



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 969 933**

⑫ Int. Cl.:

<b>A61K 9/107</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/44</b>	(2007.01)	<b>A61P 5/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)	<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 23/02</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/616</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/167</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)		

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2013 PCT/US2013/077985**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14106048**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2013 E 13869707 (3)**

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 2938324**

④ Título: **Formulaciones farmacéuticas tópicas líquidas en nanoemulsión**

⑩ Prioridad:

**31.12.2012 US 201261748036 P  
30.01.2013 US 201361758726 P**

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.05.2024**

⑦ Titular/es:

**JRX BIOTECHNOLOGY, INC. (100.0%)  
8502 E Chapman Ave., No. 648  
Orange, CA 92869, US**

⑦ Inventor/es:

**JORDAN, FREDERICK, L. y  
JORDAN, CHRIS**

⑦ Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 969 933 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

Formulaciones farmacéuticas tópicas líquidas en nanoemulsión

5 Campo de la invención

Los aspectos de la presente invención se refieren a preparaciones que son útiles para el suministro de un principio activo. Algunas realizaciones de estas preparaciones incluyen composiciones transdérmicas y/o dérmicas, que están formuladas con un principio activo, incluyendo, por ejemplo, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno, acetaminofén, o un polipéptido o proteína, tal como insulina, en donde el principio activo se estabiliza y más del 90 % de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula que es inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, o menor, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS).

15 Antecedentes de la invención

Es una práctica común hoy en día que las personas usen un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (en lo sucesivo, un "AINE") o acetaminofén para aliviar el dolor y/o reducir la inflamación. Los AINE también son medicamentos recetados comúnmente para tratar condiciones médicas que incluyen dolor agudo, dolor crónico, artritis y fiebre. Hoy en día, las 20 personas están muy familiarizadas con los AINE sin receta médica, tales como la aspirina y el ibuprofeno, así como el acetaminofén. Muchas personas hoy en día también sufren de diabetes y dependen de la terapia de insulina para combatir esta enfermedad.

25 Los AINE son una clase de medicamentos que proporcionan efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Mientras que los AINE tienen propiedades antiinflamatorias similares a los esteroides, son únicos en que no son narcóticos y carecen de muchos de los efectos secundarios sustanciales del uso sistémico de esteroides. Los AINE típicos incluyen, pero no se limitan a, ácido salicílico, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, ácido salicílico y ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, indometacina, etodolaco, diclofenaco sódico, diclofenaco epolamina, ketorolaco, meloxicam, piroxicam y nabumetona, 30 todos los cuales están disponibles en la mayoría de los países. El acetaminofén es un analgésico y reductor de la fiebre, pero no es reconocido por sus propiedades antiinflamatorias y, por lo tanto, no se considera un AINE.

Un AINE típico y muy popular es el ácido acetilsalicílico, es decir, la aspirina, un antiinflamatorio bien conocido. Desde 1915, la aspirina se ha utilizado eficazmente en las comunidades médicas y científicas para tratar el dolor. A pesar de su eficacia, la aspirina y otros AINE no están exentos de deficiencias. Los AINE tomados por vía oral pueden causar un mayor 35 riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso sistémico. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden estar en mayor riesgo. Tomar AINE orales, incluyendo aspirina, también puede aumentar el riesgo de eventos adversos gastrointestinales graves, incluyendo sangrado, ulceración y perforación del estómago o intestinos, que pueden ser fatales. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento 40 durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir eventos gastrointestinales graves.

En vista de estos problemas, se desea una terapia tópica de AINE y/o acetaminofén, especialmente si los beneficios clínicos de la terapia oral de AINE y/o acetaminofén pueden lograrse sin los efectos secundarios comúnmente asociados 45 con la terapia sistémica de AINE y/o acetaminofén, por ejemplo, por la ingestión de comprimidos orales. Sin embargo, existen muchos obstáculos para lograr una formulación tópica útil que contenga un AINE y/o acetaminofén, incluyendo la seguridad, estabilidad del principio activo con el tiempo y eficacia.

