
- 10 En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano puede ser seleccionado de N-(6-aminohexil)aminopropiltrimetoxisilano (AHAP3); N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano (AEAP3); (3-trimetoxisililpropil)di-etilenediamina (DET3); (aminoetilaminometil)feniltrimetoxisilano (AEMP3); [3-(metilamino)propil]trimetoxisilano (MAP3); N-butilamino-propiltrimetoxisilano(n-BAP3); t-butilamino-propiltrimetoxisilano(t-BAP3);N-etilaminoisobutiltrimetoxisilano(EAiB3); N-fenilamino-propiltrimetoxisilano (PAP3); y N-ciclohexilaminopropiltrimetoxisilano (cHAP3).
- 15 En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula:  $\text{NH} [\text{R}'\text{-Si}(\text{OR})_3]_2$ , en la que R es alquilo y R' es alquileo. En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano puede ser seleccionado de bis(3-trietoxisililpropil)amina, bis-[3-(trimetoxisilil)propil]amina y bis-[(3 -trimetoxisilil)propil] etilenediamina.

En algunas realizaciones, como se describió anteriormente en esta memoria, el aminoalcoxisilano es cargado previamente para liberación de NO y el grupo amino está sustituido por un diazeniodiolato. Por ello, en algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula:  $\text{R}''\text{-N}(\text{NONO-X}^+)\text{-R}'\text{-Si}(\text{OR})_3$ , en la que R es alquilo, R' es alquileo o aralquileo, R'' es alquilo o alquilamina, y  $\text{X}^+$  es un catión seleccionado del grupo consistente en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Li}^+$ .

Pueden variarse la composición de la red de siloxano (por ejemplo, cantidad o la composición química del aminoalcoxisilano) y las condiciones de carga del óxido nítrico (por ejemplo, el solvente y base), para optimizar la cantidad y duración de liberación de óxido nítrico. Así, en algunas realizaciones, la composición de las partículas de sílice puede ser modificada para regular la semivida de liberación de NO de las partículas de sílice.

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

En algunas realizaciones de la invención, el tamaño de partícula de las partículas de liberación de NO está en un intervalo de 20 nm a 10  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula puede ser hecho a la medida para minimizar o prevenir toxicidad y penetración a través de la epidermis (o dermis comprometida) y hasta los vasos sanguíneos. En realizaciones particulares, el tamaño de partícula está distribuido alrededor de un promedio de tamaño de partícula menor que 10  $\mu\text{m}$ , o cualquier intervalo dentro de él, para permitir que la partícula entre a un folículo. En realizaciones adicionales, el tamaño de partícula está distribuido alrededor de un promedio de tamaño de partícula menor que 8  $\mu\text{m}$ , o cualquier intervalo dentro de él. En otras realizaciones, el tamaño de partícula está distribuido alrededor de un promedio de tamaño de partícula mayor que 10  $\mu\text{m}$ , o cualquier intervalo dentro de él, para prevenir que la partícula entre al folículo.

En realizaciones todavía adicionales, puede suministrarse una mezcla de partículas con promedio de tamaño de partículas distribuido alrededor de dos o más promedios de tamaño de partícula. Por ejemplo, puede mezclarse una mezcla de partículas que tiene un tamaño de partícula distribuido alrededor de un promedio de tamaño de partícula menor que 10  $\mu\text{m}$  para permitir que la partícula entre a un folículo, con partículas que tienen un tamaño de partícula distribuido alrededor de un promedio de tamaño de partícula mayor que 10  $\mu\text{m}$ , para prevenir que la partícula entre al folículo. las partículas pueden tener los mismos perfiles de liberación de óxido nítrico o diferentes perfiles de liberación de óxido nítrico. Por ejemplo, las partículas más pequeñas pueden tener un perfil de liberación hecho a la medida para mejorar su habilidad para moderar la producción de sebo y/o queratinización anormal, y las partículas más grandes pueden tener un perfil de liberación hecho a la medida para mejorar su habilidad para matar bacterias, promover la curación de heridas, reducir cicatrización, u otro efecto terapéutico deseable suministrado por el óxido nítrico. Podrían suministrarse también otras combinaciones y combinaciones múltiples.

### Procedimientos y aparatos de síntesis

Las composiciones descritas en esta memoria pueden ser fabricadas por cualquier procedimiento adecuado. Sin embargo, en algunas realizaciones, las composiciones pueden ser fabricadas mediante un procedimiento descrito en esta memoria y en los documentos provisionales de EEUU Nos. 61/504.626 y 61/610.179, ambos titulados "Methods of Manufacturing Topical Compositions and Apparatus For Same," registrados el 5 de julio de 2011 y 13 de marzo de 2012, respectivamente.

El procedimiento incluye la homogenización de una primera composición excipiente que incluye un agente de incremento de la viscosidad y por lo menos un solvente, para formar una primera composición de premezcla; homogenización separada de por lo menos un ingrediente farmacéutico activo (API) y una segunda composición excipiente para formar una segunda composición de premezcla; y combinación de la primera composición de

premezcla y la segunda composición de premezcla, para formar la composición tópica anhidra. La premezcla de los constituyentes puede aumentar la estabilidad del API y suministrar uniformidad de la dispersión de los constituyentes a través de la composición tópica final. En algunas realizaciones, la primera composición excipiente incluye por lo menos un agente de viscosidad, por lo menos un solvente y por lo menos un humectante, mientras la segunda composición excipiente incluye por lo menos un repelente de agua y por lo menos un humectante. En algunos casos, el humectante puede estar dividido entre la primera composición excipiente y la segunda composición excipiente, de modo que el humectante puede ayudar al hinchamiento del agente de incremento de la viscosidad.

Puede usarse cualquier mecanismo adecuado de homogenización. Los ejemplos de dispositivos para la homogenización incluyen agitación mecánica elevada tal como hélice, ancla, cuchilla de cabeceo, rotor-estator, cuchillas rotativas, dispositivos ultrasónicos, homogeneizadores en línea y de alta presión. Puede usarse cualquiera de estos procedimientos, y en algunas realizaciones pueden usarse múltiples procedimientos en combinación. La homogenización de las composiciones de premezcla puede suministrar una composición tópica final que tiene la estabilidad y homogeneidad de mezcla deseables de API. En algunas realizaciones de la presente invención, puede usarse un homogeneizador en línea. La homogenización puede ser llevada a cabo de manera continua a través de la mezcla de una composición y/o porción de una composición (por ejemplo, una primera y/o segunda composición excipiente). En algunas realizaciones, la homogenización puede ser llevada a cabo de manera intermitente a través de la mezcla de una composición y/o porción de una composición (por ejemplo, una primera y/o segunda composición excipiente). En ciertas realizaciones, la homogenización puede ser llevada a cabo de manera intermitente en duraciones de 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 minutos, o cualquier intervalo dentro de ellas, cada 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 minutos, o cualquier intervalo dentro de ellas.

En realizaciones particulares de la presente invención, puede usarse un procedimiento y/o dispositivo de homogenización, que mantenga el ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo reactivo con el agua) por debajo de una temperatura a la cual el ingrediente farmacéutico activo podría degradarse. Un ingrediente farmacéutico activo puede degradarse a una temperatura particular, si es mantenido a esta temperatura por una duración específica de tiempo. De acuerdo con ello, en algunas realizaciones de la presente invención, la duración de tiempo a la cual un ingrediente farmacéutico activo es mantenido a una temperatura particular, está por debajo del período de tiempo al cual el ingrediente activo podría degradarse a aquella temperatura. En ciertas realizaciones de la presente invención, por la totalidad del proceso de homogenización el ingrediente farmacéutico activo es mantenido a una temperatura que no excede la temperatura a la cual el ingrediente farmacéutico activo podría degradarse.

En algunas realizaciones, la homogenización es ejecutada a una temperatura en un intervalo de -15 °C a 30 °C, o cualquier intervalo dentro de él, tal como, pero no limitado a, -5 °C a 25 °C, 0 °C a 10 °C, 10 °C a 20 °C, o 15 °C a 25 °C. En algunas realizaciones, la homogenización es ejecutada a temperatura ambiente. En otras realizaciones, la homogenización es ejecutada por debajo de temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, la homogenización es ejecutada en una atmósfera seca, inerte, tal que el agua y oxígeno están sustancialmente ausentes del recipiente de homogenización.

En algunas realizaciones, la homogenización de la primera composición excipiente que incluye el por lo menos un agente de incremento de la viscosidad y el por lo menos un solvente, incluye la adición del agente de incremento de la viscosidad al solvente a una tasa relativamente rápida, tal como a una tasa en un intervalo de 0,5 a 50 g de agente de incremento de la viscosidad por minuto por litro de solvente. En una realización, la tasa es 15 g de agente de incremento de la viscosidad por minuto por litro de solvente. En algunas realizaciones en las que a la primera composición excipiente se añade un humectante, una porción del humectante puede ser homogeneizada con el por lo menos un solvente, y luego puede añadirse a la mezcla el por lo menos un agente de incremento de la viscosidad y puede homogeneizarse la primera composición excipiente. En otras realizaciones, se añaden una porción del humectante, por lo menos un solvente, y por lo menos un agente de incremento de la viscosidad y se homogeneizan conjuntamente al mismo tiempo. Puede añadirse una o más porciones del humectante, tal como 1, 2, 3, o más, a la primera composición excipiente, en diferentes momentos. De acuerdo con ello, cuando se añade un humectante a la primera composición excipiente, el humectante puede ser añadido en porciones en 2, 3, 4, o más porciones iguales y/o desiguales, y puede añadirse una o más porciones del humectante a la primera composición excipiente. Por ejemplo, un humectante puede ser dividido en tres porciones iguales y/o desiguales, y dos de las tres porciones pueden ser añadidas a la primera composición excipiente en diferentes momentos, añadiéndose la porción remanente a la segunda composición excipiente.

La rápida adición de un agente de incremento de la viscosidad, tal como hidroxipropil celulosa, al solvente es contraria a la práctica típica de la industria, lo que sugeriría la adición lenta de un agente de incremento de la viscosidad, tal como hidroxipropil celulosa, al solvente para evitar la formación de grumos. En contraste, se ha encontrado que mediante el uso de los aparatos de homogenización descritos en esta memoria como un recipiente de premezcla, el agente de incremento de la viscosidad puede ser añadido rápidamente. En efecto, en algunos casos, la adición rápida puede dar como resultado una mezcla más homogénea. En algunas realizaciones, la homogenización de la primera composición excipiente y el por lo menos un solvente puede ser ejecutada a una tasa de 2.500 a 10.000 rpm, por ejemplo, con un dispositivo rotor estator IKA T-50 UltraTurax o condiciones equivalentes de mezcla, utilizando dispositivos alternativos de homogenización.

En algunas realizaciones, la homogenización de la segunda composición excipiente es ejecutada a una tasa de 2.500 a 10.000 rpm. En una realización particular, la tasa es de 7.500 rpm utilizando la configuración de rotor estator descrita anteriormente. La homogenización puede ser lograda usando un aparato descrito en esta memoria. En algunas realizaciones de la invención, el aparato de homogenización incluye un recipiente y un rotor-estator dentro de él. En algunas realizaciones, la relación de la altura de la porción de reactivo del recipiente al ancho del recipiente está en un intervalo de 1:2 a 1:1. En algunas realizaciones, la porción más amplia del rotor-estator tiene un diámetro es 5 a 50 % del ancho del recipiente. El recipiente puede tener control de temperatura y puede incluir una entrada y una salida para un gas inerte. El recipiente puede estar hecho de cualquier material adecuado, incluyendo, por ejemplo, vidrio, acero inoxidable, politetrafluoroetileno, y otros materiales no reactivos. Posteriormente se describirán en más detalle realizaciones particulares del aparato de homogenización.

Una vez se han preparado las dos composiciones de premezcla, se las combina y se mezclan. En algunas realizaciones, se mezclan las composiciones de premezcla a una tasa en un intervalo de 10 a 50 rpm. Adicionalmente a la mezcla de las dos composiciones de premezcla, se homogeneiza la composición combinada, por ejemplo, bajo elevado cizallamiento usando el homogeneizador en línea IKA Labor Pilot 2000/4 operando a una tasa en un intervalo de 2.000 a 24.000 rpm, permitiendo que el material recircule a una tasa de hasta 4 galones por minuto, o condiciones equivalentes con dispositivos alternativos de homogenización. Tal proceso de homogenización puede suavizar, desaglomerar, reducir el tamaño de partícula, aumentar la homogeneidad de la mezcla de excipiente e ingredientes farmacéuticos activos, mejora la uniformidad en la viscosidad, reducir la segregación de productos suspendidos en partículas, y/o mejorar la estabilidad de API.