50 Un aspecto importante de cualquier analgésico tópico a base de AINE y/o acetaminofén es la capacidad de permear las capas necesarias del tegumento (piel) para aliviar el dolor. En consecuencia, una formulación tópica eficaz del AINE y/o del acetaminofén debe ser en forma de un líquido que suspenda o disuelva el principio activo, y facilite el transporte a través del tegumento para proporcionar un alivio eficaz. Las formulaciones tópicas analgésicas en forma de líquido se han introducido en el pasado, pero tales analgésicos tópicos tradicionalmente han carecido de la capacidad de mantener el principio activo en una suspensión dentro del líquido de la formulación tópica analgésica.

55 Además, las formulaciones tópicas analgésicas pueden tener un retraso significativo entre la aplicación en la piel y la reducción del dolor/inflamación. Puede haber varias razones para este retraso. Por ejemplo, las formulaciones tópicas analgésicas pueden no permear rápida o eficazmente la piel. Como consecuencia, puede tardar más tiempo, si es que lo hace, en que un usuario experimente algún alivio del dolor debido a la lenta penetración del principio activo de la penetración de sólo una dosis insignificante de principio activo.

Además, las formulaciones actuales de analgésicos tópicos que contienen AINE y/o acetaminofén no han estabilizado adecuadamente el principio activo en el líquido. Es decir, las formulaciones tópicas actuales que contienen AINE y/o acetaminofén para el dolor generalmente tienen una vida útil corta, ya que el principio activo se degrada, por ejemplo, por hidrólisis, glicólisis y/o transesterificación. La industria ha tratado de minimizar los efectos de los problemas anteriores y 60 mantener un AINE tópico estable, por ejemplo, véanse las patentes de EE. UU. Núms. 5.318.960; 6.416.722; y 6.759.056.

Del mismo modo, los investigadores han tratado durante mucho tiempo de estabilizar y administrar dérmicamente y/o transdérmicamente cantidades terapéuticamente eficaces de proteínas, incluida la insulina, por ejemplo, véase la publicación de solicitud de patente de EE. UU. Núm. 2006/0046962. publicación de solicitud de patente de EE. UU. Núm. 2011/0159104 que se refiere a microemulsiones biocompatibles a base de miel que, además, pueden incluir principios activos solubles en agua y también liposolubles en forma estable. Los nutrientes biodisponibles unidos en dicha miel pueden ser introducidos por aplicación tópica en la piel o por vía oral, nasal o percutánea en el cuerpo, en donde desarrollan sus efectos positivos. Aunque en el pasado se han intentado diversos enfoques, se manifiesta la necesidad de formulaciones que estabilicen los principios activos, tales como los AINE, el acetaminofén y las proteínas, tal como insulina, para suministrar transdérmicamente y/o dérmicamente cantidades terapéuticas eficaces de estos principios activos.

#### Breve descripción de la invención

Los aspectos de la presente invención se refieren al descubrimiento de composiciones y métodos que reducen el tamaño de las partículas de los principios activos, incluidos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el acetaminofén y/o los polipéptidos o proteínas, tal como insulina y, por lo tanto, estabilizan estos principios activos en una emulsión (nano-emulsión), que, a su vez, mejore el suministro de los principios activos y/o prolongue el periodo de validez de estos productos. Por ejemplo, cuando las formulaciones transdérmicas y/o dérmicas se preparan como se describe en la presente, se encontró que el tamaño de partícula del principio activo (por ejemplo, AINE, tal como aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, y acetaminofén, así como los polipéptidos o proteínas, tales como insulina) se redujo (por ejemplo, después de la formulación como se describe en la presente, más del 90 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, o 4 nanómetros, o menor, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS), preferiblemente utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen). En consecuencia, cuando se preparan las formulaciones transdérmicas y/o dérmicas, como se describe en la presente, se contempla que más del 90 % de las partículas del principio activo en el líquido transdérmico y/o dérmico, por ejemplo, AINE, tal como aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y/o acetaminofén, y/o los polipéptidos o proteínas, tal como insulina, se reducen a un tamaño promedio de partículas inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, o menor, según lo determinado por DLS, preferiblemente utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen.