En la Tabla 1 se suministran parámetros de proceso para un proceso ejemplar de homogenización.

**Tabla 1:** Parámetros de proceso ejemplares

Parámetro de proceso	Ajuste/intervalo
Temperatura del recipiente de premezcla	18 °C a 22 °C
Temperatura del recipiente principal	18 °C a 22 °C
Tasa de flujo de gas inerte	Aproximadamente 0,2 litros por minuto
Tasa de adición para hidroxipropil celulosa	1 minuto o menos
Ajuste de velocidad del mezclador/agitador para el recipiente principal	75 Hz a 90 Hz
Tiempo de mezcla para la primera composición excipiente	30 minutos o más
Tiempo de homogenización en línea para la primera composición excipiente	Homogenice en duraciones de aproximadamente 5 minutos cada 5 a 10 minutos a lo largo del tiempo de mezcla, para la primera composición excipiente
Tiempo de homogenización de rotor-estator para la segunda composición excipiente	2 minutos o más
Tiempo de mezcla para la composición	30 minutos o más
Tiempo de homogenización en línea para la composición	Homogenice en duraciones de aproximadamente 2 minutos cada 5 a 10 minutos a través del tiempo de mezcla para la composición

**Procedimientos y aparatos ejemplares para la fabricación de composiciones tópicas**

La figura 1 es un dibujo detallado de un sistema 100 para la manufactura de formulaciones de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Como se ve en la figura 1, el sistema 100 incluye un recipiente 105 de premezcla que es suministrada por un homogeneizador 110 rotor-estator en el recipiente 120 de chaqueta individual que está conectado a un circulador 130 para control de temperatura. El recipiente 120 con chaqueta puede ser operado bajo una cobertura de gas inerte, tal como argón, con un rotámetro 230 usado para controlar la tasa de adición de gas inerte, mediante el control de flujo desde una de las dos salidas de una válvula de tres vías. También está presente una línea 150 de ventilación, para el escape del exceso del gas inerte. Las materias primas son introducidas desde los recipientes 50 de retención hasta el recipiente 105 de premezcla.

El recipiente 105 de premezcla es usado con dos propósitos primarios en el sistema 100: (1) suministrar un mecanismo forzado de humectación para los excipientes tales como, pero no limitado a, agentes de incremento de la viscosidad tal como hidroxipropil celulosa (HPC) en una suspensión consistente en solventes y excipientes, para producir un gel, ungüento o crema; y (2) dispersar un ingrediente farmacéutico activo, tal como aquellos descritos en esta memoria, en una suspensión del ingrediente farmacéutico activo y solventes o excipientes. El recipiente 105 de premezcla tiene una válvula 125 de sobredimensión para prevenir el bloqueo durante la transferencia de suspensiones a un recipiente (caldero) 160 de mezcla. Por ejemplo, el recipiente 160 de mezcla puede ser un recipiente de mezcla de 15 litros manejado desde arriba, disponible de Lee Industries. La transferencia de suspensiones entre el recipiente 105 de premezcla y el recipiente 160 de mezcla es llevada a cabo usando una bomba 155 peristáltica a una tasa controlada. La bomba peristáltica puede ser, por ejemplo, una Masterflex LS disponible de Cole-Parmer, o similar. La tasa de transferencia de excipientes al sistema 100 para premezcla puede ser también importante para composición en el recipiente 160 de mezcla.

El recipiente 160 de mezcla incluye caldero 161, un motor 170 para operar un agitador de ancla superior con paletas 180 y tiene un homogeneizador 190 en línea que está conectado a la válvula 165 de bola de fondo del recipiente 160 de mezcla. El homogeneizador 190 en línea puede ser, por ejemplo, un Labor Pilot 2000/4 disponible de IKA-Werk, o similar. El recipiente 160 de mezcla incluye una chaqueta 200 que está conectada a un circulador 210 para mantener el control de la temperatura. El recipiente 160 de mezcla también tiene un sensor 166 RTD, para vigilar la temperatura en el caldero 161 y es registrada automáticamente usando un registrador 220, tal como un registrador Honeywell de gráfica. El contenido del caldero 161 puede estar también bajo una cobertura de gas inerte con un rotámetro 230 usado para controlar la tasa de adición de gas inerte. También está presente una línea 167 de ventilación sobre el recipiente 160 de mezcla, para el escape el exceso de gas inerte. El homogeneizador 190 en línea es usado para la intensificación del proceso desde una perspectiva de mezcla mejorada, particularmente durante la composición de semisólidos. Los productos semisólidos pueden ser descargados también mediante el uso del homogeneizador 190 en línea a través del uso de una válvula 240 de tres vías.

Adicionalmente, como se ilustra en la figura 1, opcionalmente puede suministrarse equipo 245 de procesamiento/análisis en línea. Por ejemplo, el equipo 245 de procesamiento/análisis en línea puede incluir un viscosímetro para medir la viscosidad, un espectrómetro Ramen, un medidor de pH, dispositivos de iluminación para preenvejecer o de otro modo procesar una composición, un colorímetro para medir el color y/o uniformidad del gel, u otro equipo para análisis en línea.

El sistema 100 puede permitir que los excipientes se dispersen de manera uniforme sin aglomeración y formación de grumos. Usando este dispositivo pueden fabricarse una solución, suspensión, gel, ungüento, emulsión y crema homogéneos, o otra composición farmacéutica. Además, el sistema 100 que usa el homogeneizador permite que los ingredientes farmacéuticos activos se dispersen en una suspensión, para mejorar la uniformidad de la mezcla y así prevenir la formación de aglomerados y potencial segregación. El homogeneizador 190 en línea puede ser usado para ayudar adicionalmente en la formación de una formulación semisólida que es homogénea y uniforme en términos de distribución del excipiente e ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, puede ser deseable usar un ambiente de gas inerte en el recipiente 105 de premezcla y el recipiente 160 de mezcla, para prevenir la entrada de humedad. Como tal, un aparato así puede ser útil para fabricar formulaciones sensibles a la humedad, o de otro modo anhidras.

Ahora se describirá la operación del sistema 100 tomando como referencia un proceso de manufactura ejemplar, para la fabricación de una composición tópica. La figura 2 es una ilustración en diagrama de flujo, de los pasos/operaciones que pueden ser llevados a cabo de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Como se ve en la figura 2, la primera composición excipiente es mezclada previamente en el recipiente 100 de mezcla previa (bloque 1000) y transferida al recipiente 160 de mezcla (bloque 1010), por ejemplo, mediante la bomba 155 peristáltica. La humectación forzada del agente de incremento de la viscosidad con el homogeneizador 110 del recipiente 105 de premezcla puede permitir la rápida combinación de materiales que, de otro modo, tomarían sustancialmente más tiempo para mezclarse. Se mezclan los contenidos del recipiente 160 de mezcla y se homogeneizan periódicamente (bloque 1020), por ejemplo, mediante recirculación de los contenidos del recipiente 160 de mezcla a través del homogeneizador 190 en línea.

En el bloque 1030, se mezclan previamente el API y la segunda composición excipiente, y se homogeneizan en el homogeneizador 110. La mezcla previa de estos constituyentes puede mejorar la uniformidad de ellos en el gel final, así como la asociación cercana del API con excipientes tales como el humectante y el agente repelente de agua lo que, en el caso de un API reactivo con el agua, puede mejorar la estabilidad del API en la composición tópica final.

Los contenidos mezclados previamente del homogeneizador 110 son transferidos luego al recipiente 160 de mezcla vía la bomba 155 peristáltica (bloque 1040) y los contenidos son mezclados en el recipiente 160 de mezcla (bloque 1050). Se enjuaga entonces con el solvente el homogeneizador 110 de mezcla previa, y se transfieren los contenidos al recipiente 160 de mezcla (bloque 1060). Luego se mezclan los contenidos del recipiente de mezcla, hasta que se obtiene la uniformidad deseada (bloque 1070).

La figura 3 es un diagrama de flujo más detallado de las operaciones para un sistema 100 particular de acuerdo con algunas realizaciones del presente concepto de la invención. Como se ve en la figura 3, las operaciones comienzan por la dispensación de materias primas para uso en el proceso (bloque 2100). En realizaciones particulares para el sistema ejemplar de la figura 1, las materias primas pueden ser dispensadas como porciones múltiples de la misma materia prima. Tales porciones pueden basarse en el tamaño de lote y las dimensiones del equipo particular utilizado. Así, lo que se describe en esta memoria con referencia a subprocesos múltiples, podría ser combinado en pocos subprocesos o más subprocesos, dependiendo del equipo particular utilizado y tamaño de lote. En algunas realizaciones, para las operaciones iniciales de mezcla, las materias primas dispensadas son etil alcohol y/o isopropil alcohol como el solvente e hidroxipropil celulosa Klucel® como el agente de incremento de la viscosidad.

Las temperaturas del recipiente 105 de premezcla y del recipiente 160 de mezcla son ajustadas a 20 °C +/- 2 °C vía la chaqueta 120 y el sistema 130 de recirculación y la chaqueta 200 y el sistema 210 de recirculación (bloque 2110). El recipiente 105 de premezcla y recipiente 160 de mezcla son cubiertos con gas argón y se ajusta el flujo a través de la válvula 140 para suministrar aproximadamente 0,2 litros de argón por minuto (bloque 2120). El alcohol es añadido al recipiente 105 de premezcla (bloque 2130) opcionalmente con una porción del humectante hexilen glicol (bloque 2135) y luego se ajusta la tasa de homogenización del homogeneizador 110 y se le da inicio (bloque 2140). En el presente ejemplo, la tasa de homogenización es ajustada a 7.500 revoluciones por minuto, para suministrar una homogenización de alto cizallamiento. Después del inicio de la homogenización del alcohol, se añade rápidamente la hidroxipropil celulosa al recipiente 105 de premezcla (bloque 2150). En particular, la hidroxipropil celulosa puede ser añadida en menos de 2 minutos o cualquier intervalo dentro de ellos, en algunos casos, en menos de 1 minuto y, en algunos casos, en aproximadamente 30 segundos. En algunas realizaciones, con la hidroxipropil celulosa se añade por lo menos un humectante, tal como hexilen glicol. Por ejemplo, en algunas realizaciones, en el gel se añade una porción de la totalidad del humectante, en la primera mezcla excipiente, mientras el humectante remanente es añadido con la segunda composición excipiente. Cualquier cantidad adecuada de humectante puede ser añadida a la primera composición excipiente, pero en algunas realizaciones, la cantidad de humectante incluida en la primera composición es la que es necesaria para hinchar el agente de incremento de la viscosidad.

Después de que se añade la hidroxipropil celulosa al recipiente 105 de premezcla, se reduce la tasa de homogenización y se bombea la mezcla a través de la bomba 155 peristáltica al recipiente 160 de mezcla (bloque 2160) a una tasa de por lo menos 250 ml/min para evitar la formación de gel durante el proceso de transferencia. En particular, la mezcla puede ser bombeada a una tasa de 500 ml/min. El recipiente 160 de mezcla es ajustado para mezclar el contenido con una velocidad de mezcla de 10 a 50 rpm, y en particular a aproximadamente 40 rpm. En el presente ejemplo, se reduce la tasa del homogeneizador a 4.000 revoluciones por minuto. Después de transferir la mezcla de etil alcohol e hidroxipropil celulosa al recipiente 160 de mezcla, se puede ajustar nuevamente la tasa del homogeneizador a la tasa más alta y, si se requieren más lotes de material, el proceso inicia de nuevo (bloque 2170). En el presente ejemplo, se repiten tres veces las operaciones de los bloques 2100 hasta 2170. se enjuaga luego el recipiente 105 de premezcla con alcohol por 5 minutos y se transfieren los contenidos al recipiente 160 de mezcla a través de la bomba 155 peristáltica a una tasa de flujo de 500 ml/min (bloque 2175). Los excipientes y solventes son dosificados sea manualmente o a través de procedimientos automáticos.

Cuando el recipiente 105 de premezcla ha sido enjuagado y transferido al recipiente 106 de mezcla, se incrementa la tasa de mezcla del recipiente 160 de mezcla a aproximadamente 45 rpm y se mezclan los contenidos por aproximadamente 45 minutos (bloque 2180). Cada 10 a 20 minutos o cualquier intervalo dentro de él (bloque 2200), se recirculan los contenidos del recipiente 160 de mezcla a través de la válvula 165, el homogeneizador 190 en línea, la válvula 240 y opcionalmente el equipo 245 de análisis en línea (bloque 2190) por aproximadamente 3 minutos, pero no por tanto tiempo como para causar un aumento indeseable en la temperatura, resultante de la homogenización con elevado cizallamiento.

En el bloque 2210, comienza la mezcla previa del API mediante adición del humectante hexilen glicol (en lo cual en algunas realizaciones, se añaden la porción remanente del humectante - por ejemplo, opcionalmente la mitad de la concentración total de humectante puede haber sido incluida en la primera composición excipiente (bloque 2135)), y ST-ciclotetrasiloxano-5 al recipiente 105 de premezcla. Se ajusta la tasa de homogenización del homogeneizador 110 y se le da inicio (bloque 2220). En el presente ejemplo, la tasa del homogeneizador es ajustada a 4.000 revoluciones por minuto. Los materiales son homogeneizados por aproximadamente 5 minutos y se añade el API (en este ejemplo, Nitricil<sup>MR</sup>, una sílice cocondensada que libera óxido nítrico) al recipiente 105 de premezcla (bloque 2230). Se reduce la tasa del homogeneizador a 2.500 revoluciones por minuto y se homogeneiza el contenido del recipiente 105 de premezcla por aproximadamente 10 minutos. Luego se bombea la mezcla en el recipiente 105 de premezcla a través de la bomba 155 peristáltica al recipiente 160 de mezcla (bloque 2240), por ejemplo a una tasa de 500 ml/min. Luego se enjuaga el recipiente 105 de premezcla con etil alcohol por aproximadamente 5 minutos a una tasa de homogenización de 4.000 revoluciones por minuto (bloques 2260 y 2270). Después de 5 minutos, se reduce la tasa del homogeneizador 110 a 2.500 revoluciones por minuto y el contenido es transferido al recipiente 160 de mezcla a

través de la bomba 155 peristáltica, por ejemplo a una tasa de 500 ml/min (bloque 2270). Se mezclan los contenidos combinados del recipiente 160 de mezcla, a una tasa de mezcla de aproximadamente 45 rpm por un tiempo adicional aproximado de 90 minutos (bloque 2280). El material mezclado puede ser entonces almacenado en cualquier contenedor adecuado, que permita el contacto con la humedad, o que pueda ser bombeado a un sistema de empaque como se describe en esta memoria.

Como notará alguien de destreza en la técnica a la luz de la presente divulgación, los pasos/operaciones ilustrados pueden ser llevados a cabo en secuencia o de manera concurrente o los pasos/operaciones pueden ser combinados, mientras todavía caigan dentro del alcance del presente concepto de la invención. Por ejemplo, si se utilizan recipientes de homogenización de rotor/estator múltiple, lo que se ilustra en las figuras como una secuencia de pasos, puede ser llevado a cabo simultáneamente. Además, las operaciones que son ilustradas como operaciones en lote podrían ser modificadas para suministrar operaciones de proceso continuo. De acuerdo con ello, las ilustraciones del diagrama de flujo no deberían ser interpretadas como limitantes del alcance de la presente invención.

La figura 4A es un dibujo en corte transversal de un recipiente 105 de premezcla, adecuado para uso en el sistema 100. La figura 4B es un dibujo de la tapa y la figura 4C es un dibujo del rotor-estator para el homogeneizador 110. Como se ve en la figura 4A, el recipiente 105 de premezcla incluye un recipiente 110 de homogeneizador con una chaqueta 120 para el paso del medio de calentamiento/enfriamiento alrededor del recipiente 110 de homogeneizador. El medio de calentamiento/enfriamiento entra y sale de la chaqueta 120 a través de los puertos 111, 112 de entrada/salida. El recipiente 110 de homogeneizador tiene un puerto 113 de drenaje con una válvula 114 de drenaje, que es una válvula con espacio libre de cero, de modo que no deja ningún espacio muerto en el recipiente 110 de homogeneizador, en donde los ingredientes podrían acumularse. Además, el puerto 113 de drenaje y la válvula 114 de drenaje son suficientemente grandes, para suministrar el retiro rápido del material del recipiente 105 de premezcla y de modo que no se obstruirá con el gel. El recipiente 105 de premezcla puede estar hecho de cualquier material adecuado pero, en algunas realizaciones, está hecho de vidrio.

La figura 4B ilustra la tapa 115 del recipiente 105 de premezcla. La tapa 115 incluye tres aberturas 116, 117, 118 que pueden ser selladas y permiten el acceso al recipiente 110 de homogeneizador. La abertura 116 más grande es para el rotor/estator 119 del homogeneizador. La abertura 117 central es para el gas inerte. La abertura más pequeña es para una sonda 118 de temperatura. El rotor/estator 119 ilustrado en la figura 4C permite un sello, cuando el eje va a través de la tapa 115.

En una realización particular, la dimensión PN es 170 mm, L1 es 200 mm, ID es 170 mm y L2 es 300 mm. La válvula 114 de drenaje es de 20 mm. La abertura 116 tiene un diámetro de 30 mm, la abertura 117 tiene un diámetro de 20 mm y la abertura 118 tiene un diámetro de 8 mm. El rotor/estator 119 es un modelo número T50 de IKA-Werk. El uso del rotor/estator 119 permite la ubicación de la abertura 116 en el centro o desplazada del centro, en la tapa 115.

Mientras se han descrito realizaciones del tema sujeto de la presente invención, haciendo referencia a configuraciones particulares de un sistema de procesamiento y condición específica de procesamiento, pueden hacerse variaciones a estos sistemas y condiciones mientras todavía se cae dentro del alcance del tema sujeto de la presente invención. Por ejemplo, el sistema de procesamiento puede incluir sistemas de dosificación de polvo sólido para materias primas, tales como el Kluwel y el API. De modo similar podrían incorporarse sistemas adicionales, para prevenir la oxidación de los materiales. Por ejemplo, el procesamiento podría ser llevado a cabo bajo vacío para retirar oxígeno y dióxido de carbono, a las soluciones podría retirársele los gases a vacío o por burbujeo, los materiales podrían ser protegidos de la luz (por ejemplo si se usa un donador nitrosol de liberación de NO) o podrían usarse luz para hacer la fotomaduración del gel tópico o eliminar la fotodescomposición del gel tópico o sus componentes.

### **Empaque y entrega de composiciones tópicas**

Volviendo a la figura 1, también se ilustra un sistema 300 de empaque. Como se ve en la figura 1, el sistema 300 de empaque incluye una tolva 310 para recibir el producto que va a ser empaquetado y un llenado 320 de tubo, tal como un Arencomatic 1000 de Norden, para tomar el producto de la tolva 310, dispensar el producto dentro de un tubo y sellar el tubo. Se suministra argón a la tolva 310 y al llenado 320 de tubo, controlando la tasa de flujo por el llenado 320 de tubo o un medidor 330 de flujo. Se suministra una cobertura de gas argón en la tolva 310 y se llena la tolva 310 desde el fondo, de modo que el producto no está expuesto a la humedad del aire. El llenado 320 de tubo llena con argón gaseoso tubos reformados y luego llena los tubos desde el fondo para desplazar el gas y, con ello, reducir la probabilidad de que el producto sea expuesto a la humedad.

En algunas realizaciones, puede suministrarse un terapéutico tópico que libera óxido nítrico, en tubos sellados de dosificación individual (por ejemplo, tubos de 2 g) que son impermeables al oxígeno, para prevenir que la humedad alcance el terapéutico tópico, y cause la liberación del óxido nítrico. El paciente pincharía luego el tubo en el momento de aplicación y aplicaría el producto a su piel. El producto podría ser refrigerado también hasta su uso, para reducir de ese modo adicionalmente la probabilidad de liberación prematura de óxido nítrico.

Adicionalmente a ser impermeables al oxígeno, los recubrimientos y adhesivos de los tubos no deberían contaminar el gel tópico en los tubos. En particular, el adhesivo en el extremo doblado del tubo no debía contener un sellado en frío. Adhesivos tales como Darex<sup>MR</sup> y compuestos de látex y caucho sintético relacionados, podrían tener una reacción

adversa y a continuación podrían contaminar el gel tópico, tal como iniciar la liberación de óxido nítrico, cambiar el color del gel u otro resultado indeseable. En algunos ejemplos de la divulgación, pueden suministrarse geles tópicos empaquetados que liberan óxido nítrico, con una vida comercial con de por lo menos aproximadamente una semana.

5 Los geles tópicos empaquetados de liberación de óxido nítrico tienen una vida comercial de por lo menos aproximadamente cuatro semanas. En realizaciones adicionales, los geles tópicos empaquetados de liberación de óxido nítrico tienen una vida comercial de por lo menos aproximadamente 12 semanas, por lo menos aproximadamente 26 semanas, o por lo menos aproximadamente 52 semanas. En realizaciones todavía adicionales, los geles tópicos empaquetados de liberación de óxido nítrico tienen una vida comercial por lo menos 12 a por lo menos 104 semanas, o cualquier intervalo dentro de él. Como se usa en esta memoria, el término "vida comercial" se refiere a la longitud de tiempo en que un producto (es decir, un gel tópico de la presente invención) mantiene la habilidad para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de óxido nítrico en un empaque no abierto, almacenado bajo condiciones recomendadas de almacenamiento. La vida comercial puede ser evidenciada, por ejemplo, para el producto por la fecha "use antes de" o "mejor si se consume antes de", la fecha de expiración del fabricante para el producto y/o las características reales del producto después del periodo especificado de tiempo. De acuerdo con ello, debería interpretarse que el término "vida comercial", como se usa en esta memoria, incluye tanto la vida comercial "real" como una vida comercial "predicha" para el producto, a menos que se declare de otra forma. Como alguien experto en la técnica reconocerá, la tasa de liberación de óxido nítrico en un gel tópico bajo condiciones de empaque y/o almacenamiento puede ser diferente (es decir, más rápida o más lenta) que la tasa de liberación de óxido nítrico cuando se usa el gel tópico. En ciertas realizaciones, la tasa de liberación de óxido nítrico puede ser más rápida cuando un gel tópico está en uso, comparado con la tasa de liberación de óxido nítrico cuando el gel tópico estaba empaquetado y/o almacenado.

En algunas realizaciones, la vida comercial del producto es el tiempo en que el producto mantiene la habilidad para liberar por lo menos 50 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar cuando está empaquetado. En realizaciones adicionales, la vida comercial del producto es el tiempo en que el producto mantiene la habilidad para liberar por lo menos 70 %, por lo menos 80 %, por lo menos 90 %, por lo menos 95 %, o por lo menos 98 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar cuando es empaquetado. En algunas realizaciones, las condiciones recomendadas de almacenamiento son temperatura ambiente. En algunas realizaciones, las condiciones recomendadas de almacenamiento son condiciones de almacenamiento refrigerado. En realizaciones particulares, las condiciones de almacenamiento de refrigeración están entre 1 °C - 12 °C, o cualquier intervalo dentro de él.

Realizaciones adicionales pueden suministrar geles tópicos empaquetados de liberación de óxido nítrico, que tienen una vida útil de por lo menos aproximadamente 7 días después de la abertura del empaque. En realizaciones adicionales, la vida útil es por lo menos aproximadamente 30 días, por lo menos aproximadamente 60 días o por lo menos aproximadamente 90 días. En realizaciones todavía adicionales, los geles tópicos empaquetados de liberación de óxido nítrico, tienen una vida útil de por lo menos aproximadamente 60 días hasta por lo menos aproximadamente 730 días. Como se usa en esta memoria, el término "vida útil" se refiere a la longitud de tiempo en que el producto mantiene la habilidad para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de óxido nítrico, desde un empaque abierto, cuando es aplicado como ha sido recomendado, y cuando es almacenado bajo condiciones recomendadas de almacenamiento. La vida útil puede ser evidenciada, por ejemplo, por el tiempo recomendado por el fabricante para disponer el producto, después de la abertura, o por mediciones de las características del producto después de abierto.

De acuerdo con ello, debería interpretarse que el término "vida útil", como se usa en esta memoria, incluye tanto una vida útil "real" del producto como también una vida útil "predicha" del producto, a menos que se establezca de otra forma. En algunas realizaciones, la vida útil del producto es el tiempo en que el producto mantiene la habilidad para liberar por lo menos 50 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar, cuando se abre el empaque. En realizaciones adicionales, la vida comercial del producto es el tiempo en que el producto mantiene la habilidad para liberar por lo menos 70 %, por lo menos 80 %, por lo menos 90 %, por lo menos 95 %, o por lo menos 98 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar cuando el empaque es abierto. En algunas realizaciones, las condiciones recomendadas de almacenamiento después de la apertura son temperatura ambiente. En realizaciones particulares, las condiciones recomendadas de almacenamiento después de la apertura, son condiciones de refrigeración.