Se contempla que el tamaño reducido de las partículas del principio activo aumenta la estabilidad del principio activo dentro de la composición (por ejemplo, una preparación transdérmica y/o dérmica). Se contempla que las formulaciones preparadas por un método alternativo, en donde se permite que el agua entre en contacto con el principio activo antes de mezclar el principio activo con un alcohol o aceite etoxilado o ambos tendrán un tamaño de partícula considerablemente mayor del principio activo, con mayor heterogeneidad en el tamaño de las partículas y el principio activo en estas formulaciones será menos estable y tendrá un periodo de validez más corto que las formulaciones preparadas de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en la presente.

Se contempla que el tamaño reducido de las partículas y el aumento de la estabilidad del principio activo en las formulaciones transdérmicas y/o dérmicas descritas en la presente son el resultado de las cantidades particulares de los componentes en las formulaciones (por ejemplo, la cantidad de aceite etoxilado, tales como aceite de nuez de macadamia etoxilado que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 etoxilaciones por molécula en relación con la cantidad de agua, alcohol (por ejemplo, 100 % etanol), y cualquier ingrediente adicional, tal como fragancia), así como, el orden de la adición de los ingredientes activos a los componentes del líquido (por ejemplo, alcohol, aceite etoxilado y agua) durante la fase de mezclado. Por ejemplo, un proceso para preparar las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente se puede practicar mezclando un alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) y/o un aceite etoxilado (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia que ha sido etoxilado a 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 etoxilaciones por molécula) con un principio activo (por ejemplo, un AINE, tal como aspirina, acetaminofén, o una proteína, tal como insulina) y posteriormente añadir agua. Mediante este enfoque, en particular añadiendo el agua después de que el principio activo se haya mezclado con el alcohol y/o aceite etoxilado, se cree que el principio activo reduce su tamaño de partículas y el principio activo está protegido de fuerzas desestabilizadoras, tal como la hidrólisis mediada por el agua en la formulación. Además de aumentar la estabilidad del principio activo, se contempla que el tamaño reducido de partículas del principio activo logrado por las metodologías descritas en la presente también permite que el principio activo permanezca en forma líquida durante largos períodos de tiempo, lo cual facilita y/o mejora el suministro transdérmico y/o dérmico del principio activo.

La tecnología del sistema de suministro de nanoemulsiones ha sido revisada en el pasado, véase, por ejemplo, "Edible nanoemulsions: fabrication, properties, and functional performance" (reseña) por David Julian McClements, Soft Matter, (2011) 7: 2297-2316. Las nanoemulsiones se caracterizan típicamente por una tensión interfacial extremadamente baja. En consecuencia, el sistema no sólo se forma con un mínimo cizallamiento, sino que también se propaga muy fácilmente después de la aplicación a la superficie de la piel o el tejido (por ejemplo, cuando se aplica tópicamente o cuando se introduce internamente por inyección o consumo oral). En el contexto de una composición transdérmica y/o dérmica, esta propiedad permite que la formulación se extienda inmediatamente a través de la superficie de la piel, penetrando todas las aberturas macroscópicas en la dermis (por ejemplo, poros y folículos pilosos) mucho antes de la transferencia de un principio activo. La baja tensión interfacial también se puede explotar en combinación con las metodologías de

microabrasión e inyección o administración oral.

Como se usan en la presente, los términos "formulación", "preparación" o "composición", pueden usarse indistintamente, dependiendo del contexto. Algunas formulaciones descritas en la presente pueden además comprender uno o más agentes que aumentan la viscosidad. Los agentes que aumentan la viscosidad preferidos incluyen, pero no se limitan a, un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464) e hidroxietilmethylcelulosa. Es decir, algunas realizaciones incluyen un agente que aumenta la viscosidad, tal como un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464) e hidroxietilmethylcelulosa.

En consecuencia, las preparaciones descritas en la presente (por ejemplo, una composición transdérmica y/o dérmica) pueden ser un líquido, un coloide, un hidrogel, una loción, una crema, un enjuague, un suero, una pasta o un fluido.