#### **Procedimientos de uso de composiciones tópicas anhidras**

Una composición descrita en esta memoria puede ser usada para el tratamiento de una dolencia dermatológica. Por ejemplo, una composición de la presente invención puede ser usada para tratar acné. La composición comprende un API de liberación de NO. En otros ejemplos de la divulgación, la composición comprende un vehículo y así no comprende un API. una composición descrita en esta memoria puede ser aplicada a la piel a una concentración suficiente para tratar una dolencia dermatológica tal como acné. como tal, en algunas realizaciones, una composición tópica descrita en esta memoria puede disminuir, eliminar o prevenir el acné, disminuir la queratinización anormal, reducirla colonización microbiana, reducir la inflamación y/o hacer disminuir la producción de sebo. la disminución de acné puede ser detectada mediante una reducción visual en la cantidad o severidad del acné y/o por descenso en el dolor o incomodidad asociados con el acné, como lo identifica el sujeto.

En realizaciones particulares de la presente invención, una composición tópica descrita en esta memoria es no secante y/o no irritante para la piel de un sujeto. La sequedad y/o irritación de la piel puede ser detectada visualmente y/o como sea identificada por un sujeto.

5 Una composición tópica anhidra para uso de acuerdo con realizaciones de la invención es aplicada de manera tópica a la piel del sujeto. Puede tratarse cualquier porción de la piel del sujeto. Sin embargo, en algunos ejemplos la cara del sujeto es tratada mediante un procedimiento descrito en esta memoria. Además, en algunos ejemplos el tronco del sujeto es tratado mediante un procedimiento descrito en esta memoria. El sujeto puede tener acné o una composición farmacéutica descrita en esta memoria puede ser usada para prevenir la formación de acné.

10 Los sujetos adecuados para ser tratados con un procedimiento de la divulgación incluyen, pero no están limitados a, sujetos aviares y mamíferos. Los mamíferos de la presente divulgación incluyen, pero no están limitados a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores (por ejemplo ratas y ratones), lagomorfos, primates, humanos, y similares, y mamíferos en útero. Es adecuado cualquier sujeto mamífero que requiere ser tratado de acuerdo con la presente divulgación. De acuerdo con la presente divulgación, pueden ser tratados sujetos humanos de ambos géneros y en cualquier estado de desarrollo (es decir, neonato, infante, joven, adolescente, adulto).

15 Las aves ilustrativas de acuerdo con la presente divulgación incluyen pollos, patos, pavos, gansos, codornices, faisán, ratitas (por ejemplo, avestruz) y pájaros domesticados (por ejemplo, loros y canarios), y pájaros in ovo.

Los procedimientos descritos en esta memoria pueden ser llevados a cabo también sobre sujetos animales, particularmente sujetos mamíferos tales como ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos para propósitos veterinarios, y para propósitos de tamizaje de fármacos y desarrollo de fármacos.

20 En algunos ejemplos de la divulgación, un procedimiento para el tratamiento del acné, disminución de la queratinización anormal, reducción de la colonización microbiana, reducción de la inflamación y/o disminución de la producción de sebo, puede incluir el uso de un procedimiento descrito en esta memoria, en combinación con otro régimen terapéutico y/o en combinación con otro API, tal como aquellos que tienen propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, de alivio del dolor, inmunosupresoras, propiedades de vasodilatación y/o propiedades antiacné. Por  
25 ejemplo, pueden usarse otros agentes antiacné, tales como retenoides, conjuntamente con (previamente, de manera concurrente o después) la aplicación de óxido nítrico. Como tal, en algunas realizaciones de la divulgación, un paciente puede ser tratado con óxido nítrico, por lo menos un compuesto de liberación de NO y/o una composición descrita en esta memoria, en combinación con un agente terapéutico adicional, cuando el agente terapéutico adicional no está en la misma composición. Por ejemplo, un agente terapéutico adicional puede ser administrado (por ejemplo, de modo  
30 tópico, sistémico, parenteral, oral, bucal, subcutáneo, vía inhalación, intratraqueal, quirúrgico, transdérmico, etc.), sea de manera concurrente y/o secuencial con la aplicación de óxido nítrico, por lo menos una fuente de óxido nítrico y/o una composición farmacéuticamente aceptable que incluye por lo menos una fuente de óxido nítrico.

En algunas realizaciones de la invención, puede administrarse a la piel vía entrega por atomización, una composición farmacéuticamente aceptable descrita en esta memoria. Puede usarse un propelente de entrega no acuosa, para  
35 compuestos de liberación de NO sensibles al agua, incluyendo compuestos modificados con diazeniodiolato. Además, en algunas realizaciones, los componentes particulares de los medicamentos pueden ser separados en algún punto antes de la aplicación del medicamento. Por ejemplo, un compuesto de liberación de NO reactivo con el agua puede ser almacenado separadamente de un componente o propelente acuoso, hasta la aplicación (por ejemplo, vía atomización o aplicación de un gel). En algunas realizaciones, los compuestos de liberación de NO pueden combinarse  
40 con un constituyente acuoso, antes de la aplicación o los compuestos de liberación de NO y un constituyente acuoso, pueden ser aplicados a la piel de manera secuencial.

Mientras algunas realizaciones del presente concepto de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del acné, así como para moderar la producción de sebo, moderar la queratinización anormal, reducir la inflamación y/o reducir la colonización microbiana, algunas realizaciones pueden promover la curación de una herida asociada con la afección  
45 dermatológica, afectar una biopelícula asociada con la afección dermatológica y/o reducir la cicatriz de una herida asociada con la afección dermatológica. Adicionalmente, realizaciones del presente concepto de la invención pueden tratar también la afección dermatológica, sin efectos laterales significativos.

De acuerdo con ello, se describe un procedimiento para el tratamiento de una afección dermatológica, mediante la  
50 administración tópica de una composición tópica que libera óxido nítrico, en una cantidad efectiva para promover activamente la curación de una herida asociada con la afección dermatológica. También se describe un procedimiento para el tratamiento de una afección dermatológica mediante la administración tópica de una composición que libera óxido nítrico, en una cantidad efectiva para afectar una biopelícula asociada con la afección dermatológica. Se describe adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de una afección dermatológica mediante la administración tópica de una composición que libera óxido nítrico, en una cantidad efectiva para reducir la cicatriz de una herida, asociada  
55 con la afección dermatológica. Algunos ejemplos de la divulgación suministran un procedimiento para el tratamiento de una afección dermatológica, mediante la administración tópica de una composición de liberación de óxido nítrico, en una cantidad efectiva para tratar la afección dermatológica, sin efectos laterales significativos.

La curación de una herida puede ser realizada a través de la administración prolongada de bajas concentraciones de

- 5 óxido nítrico, con lo cual el óxido nítrico actúa como una molécula de señalización en varias cascadas de curación de la herida. Un producto intermedio de composición de liberación de NO puede mitigar la fase inflamatoria. Pueden requerirse elevados niveles de NO liberado, para efectuar la actividad antimicrobiana, usando la rápida explosión de óxido nítrico para matar microorganismos a través de productos intermedios oxidativos/nitrosativos. Se describe un kit para el tratamiento tópico de dolencias dermatológicas, que incluye por lo menos una composición que comprende por lo menos un agente de incremento de la viscosidad, por lo menos un solvente orgánico, por lo menos un humectante y por lo menos un repelente de agua. En algunos ejemplos de la divulgación, un kit incluye una primera composición que libera bajas concentraciones de óxido nítrico; y una segunda composición que libera un elevado nivel de óxido nítrico. Pueden incluirse APIs adicionales, en algunos o todas las composiciones, para incrementar la eficacia.
- 10 Mientras la composición tópica anhidra de la reivindicación 1 incluye un API, en otros ejemplos de la divulgación, puede usarse una composición tópica, para tratar una afección y, en particular, una afección dermatológica como se describe en esta memoria, tal como acné, sin la inclusión de un API. En tales ejemplos de la divulgación, el "vehículo" puede ser usado para tratar la afección dermatológica. De acuerdo con ello, las aplicaciones terapéuticas de una composición tópica de la divulgación, incluyen la aplicación de una composición tópica con y/o sin un API incluido en la composición tópica.
- 15

**Ejemplos**

**Ejemplo 1: Ejemplos de geles tópicos**

**Tabla 1 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 0,2 %**

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</i>	Koptec	USP	Solvente	85,3
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	BDH			
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxipropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	0,2
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

20

**Tabla 2 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 0,5 %**

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</i>	Koptec	USP	Solvente	85,0
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	BDH			

(continuación)

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<b>Hexilen glicol, 99 %</b>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Ciclometicona, NF</b> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<b>Hidroxiopropil celulosa, NF</b> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	0,5
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 3 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 1 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<b>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</b>	Koptec	USP	Solvente	84,5
<b>Isopropil alcohol, USP</b>	BDH			
<b>Hexilen glicol, 99 %</b>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Ciclometicona, NF</b> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<b>Hidroxiopropil celulosa, NF</b> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	1,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 4 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 2 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</i>	Koptec	USP	Solvente	83,5
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	BDH			
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	2,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 5 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 3 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</i>	Koptec	USP	Solvente	82,5
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	BDH			
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	3,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 6 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 4 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</i> o	Koptec	USP	Solvente	81,5
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	BDH			
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
Nitricil <sup>MR</sup>	Novan	N/A	API	4,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 7 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 5 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</i> o	Koptec	USP	Solvente	80,5
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	BDH			
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
Nitricil <sup>MR</sup>	Novan	N/A	API	5,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 8 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 6 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	Koptec o BDH	USP	Solvente	80,5
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	6,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	1,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 9 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 12 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	Koptec o BDH	USP	Solvente	74,5
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	12,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	1,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 10 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 20 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	Koptec o BDH	USP	Solvente	66,5
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	20
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	1,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 11 Nitricil<sup>MR</sup> gel, 30 %

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<i>Isopropil alcohol, USP</i>	Koptec o BDH	USP	Solvente	56,5
<i>Hexilen glicol, 99 %</i>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	Novan	N/A	API	30,0
<i>Ciclometicona, NF</i> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<i>Hidroxiopropil celulosa, NF</i> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	1,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

Tabla 12 Gel de placebo

Componente	Proveedor	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<b>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</b>	Koptec	USP	Solvente	85,5
<b>Isopropil alcohol, USP</b>	BDH			
<b>Hexilen glicol, 99 %</b>	Fluka/Sigma	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Ciclometicona, NF</b> ST-ciclometicona-5	Dow Corning	NF	Agente repelente del agua	2,5
<b>Hidroxiopropil celulosa, NF</b> Klucel MF Pharm	Ashland	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
<b>Total</b>				<b>100,0</b>

**Ejemplo 2: Tiempo de muerte de *P. acné* con geles tópicos de liberación de NO**

5 Usando el ASTM E-2315 se probó la eficacia en la reducción de *P. acnes* de un gel anhidro cargado con 2 % de API, de una realización específica descrita en esta memoria, en la que el API es una macromolécula de liberación de óxido nítrico. Se incubaron a 37 °C *Propionibacterium acnes* ATCC 6919 ( $10^6$  UFC/ml) con 250 mg de vehículo de gel o 250 mg de gel activo que contenía Nitricil<sup>MR</sup> (4 mg/ml) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Después de 30 minutos, 2 horas, y 4 horas de incubación, se retiraron alícuotas de cada tubo, se neutralizaron con caldo Letheen, se diluyeron de manera serial, y sembraron en placa para obtener conteos de colonias viables.