Aspectos de la invención descritos en la presente se refieren a una composición (por ejemplo, un líquido) para la administración de fármacos, en donde dicha composición puede aplicarse tópicamente (por ejemplo, a la piel, cuero cabelludo, membranas nasales, mucosa oral, vaginal o anal) y, en donde dicha composición está formada por una nanoemulsión que comprende un principio activo, tal como un AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno), acetaminofén, o una proteína, tal como insulina, etanol, un aceite de nuez de macadamia etoxilado (por ejemplo, superior o igual a, o cualquier número entre 2 %, 4 %, 8 %, 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, o 25 % de un aceite de nuez de macadamia etoxilado que tenga 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 etoxilaciones por molécula, tal como el aceite de nuez de macadamia etoxilado con 16 etoxilaciones por molécula, en peso o volumen), y agua, en donde, en promedio, más del 90 % de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, determinado por dispersión de luz dinámica (DLS), en algunas realizaciones, preferiblemente utilizando un método de cálculo de distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen.

Claramente, las metodologías para la formulación de las preparaciones transdérmicas y/o dérmicas proporcionadas en la presente implican la adición o solubilización del material o principio activo suministrado, tal como un AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno), acetaminofén, o una proteína (por ejemplo, insulina) al etanol y/o un aceite de nuez de macadamia etoxilado. Se cree que el principio activo se incorpora a la fase lamelar (película) de la nanoemulsión junto con el alcohol y/o el aceite etoxilado, que se crea cuando la adición del principio activo se hace al alcohol y/o el aceite etoxilado antes de entrar en contacto con el agua.

Dado que el principio activo se limita a una región de la nanoemulsión, que no favorece la hidrólisis ni permite el contacto con enzimas, proteasas, hidrolasas y otros componentes degradantes del cuerpo, por ejemplo, la vía digestiva, el principio activo está protegido, estabilizado, y el periodo de validez del principio activo se amplía. Debido a que los tensoactivos primarios utilizados en las formulaciones descritas en la presente se eligen de tal manera que la porción hidrofóbica de los tensoactivos (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia etoxilado) coincide con la composición lipídica de las membranas celulares del órgano objetivo, la fase lamelar de la nanoemulsión que contiene el principio activo se incorpora fácilmente en la membrana celular objetivo.

En consecuencia, algunas realizaciones incluyen una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, un líquido) que comprende un aceite de nuez de macadamia etoxilado, etanol, agua; y un principio activo, en donde más del 90 % de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula que es inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. En algunas realizaciones, el principio activo es un AINE, acetaminofén o una proteína o polipéptido, tal como insulina. En algunas de estas realizaciones, el aceite de nuez de macadamia etoxilado en el líquido transdérmico está presente en 2 %-25 % en peso total o volumen total del líquido transdérmico, tal como 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % o 25 %. En algunas de estas realizaciones, el aceite etoxilado es un aceite de nuez de macadamia etoxilado que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 etoxilaciones por molécula. En algunas de estas realizaciones, el etanol en el líquido transdérmico está presente en 1 %-70 %, por ejemplo 30 %-70 %, tal como 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, o 70 %, en peso total o volumen total del líquido transdérmico.

Las realizaciones adicionales se refieren a un método de preparar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, un líquido) que comprende los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con etanol; (b) añadir un aceite de macadamia etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 %, tal como 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, o 25 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido), a la mezcla de (a); y (c) luego añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica (por ejemplo, líquido) a su volumen final. Aunque no de acuerdo con la invención, estos métodos comprenden además la evaluación de la homogeneidad del tamaño de partícula del principio activo en la composición transdérmica y/o dérmica resultante (por ejemplo, líquido). Algunos de estos métodos incluyen además la evaluación del tamaño de partícula del principio activo