Tabla 13: blanco de control

	Tiempo, horas					Tiempo, horas			
	0	0,5	1	2		Control	0	0,5	1
<b>Control</b>					<b>Control</b>				
<b>1</b>	2,10E+06	1,60E+06	2,00E+06	1,60E+06	<b>1</b>	0,32	0,20	0,30	0,20
<b>2</b>	2,20E+06	1,60E+06	1,80E+06	1,90E+06	<b>2</b>	0,34	0,20	0,26	0,28
<b>Promedio</b>	2,15E+06	1,60E+06	1,90E+06	1,75E+06	<b>Promedio</b>	0,33	0,20	0,28	0,24
<b>Error estándar</b>	3,54E+04	0,00E+00	7,07E+04	1,06E+05	<b>Error estándar</b>	0,01	0,00	0,02	0,03
<b>% de reducción vs control</b>	0	26	12	19	<b>Log de reducción vs control</b>	0,00	0,13	0,05	0,09

**Tabla 14:** Vehículo de gel por sí mismo

	Tiempo, horas					Tiempo, horas			
Vehículo de gel	0	0,5	1	2	Vehículo de gel	0	0,5	1	2
1	2,30E+06	1,80E+06	1,80E+06	2,90E+05	1	0,36	0,26	0,26	0,46
2	2,10E+06	2,00E+06	2,10E+06	3,30E+05	2	0,32	0,30	0,32	0,52
<b>Promedio</b>	2,20E+06	1,90E+06	1,95E+06	3,10E+05	<b>Promedio</b>	0,34	0,28	0,29	0,49
<b>Error estándar</b>	7,07E+04	7,07E+04	1,06E+05	1,41E+04	<b>Error estándar</b>	0,01	0,02	0,02	0,02
<b>% de reducción vs control</b>	-2	12	9	86	<b>Log de reducción vs control</b>	0,01	0,05	0,04	0,84

**Tabla 15:** Vehículo de gel con Nitricil<sup>MR</sup>

	Tiempo, horas					Tiempo, horas			
Gel 11-9-37 con 2 % de Nitricil <sup>MR</sup>	0	0,5	1	2	2 % Nitricil <sup>MR</sup> Gel 11-9-37	0	0,5	1	2
1	1,90E+06	2,10E+03	1,00E+01	1,00E+01	1	0,28	0,32	0,00	0,00
2	1,80E+06	2,10E+03	1,00E+01	1,00E+01	2	0,26	0,32	0,00	0,00
<b>Promedio</b>	1,85E+06	2,10E+03	1,00E+01	1,00E+01	<b>Promedio</b>	0,27	0,32	0,00	0,00
<b>Error estándar</b>	3,54E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	<b>Error estándar</b>	0,01	0,00	0,00	0,00
<b>% de reducción vs control</b>	14	99,90	99,9995	99,9995	<b>Log de reducción vs control</b>	0,07	0,01	0,33	0,33

**Tabla 16:** Sumario de datos

	Tiempo, horas					Tiempo, horas			
% de reducción	0	0,5	1	2	Log de reducción	0	0,5	1	2
<b>Control</b>		6	12	19	<b>Control</b>	0,00	0,13	0,05	0,09
<b>Vehículo de gel</b>	2	2	9	86	<b>Vehículo de gel</b>	0,01	0,05	0,04	0,84
<b>Gel con 2 % Nitricil<sup>MR</sup></b>	4	9,90	>99,999	>99,999	<b>2 % Nitricil<sup>MR</sup> Gel</b>	0,07	0,01	50,33	50,33

5

En la figura 5 se muestran también gráficamente los datos en las **tablas 13-16**. Como puede verse de la **Tabla 16** y la **figura 5**, una composición de liberación de NO de acuerdo con una realización de la invención puede ser efectiva para matar *P. acnes*.

**Ejemplo 3**

10 En la **figura 6** se muestra el perfil de liberación de NO para Nitricil<sup>MR</sup> 2 % en gel anhidro, como se probó en el Ejemplo 1 y se hizo mediante el procedimiento descrito en esta memoria. A un pH de 6,0 que puede ser encontrado en el estrato corneo, el flujo máximo de óxido nítrico excedió 0,5 nmol de NO por mg de gel por segundo y una semivida de

aproximadamente 160 segundos.

#### Ejemplo 4

En la **figura 7** se muestran los datos de estabilidad para Nitricil<sup>MR</sup> 2 % en gel anhidro, como se probó en el Ejemplo 1 y se hizo por el proceso descrito en esta memoria.

#### 5 Ejemplo 5 - compuesto macromolecular de liberación de óxido nítrico

Se fabricó un compuesto macromolecular de liberación de óxido nítrico, que comprende MAP3 como se describió en el documento de EEUU No. 2009/0214618 y en el documento PCT/US12/22048, registrado el 20 de enero de 2012, titulado "Temperature Controlled Sol-Gel Co-Condensation". Las partículas macromoleculares resultantes fueron molidas con bolas para suministrar un tamaño promedio de partícula de 8 a 10 µm, para proveer un ingrediente farmacéutico activo (API).

#### 15 Ejemplo 6 - Gel tópico con ingrediente farmacéutico activo

Se fabricó un gel tópico que incorporaba el API de Ejemplo 5 ("Activo") como se describió en el documento provisional de EEUU número 61/504.628 titulado "Topical Compositions and Methods of Using Same to Treat Acne," y el documento de EEUU número 61/504.626, titulado "Methods of Manufacturing Topical Compositions and Apparatus for Same", ambos registrados el 5 de julio de 2011. En particular, el Activo tenía la formulación de:

**Tabla 17 Gel activo**

Componente	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<b>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</b>	USP	Solvente	83,5
<b>Hexilen glicol, 99 %</b>	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0
<b>Ciclometicona, NF</b>	NF	Agente repelente del agua	2,5
ST-ciclometicona-5			
<b>Hidroxipropil celulosa, NF</b>	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
Klucel MF Pharm			
<b>Nitricil<sup>MR</sup></b>	N/A	API	2,0

#### Ejemplo 7 - Gel tópico con agente enmascarante

Se fabricó gel tópico que incorporaba dióxido de titanio como un agente enmascarante ("vehículo"), como se describe en el documento de EEUU número 61/504.628 titulado "Topical Compositions and Methods of Using Same to Treat Acne," y el documento de EEUU número 61/504.626, titulado "Methods of Manufacturing Topical Compositions and Apparatus for Same", ambos registrados el 5 de junio de 2011. en particular, el vehículo tenía la formulación de:

**Tabla 18 Gel de vehículo**

Componente	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
<b>Etil alcohol, anhidro, 200 proof, USP</b>	USP	Solvente	85,45
<b>Hexilen glicol, 99 %</b>	Reactivo	Cosolvente/humectante	10,0

(continuación)

Componente	Estándar de calidad	Función	% peso/peso
ST-ciclometicona-5			
Hidroxiopropil celulosa, NF	NF	Agente modificador de la viscosidad	2,0
Klucel MF Pharm			
Dióxido de titanio	N/A		0,05

5 Todos los materiales del ensayo clínico fueron empaquetados en tubos de 2 g de uso individual, en un sistema de empaque automático Arencomatic 1000 de Norden. Los tubos de 2 g fueron almacenados a 5°C hasta su dispensación a los sujetos del ensayo. los tubos empaquetados en kits de 2 semanas.

#### Ejemplo 8 - Protocolo de estudio clínico

10 Se condujo un estudio de grupo paralelo, de centro individual, doble ciego, aleatorizado controlado por vehículo, en 70 sujetos con intención de tratar (ITT) con acné vulgaris moderado a severo. El estudio incluyó sujetos masculinos y femeninos entre las edades de 12 y 40 (inclusive) con acné vulgaris moderado a severo, definido como por lo menos 20 pero no más de 40 lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas), 20 a 60 lesiones no inflamatorias (comedonas abiertas y cerradas), no más de 2 nódulos, y una evaluación de severidad de Investigator Global de 3 o 4. Los sujetos que satisfacían los criterios de entrada en la visita de línea base fueron distribuidos aleatoriamente tanto en Activo como en Vehículo, en una relación 1:1. Las evaluaciones de tolerabilidad y seguridad incluyeron evaluación de tolerabilidad cutánea, exámenes físicos, colección de signos vitales, monitoreo de la presión sanguínea, pruebas de embarazo por orina (UPTs), monitoreo de metemoglobina en sangre y colección de evento adverso. Las evaluaciones de eficacia incluyeron conteos de lesiones inflamatorias y no inflamatorias y una evaluación de severidad por Investigator global (IGA). Los sujetos regresaron para evaluación después de la línea base en las semanas 2, 4, 6 y 8. De los 70 sujetos ITT reclutados en el estudio, 60 sujetos completaron el estudio con el protocolo de estudio. A los sujetos se suministraron kits con una provisión de dos semanas de los tubos de 2 g en cada visita y se les instruyó 20 mantener los tubos bajo condiciones de refrigeración hasta el uso.

#### Ejemplo 9 - resultados de tolerabilidad y seguridad

En la **Tabla 19** para el Activo y **Tabla 20** para el vehículo se muestran los resultados de tolerabilidad cutánea del estudio.

**Tabla 19 Sumario de tolerabilidad cutánea en la línea base y semana 8 - Activo**

	Aplicación previa línea base			Severidad máxima			Semana 8		
	Suave	Moderada	Severa	Suave	Moderada	Severa	Suave	Moderada	Severa
<b>Eritema</b>	1 (2,9) %	0	0	4 (12,1) %	2 (5,7) %	0	1 (3,0) %	0	0
<b>Descamación</b>	0	0	0	2 (5,7) %	2 (5,7) %	0	0	1 (3,0) %	0
<b>Sequedad</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Comezón</b>	3 (8,6) %	2 (5,7) %	0	4 (11,8) %	2 (6,1) %	0	2 (6,1) %	2 (6,1) %	0
<b>Quemadura/picadura</b>	0	0	0	1 (3,0) %	1 (3,0) %	0	1 (3,0) %	0	0

25

Tabla 20 Sumario de tolerabilidad cutánea en la línea base y semana 8 -vehículo

	Aplicación previa línea base			Severidad máxima			Fin del tratamiento (semana 8)		
	Suave	Moderada	Severa	Suave	Moderada	Severa	Suave	Moderada	Severa
<b>Eritema</b>	1 (2,9 %)	0	0	2 (5,7 %)	0	0	0	0	0
<b>Descamación</b>	0	0	0	1 (2,9 %)	0	0	0	0	0
<b>Sequedad</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Comezón</b>	6 (17,1 %)	1 (2,9 %)	0	1 (2,9 %)	0	0	0	0	0
<b>Quemadura/ picadura</b>	0	0	0	1 (2,9 %)	0	0	1 (3,6 %)	0	0

Los resultados de metemoglobina fueron obtenidos mediante cooxímetro de pulso de Masimo. En la Tabla 21 se muestran los resultados en la línea base, 2 semanas y 8 semanas.

Tabla 21 Niveles de metemoglobina medidos por cooximetría de pulso

Activo	Línea base	2 semanas	8 semanas
N	35	35	34
Promedio	0,9	1,1	0,9
Desv. est.	0,3	0,3	0,3
<b>Vehículo</b>			
N	35	34	31
Promedio	0,7	1,0	0,8
Desv. est.	0,3	0,3	0,4

5

Como se ve en la Tabla 21, los niveles de metemoglobina para sujetos Activo y Vehículo estuvieron bien dentro de intervalos aceptables y no difieren significativamente

#### Ejemplo 10 - Vida comercial

10 Los tubos de los suministros clínicos fueron mantenidos bajo condiciones controladas a 5 °C y se les evaluó periódicamente el contenido de óxido nítrico. Los tubos fueron mantenidos también en una instalación de almacenamiento controlado a 5 °C por quien empaquetó/etiquetó los kits y se les evaluó el contenido de óxido nítrico. Los materiales no utilizados distribuidos a y recuperados desde el sitio del estudio clínico en la República Dominicana, fueron evaluados también respecto al contenido de óxido nítrico. En la **Tabla 22** se muestran los resultados de la evaluación de óxido nítrico remanente.

15

Tabla 22 - Estabilidad de vida comercial de Gel tópico 2 % en tubos de 2 gramos

Gel activo 5 °C	% de recuperación vs carga inicial de NO	Desv. est. relativa
Instalación de estabilidad @ almacenamiento 6 meses	96,6 %	N/A (n=2)
Materiales clínicos retenidos	100 %	0,5 % (n=3)
Materiales devueltos de la prueba clínica	93,1 %	4,6 % (n=4)

**Ejemplo 11 - Recuperación de NO a lo largo del tiempo**

5 Se almacenaron tubos de un gel anhidro al 2 %, a 5 °C, 25 °C/60 % de humedad relativa (R.H.), 30 °C/65 % R.H., y 40 °C/75 % R.H. Se evaluó el contenido de óxido nítrico en el gel en los tubos a 2, 4, 8, 12 y 16 semanas. La **figura 8** muestra la recuperación de óxido nítrico para geles anhidros 2 % en tubos de 2 gramos a lo largo del tiempo. En la **Tabla 23** se suministran los resultados del estudio de estabilidad .

Tabla 23 - Estabilidad de gel anhidro 2 % a diferentes temperaturas a lo largo de 26 semanas

Temperatura/ Humedad relativa	% de NO recuperado en la semana 2	% de NO recuperado en la semana 4	% de NO recuperado en la semana 8	% de NO recuperado en la semana 12	% de NO recuperado en la semana 26
5 °C	98,27586	100	86,2069	94,82759	96,55172
25 °C/60 % R.H.	81,03448	74,13793	58,62069	65,51724	53,44828
30 °C/65 % R.H.	74,13793	67,24138	53,44828	48,27586	25,86207
40 °C/75 % R.H.	50	37,93103	20,68966	13,7931	6,896552

**Ejemplo 12 - Actividad de vehículo para P. Acnes en pacientes sanos**

- 10 Se produjo vehículo de gel tópico con dióxido de titanio, como se describe en el Ejemplo 7. Se produjo vehículo de gel tópico sin dióxido de titanio, como se describe en el Ejemplo 7, excepto que el dióxido de titanio fue reemplazado con etil alcohol adicional. Se evaluaron estas formulaciones para determinar si el vehículo en el estudio clínico tenía actividad antimicrobiana. Un vehículo con actividad antimicrobiana podría enmascarar la efectividad de un ingrediente activo en un estudio clínico.
- 15 Se evaluaron *in vivo* el vehículo del gel tópico con dióxido de titanio y vehículo de gel tópico sin dióxido de titanio, para determinar los efectos sobre *P. acnes* y tolerabilidad cutánea. Se inscribieron en el estudio 31 adultos sanos masculinos y femeninos de 18 años de edad y más, después de satisfacer los requerimientos de elegibilidad en el tamizaje, 7-10 días antes de la línea base. Los sujetos fueron tamizados cuidadosamente para asegurar que ninguno estuviese usando ningún tópico prohibido o antibiótico sistémico dentro de las 4 semanas antes de la inscripción. Se instruyó a los evaluadores no usar ningún producto tópico antimicrobiano (por ejemplo, jabones, champús medicados, preparaciones contra el acné) durante el estudio. Los voluntarios fueron seleccionados para el estudio en base a un elevado grado de fluorescencia de la piel facial bajo una lámpara de Wood, indicando la presencia de elevados niveles de *P. acnes*. Los recuentos de línea base para *P. acnes* fueron por lo menos 10.000 colonias por cm<sup>2</sup> sobre la piel facial.
- 20 Los sujetos fueron tratados por cuatro semanas con vehículo de gel tópico con dióxido de titanio o vehículo de gel tópico sin dióxido de titanio. Cada voluntario fue tratado una vez al día en el centro de la frente bajo supervisión por un técnico en el sitio, comenzando el jueves siguiente a la aceptación dentro del estudio. Se aplicó también vehículo de gel tópico por parte de sujetos (no supervisados) en su hogar una vez al día los sábados y domingos. Después de

cada visita, se aplicó una cantidad suficiente del producto de prueba (cantidad del tamaño de un guisante) y se frotó por aproximadamente 30 segundos.

5 Se obtuvieron cultivos bacteriológicos cuantitativos del sitio de prueba en la línea base (0) y en las semanas 2 y 4. Durante el estudio, se hicieron evaluaciones de tolerabilidad cutánea en la línea base y semanas 1, 2, 3 y 4. Se evaluaron cada uno de los signos locales y síntomas, eritema, sequedad, descamación, picadura/quemadura y comezón, sobre una escala de cuatro puntos donde 0 = ninguna, 1 = suave, 2 = moderada, y 3 = severa. Se inscribieron 31 pacientes y 30 pacientes completaron el estudio. Un paciente fue suspendido de manera prematura por el investigador, por incumplimiento.

10 La **Tabla 24** incluye los recuentos de *P. acnes* para el estudio de la semana 4. Como se ve en la **Tabla 24**, ninguna de las formulaciones probadas logró reducciones significativas en *P. acnes*.

**Tabla 24 *P. acnes* total**

<i>P. acnes</i> total (Log/cm <sup>2</sup> )						
	Vehículo de gel tópico sin dióxido de titanio			Vehículo de gel tópico con dióxido de titanio		
	Promedio	± Est.	sobre	Promedio	± Est.	sobre
Línea base	6,75	±	N/A	6,72	±	N/A
Semana 2	6,66	±	0,0180	6,69	±	0,0000
Semana 4	6,64	±	0,0037	6,67	±	0,0000
Cambio neto desde la línea base						
Semana 2	-0,08	± 0,12	N/A	-0,05	±	N/A
Semana 4	-0,11	± 0,12	N/A	-0,07	±	N/A

15 Respecto a la evaluación de tolerabilidad cutánea, no se reportó/observó eritema, descamación o comezón durante el estudio con ninguna formulación. Sólo hubo un reporte de suave (puntaje = 1) de quemadura/picadura en la semana 1 con el gel tópico sin dióxido de titanio y reporte de suave (puntaje = 1) de sequedad con el gel tópico con dióxido de titanio en la semana 4.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición tópica anhidra que comprende:
  - hidroxipropil celulosa presente en la composición a una concentración en un intervalo de 0,1 % a 15 % en peso de la composición tópica anhidra,
  - 5 etil alcohol o isopropil alcohol presente en la composición a una concentración en un intervalo de 45 % a 95 % en peso de la composición tópica anhidra,
  - hexilen glicol presente en la composición a una concentración en un intervalo de 1 % a 20 % en peso de la composición tópica anhidra,
  - 10 ciclometicona presente en la composición a una concentración en un intervalo de 0,5 % a 15 % en peso de la composición tópica anhidra; y
  - una partícula de sílice cocondensada que tiene diazeniodiolato, presente en la composición a una concentración en un intervalo de 0,1 % a 40 % en peso de la composición tópica anhidra;
  - 15 en la que la composición es una composición empaquetada que tiene una vida comercial de por lo menos cuatro semanas, en la cual la composición mantiene la habilidad para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de óxido nítrico en un paquete no abierto almacenado bajo condiciones recomendadas de almacenamiento.
2. La composición tópica anhidra de la reivindicación 1, en la que la partícula de sílice cocondensada que tiene diazeniodiolato, tiene un tamaño promedio de partícula menor que 10 µm.
3. La composición tópica anhidra de la reivindicación 1, en la que la vida comercial es bajo condiciones de refrigeración.
4. La composición tópica anhidra de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la vida comercial es por lo menos 52  
20 semanas.
5. La composición tópica anhidra de la reivindicación 1, en la que la composición tópica anhidra mantiene por al menos 30 días la habilidad para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de óxido nítrico desde un paquete abierto, cuando es aplicado como se recomienda y cuando es almacenado bajo condiciones recomendadas de almacenamiento.
6. La composición tópica anhidra de la reivindicación 1, en la que la composición tópica anhidra es no secante y/o no  
25 irritante.
7. Un procedimiento no terapéutico para el tratamiento de una afección dermatológica, que comprende la aplicación de la composición tópica anhidra de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, a la piel de un paciente para tratar la afección dermatológica.
8. Una composición tópica anhidra de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un procedimiento para el  
30 tratamiento de una afección dermatológica, en la que el procedimiento comprende la aplicación de la composición a la piel de un paciente para el tratamiento de la afección dermatológica.
9. El procedimiento de la reivindicación 7, o la composición tópica anhidra de la reivindicación 8 para uso de la reivindicación 8 en la que la afección dermatológica comprende acné.
- 35 10. Un procedimiento de fabricación de una composición tópica anhidra que comprende
  - homogenización de una primera composición excipiente que comprende por lo menos un agente de viscosidad y por lo menos un solvente para formar una primera premezcla de composición;
  - homogenización separada de por lo menos un ingrediente farmacéutico activo (API) y una segunda composición excipiente para formar una segunda premezcla de composición;
  - 40 combinación de la primera premezcla de composición y la segunda premezcla de composición; y
  - homogenización de la primera premezcla de composición y la segunda premezcla de composición combinadas, para formar la composición tópica anhidra.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la homogenización de la primera composición excipiente comprende la adición del por lo menos un agente de viscosidad al por lo menos un solvente, a una tasa en un intervalo  
45 de 0,5 a 50 g de agente de viscosidad por minuto por litro de solvente.