- en la composición transdérmica resultante (por ejemplo, líquido). Algunos de estos métodos incluyen además la evaluación de la estabilidad, solubilidad o biodisponibilidad del principio activo en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Algunos de estos métodos incluyen además filtrar la composición transdérmica (por ejemplo, líquido) para aislar una fracción que comprende más del 90 % de las partículas del principio activo con un tamaño de partícula inferior o igual a, o cualquier número entre 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. En algunos de estos métodos, el principio activo es un AINE, acetaminofén o una proteína, tal como insulina.
- 5 10 Aunque no de acuerdo con la invención, se describen métodos para reducir el tamaño de partícula de un principio activo que comprenden los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con un alcohol, que esté presente en una concentración final del 1 % al 70 %, por ejemplo, del 30 % al 70 %, tal como 30 %-70 %, tal como 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, o 70 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido); (b) añadir un aceite etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 %, tal como 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, o 25 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido), a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica (por ejemplo, líquido) a su volumen final; y (d) analizar el tamaño de partícula del principio activo después de los pasos (a) a (c).
- 15 20 Aunque no de acuerdo con la invención, se describen métodos de estabilización de un principio activo en una composición (por ejemplo, líquido) que comprenden los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con un alcohol, que esté presente en una concentración final del 1 % al 70 %, por ejemplo, del 30 % al 70 %, tal como 30 %-70 %, tal como 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, o 70 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido); (b) añadir un aceite etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 %, tal como 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, o 25 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido), a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica (por ejemplo, líquido) a su volumen final; y (d) analizar la estabilidad del principio activo después de los pasos (a) a (c).
- 25 30 Aunque no de acuerdo con la invención, se describen métodos para mejorar la solubilidad de un principio activo en una composición (por ejemplo, líquido) que comprenden los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con un alcohol, que esté presente en una concentración final del 1 % al 70 %, por ejemplo, del 30 % al 70 %, tal como 30 %-70 %, tal como 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, o 70 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido); (b) añadir un aceite etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 %, tal como 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, o 25 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido), a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica (por ejemplo, líquido) a su volumen final; y (d) analizar la solubilidad del principio activo después de los pasos (a) a (c).
- 35 40 Aunque no de acuerdo con la invención, se describen métodos para mejorar la biodisponibilidad de un principio activo en una composición (por ejemplo, líquido) que comprenden los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con un alcohol, que esté presente en una concentración final del 1 % al 70 %, por ejemplo, del 30 % al 70 %, tal como 30 %-70 %, tal como 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, o 70 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido); (b) añadir un aceite etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 %, tal como 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, o 25 %, en peso total o volumen total de la composición transdérmica (por ejemplo, líquido), a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica (por ejemplo, líquido) a su volumen final; y (d) analizar la biodisponibilidad del principio activo después de los pasos (a) a (c).
- 45 50 Las realizaciones adicionales se refieren a métodos para reducir el dolor, la fiebre y/o la inflamación en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una o más de las composiciones transdérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas anteriormente.
- 55 60 Las realizaciones adicionales incluyen una composición transdérmica o dérmica que comprende un aceite de nuez de macadamia etoxilado, por ejemplo, glicéridos de macadamia PEG-16; etanol, y un principio activo, el 90 % de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula que es inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS), utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen). Opcionalmente, estas realizaciones pueden incluir agua y/o un agente que aumenta la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (E464) e hidroxietilmetylcelulosa.
- 65 65 Estas realizaciones se pueden preparar mezclando en el siguiente orden: mezclando una cantidad de un principio activo con etanol y añadiendo una cantidad de aceite de nuez de macadamia etoxilado, tales como glicéridos de macadamia

PEG-16 a la mezcla de alcohol/principio activo. Opcionalmente, se puede añadir agua y/o un agente que aumenta la viscosidad después de la adición del aceite de nuez de macadamia etoxilado.