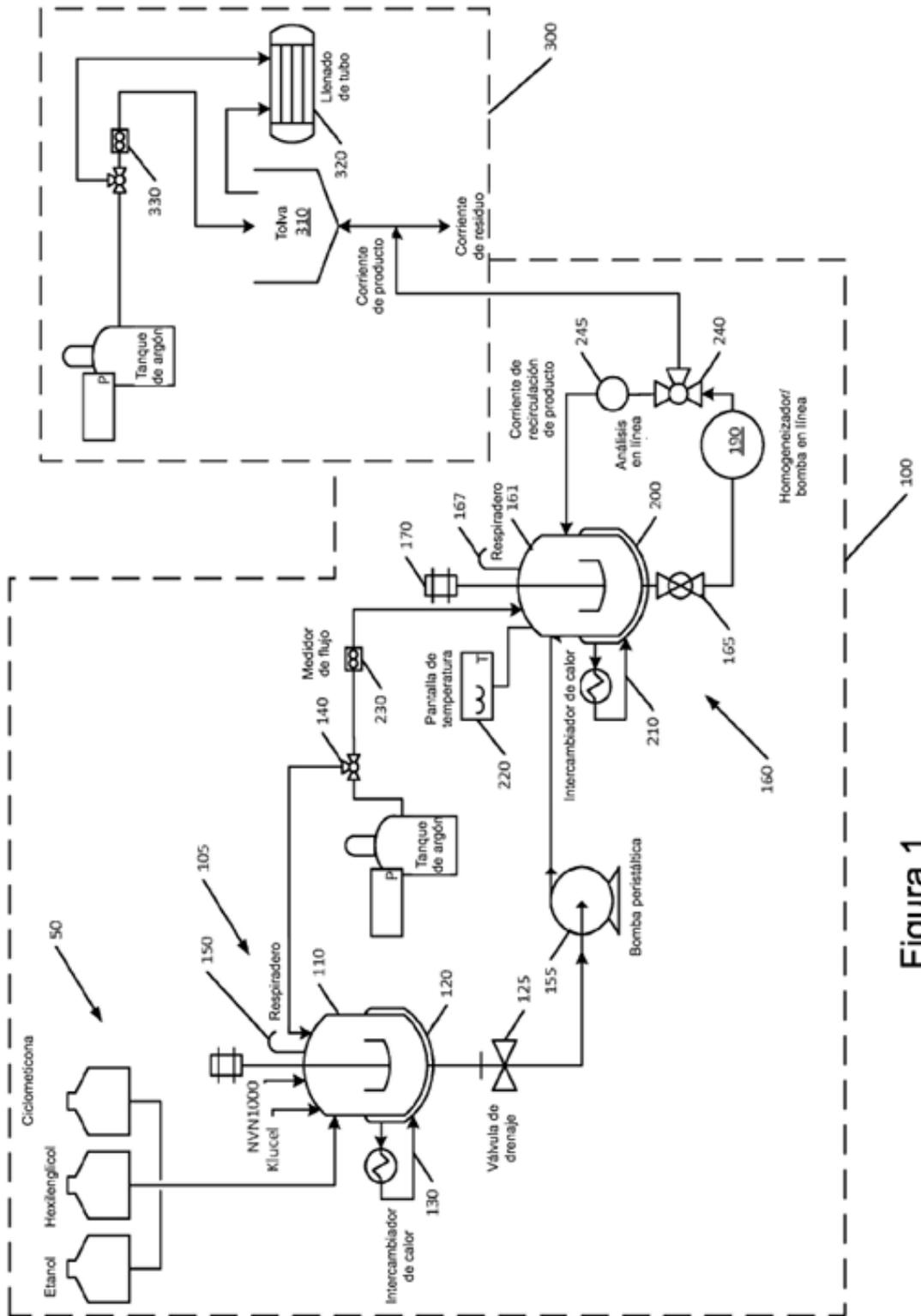


Figura 1

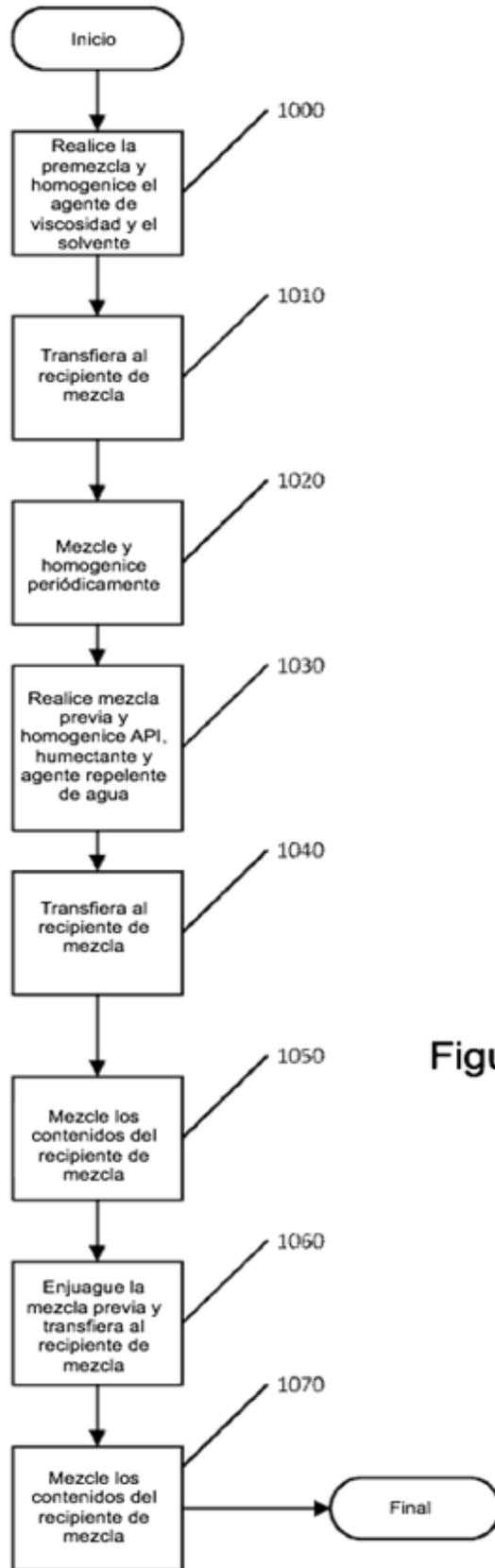


Figura 2

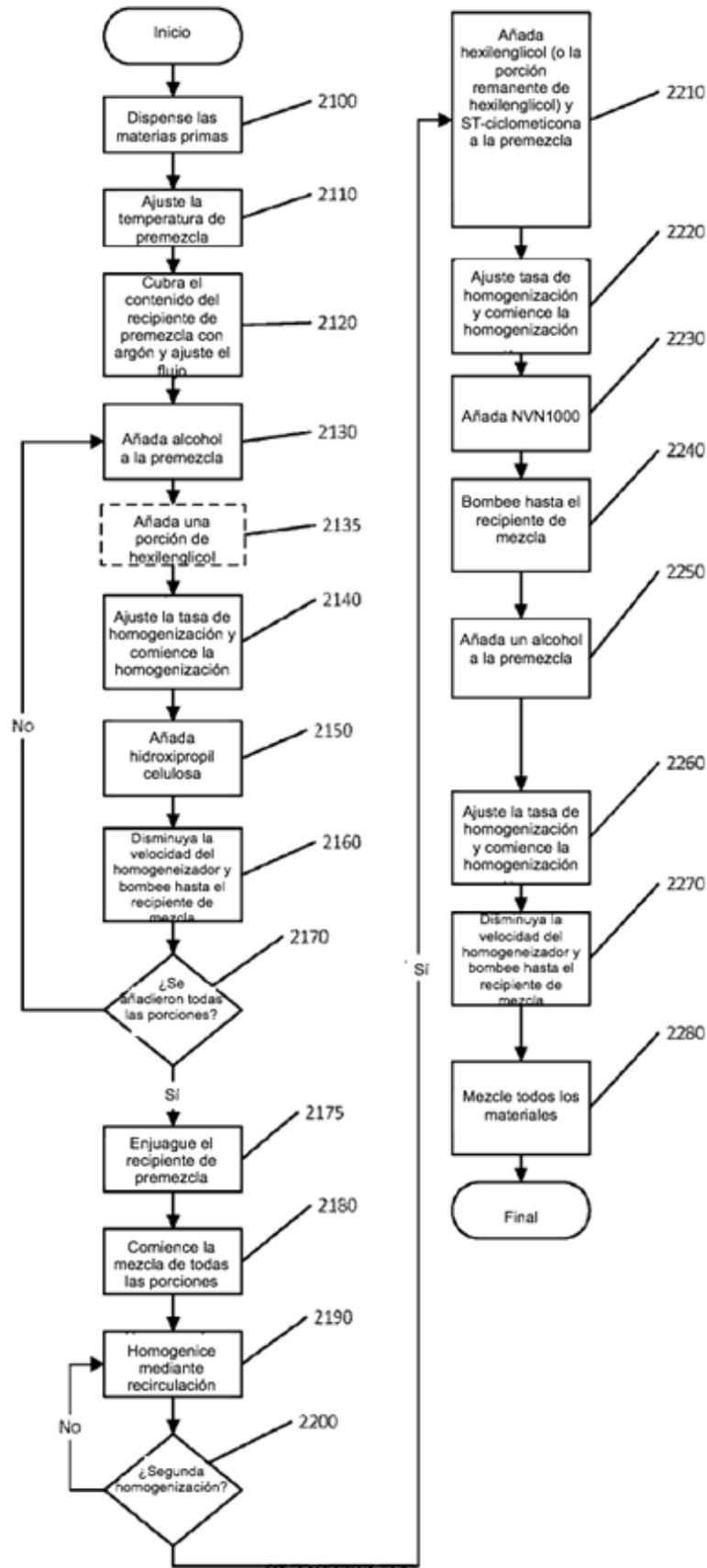


Figura 3

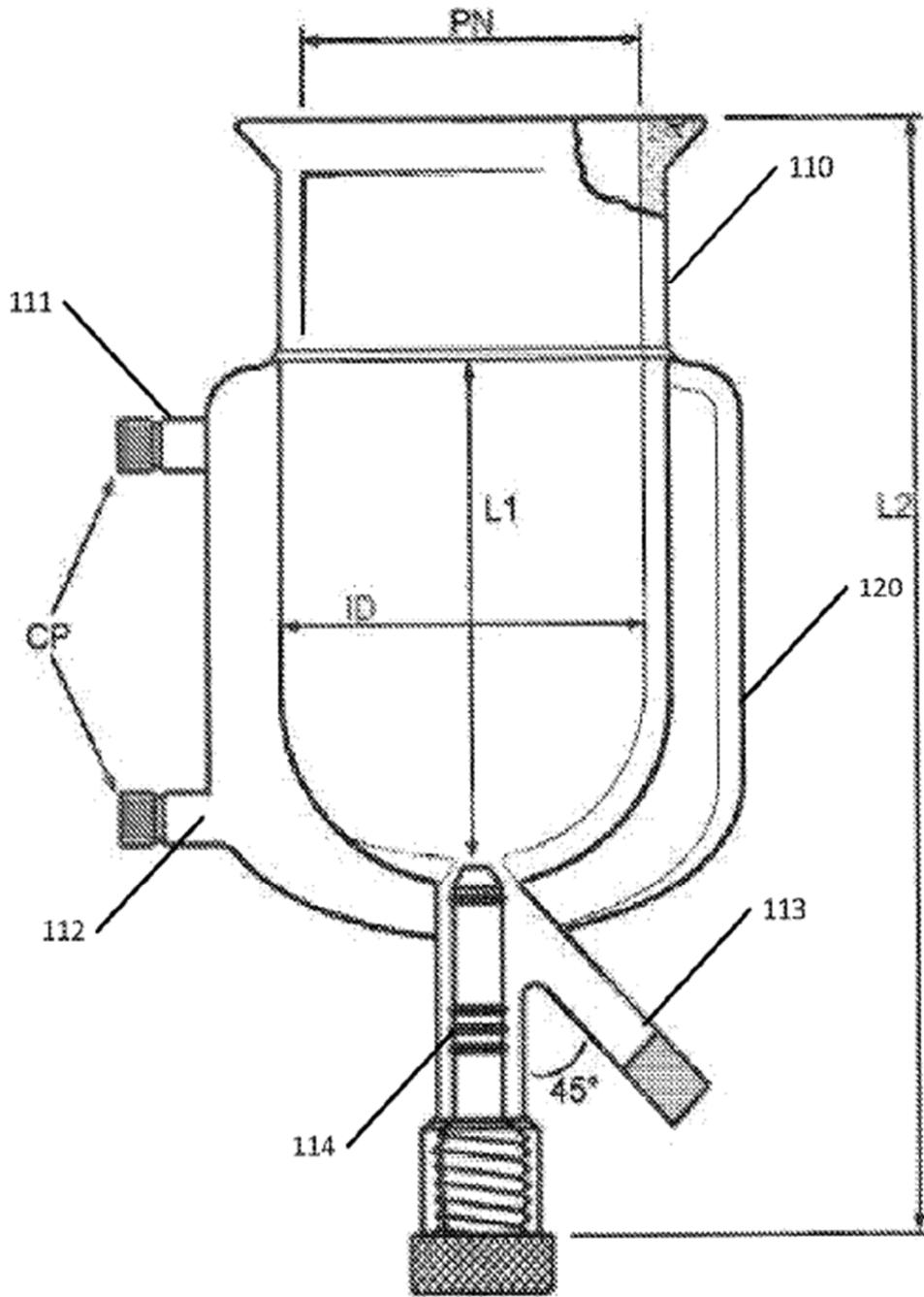


Figura 4A

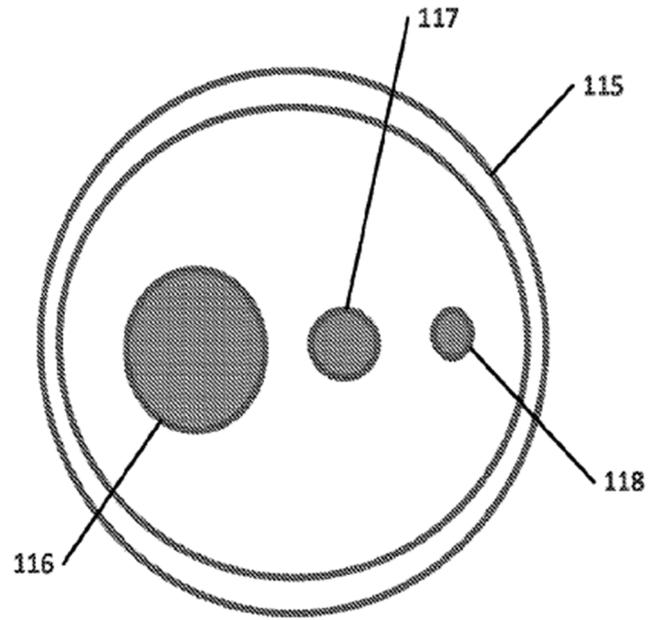


Figura 4B

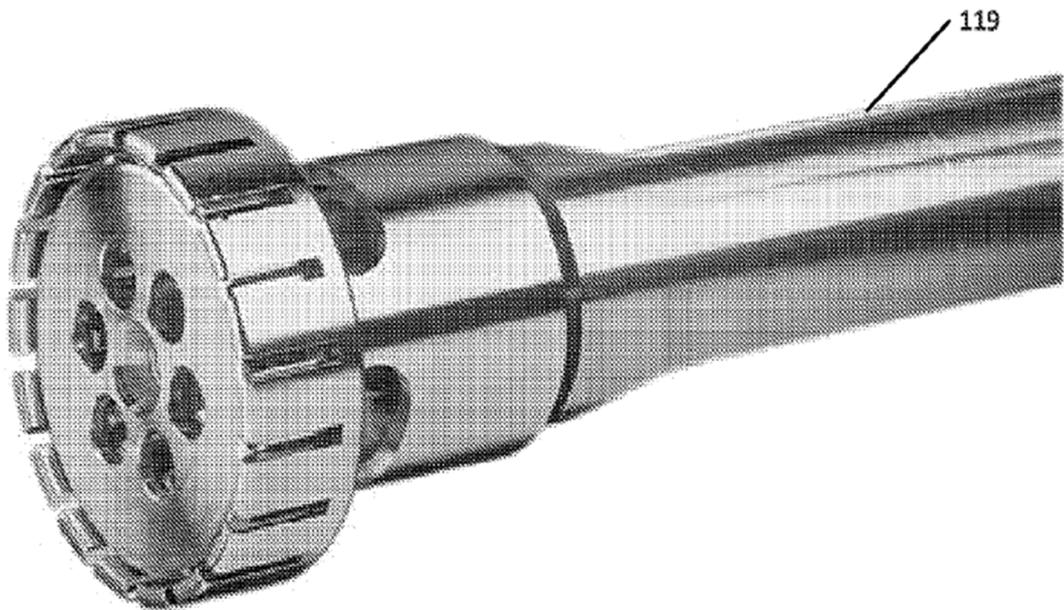


Figura 4C

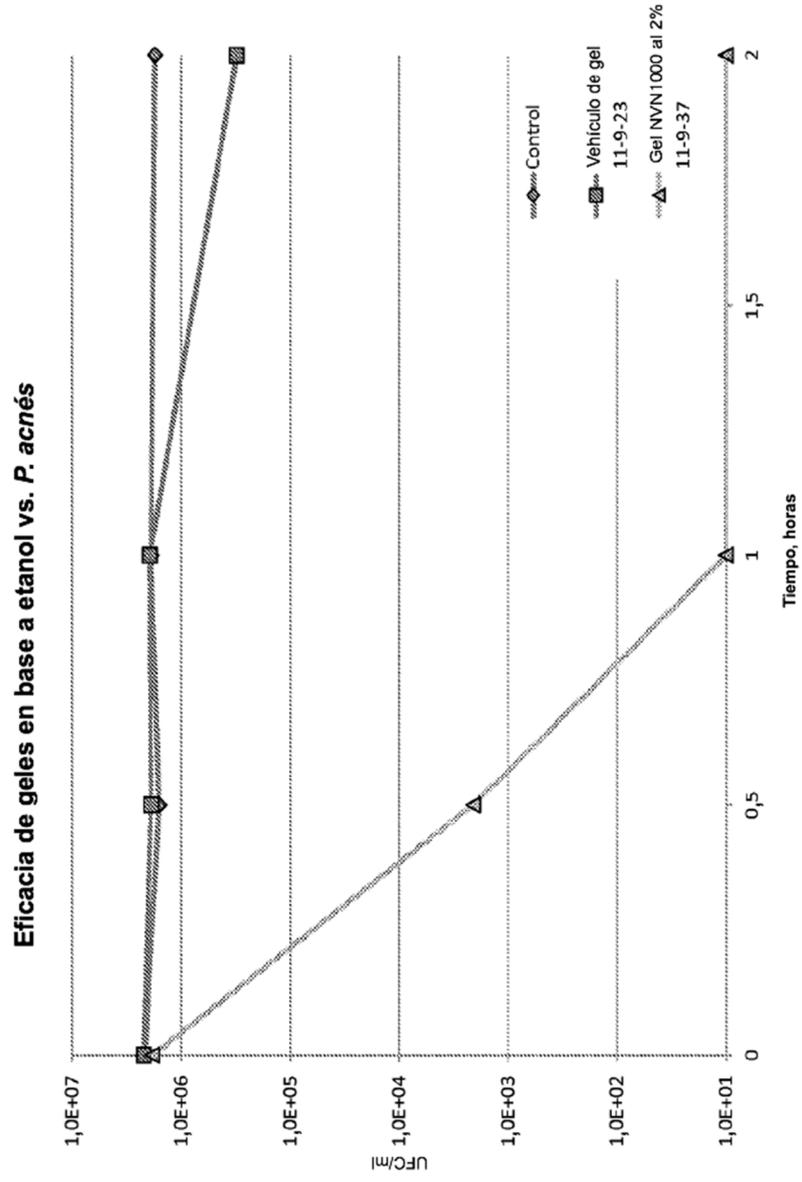


FIGURA 5

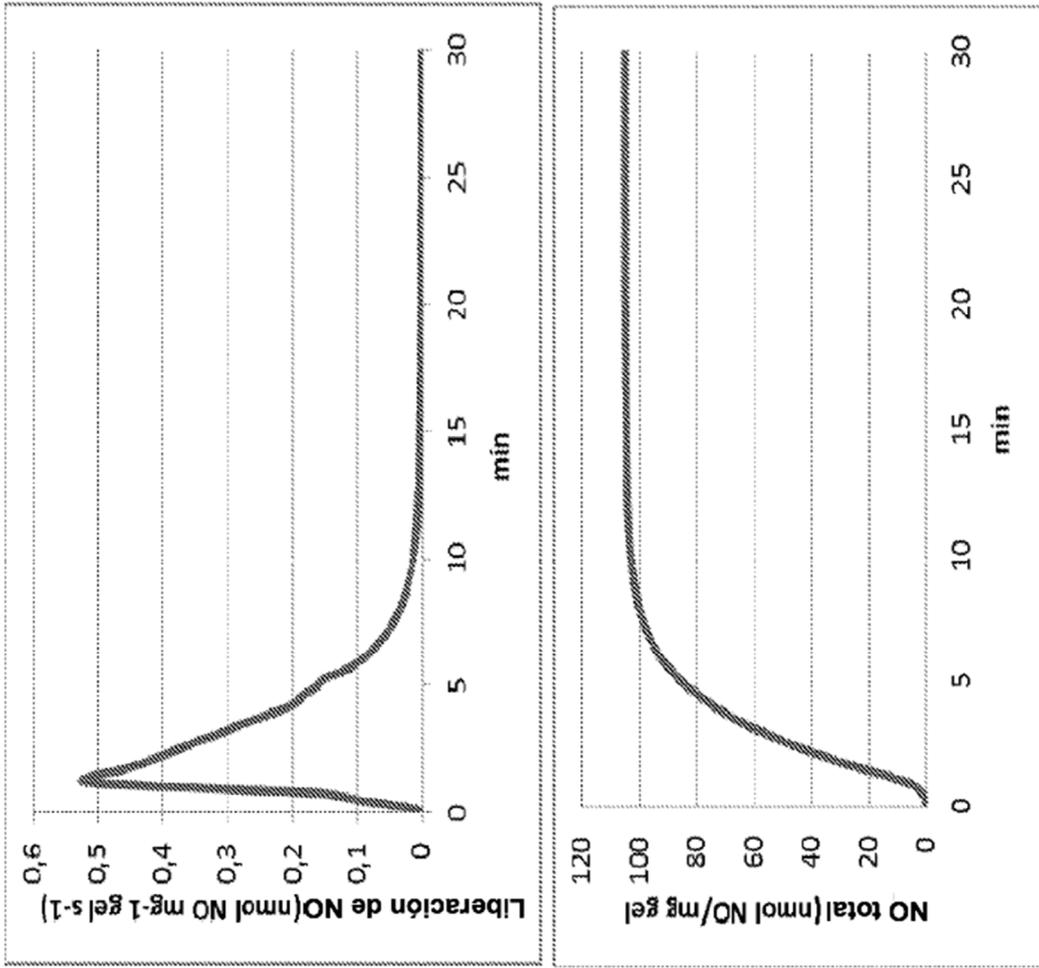


FIGURA 6

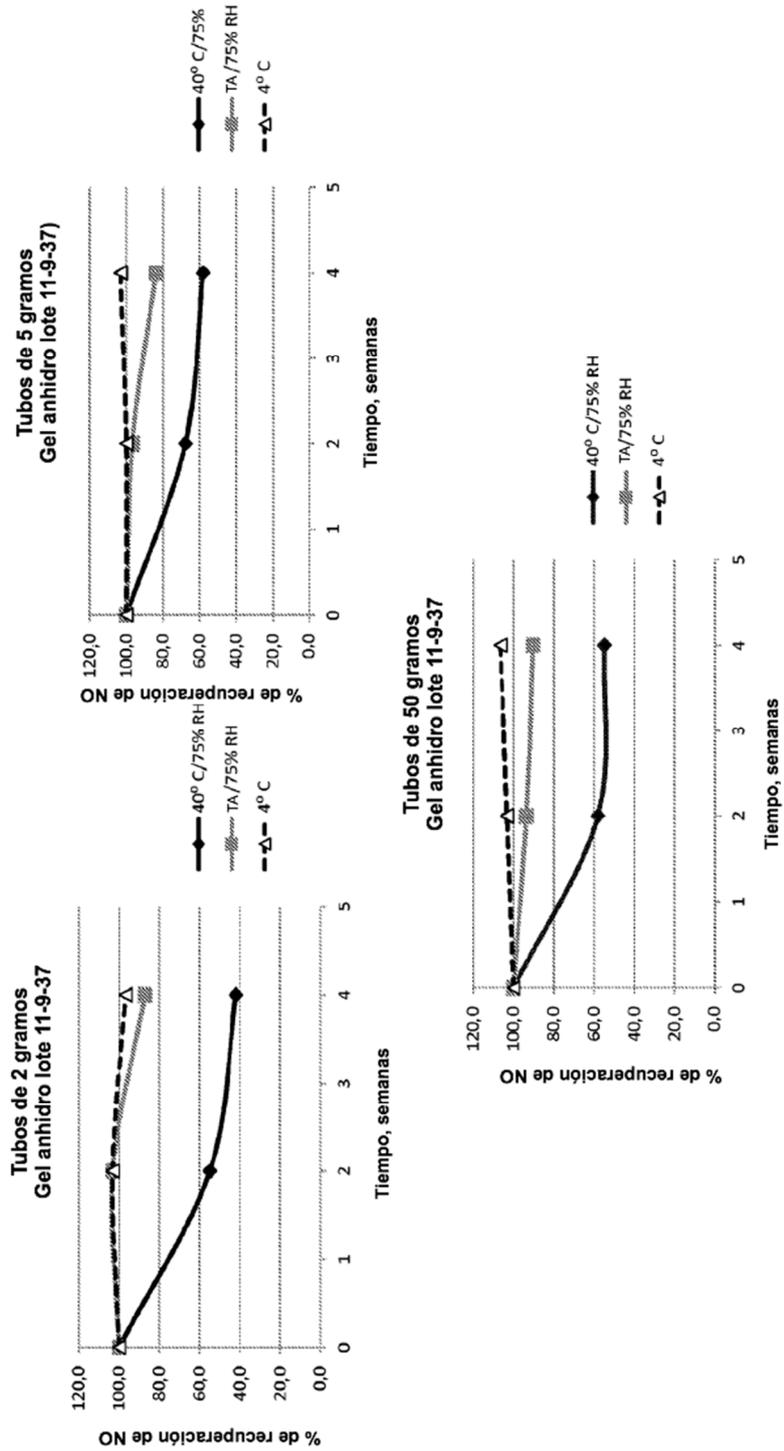


FIGURA 7

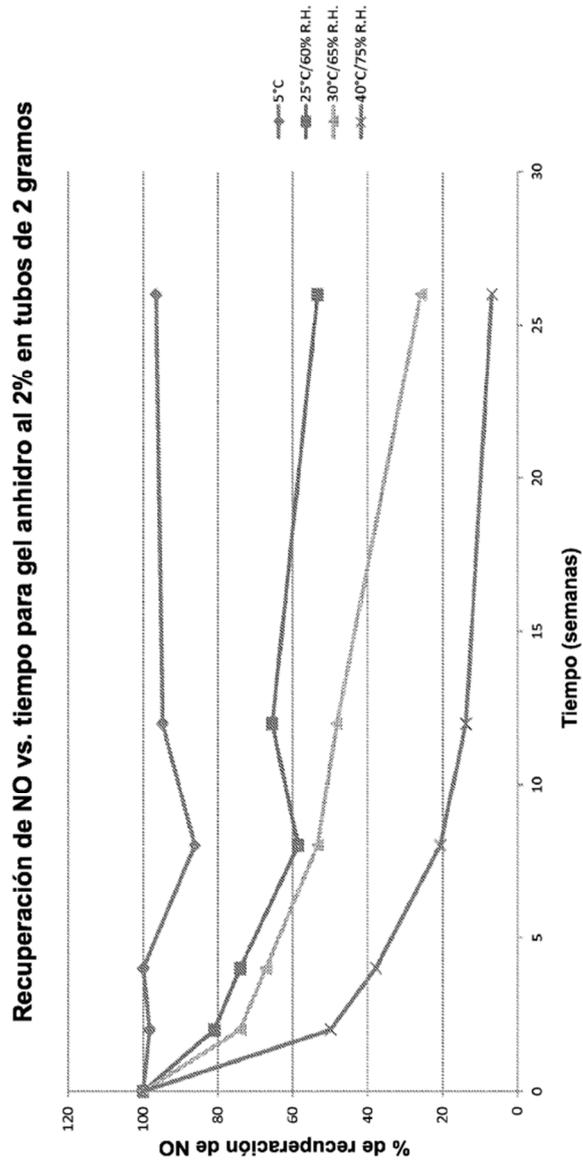


Figura 8