Breve descripción de las figuras

- 5 Figura 1A. Ángulo de contacto para el agua usando la placa de cuarzo como sustrato.  
 Figura 1B. Ángulo de contacto para "aspirina líquida" DermX® Direct usando la placa de cuarzo como sustrato.  
 Figura 2A. Fotomicrografía de la propagación del agua usando la placa de cuarzo como sustrato. Cada división de cuadrícula equivale a 2 mm.  
 10 Figura 2B. Fotomicrografía de "aspirina líquida" DermX® Direct que se extiende usando la placa de cuarzo como sustrato. Cada división de cuadrícula equivale a 2 mm.  
 Figura 3A: Imagen óptica del polvo seco de acetaminofén (aumento 400X).  
 Figura 3B: Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de acetaminofén.  
 Figura 3C: Distribución del tamaño de partícula de "acetaminofén líquido".  
 15 Figura 3D: Distribución del tamaño de partícula del sistema de portadores DermX® Megaspheres™ ("placebo").  
 Figura 3E: Comparación de espectros Raman  
 Figura 4A: Imagen óptica del polvo seco de ibuprofeno (aumento 400X).  
 Figura 4B: Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de ibuprofeno.  
 Figura 4C: Distribución del tamaño de partícula de "ibuprofeno líquido".  
 20 Figura 4D: Comparación de espectros Raman  
 Figura 5A: Distribución del tamaño de las partículas de la disolución de insulina.  
 Figura 5B: Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de insulina.  
 Figura 5C: Distribución del tamaño de partícula de "ibuprofeno líquido".  
 Figura 6A: Imagen óptica del polvo seco de ketoprofeno (aumento 400X).  
 25 Figura 6B: Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de ketoprofeno.  
 Figura 6C: Distribución del tamaño de partícula de "ketoprofeno líquido".  
 Figura 6D: Comparación de espectros Raman  
 Figura 7A: Imagen óptica del polvo seco de naproxeno (aumento 400X).  
 Figura 7B: Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de naproxeno.  
 30 Figura 7C: Distribución del tamaño de partícula de "naproxeno líquido".  
 Figura 7D: Comparación de espectros Raman  
 Figura 8A: Aspirina seca a un aumento de 100x.  
 Figura 8B: Fórmula 1 en aumento de 100X.  
 Figura 8C: Fórmula 1C a un aumento de 100X.  
 35 Figura 8D: Fórmula 2 en aumento de 100X.  
 Figura 8E: Fórmula 3 en aumento de 100X.  
 Figura 8F: Suspensión de aspirina seca a un aumento de 400x.  
 Figura 8G: Resultado de difracción láser para aspirina seca al 2,2% en agua.

40 Descripción detallada de la invención

Se han desarrollado composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) que estabilizan y/o reducen el tamaño de las partículas de los principios activos en la formulación, tales como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), acetaminofén y/o proteínas o polipéptidos, tal como insulina. En la presente se proporciona evidencia de que las formulaciones transdérmicas y/o dérmicas que comprenden AINE, acetaminofén y/o proteínas, tal como insulina, en donde más del 90 % de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS), utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. En la presente también se proporciona evidencia de que estas formulaciones transdérmicas y/o dérmicas estabilizan los principios activos en líquido durante períodos prolongados de tiempo. El tamaño reducido de las partículas del AINE, acetaminofén y/o insulina y la estabilidad en líquido que ofrece la formulación descrita en la presente, se contempla para mejorar el suministro transdérmico y/o dérmico del principio activo, así como mejorar el periodo de validez del producto.

55 Los aspectos de la invención incluyen una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que comprende etanol, un AINE (por ejemplo, aspirina), acetaminofén, y/o una proteína (por ejemplo, insulina) agua, aproximadamente 4 % -25 % en peso o volumen de un aceite de nuez de macadamia etoxilado que contiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 etoxilaciones por molécula (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia etoxilado que tiene 16 etoxilaciones por molécula), en donde más del 90 % de las partículas de AINE, acetaminofén y/o insulina en la composición (por ejemplo, líquido) tienen un tamaño de partícula inferior o igual a 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS), utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen.

60 El etanol puede usarse en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) preparada como se describe en la presente. Aunque no de acuerdo con la invención, la cantidad de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) en las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas descritas en la presente es superior o igual a, o cualquier número entre 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %,

48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, o 60 % del volumen o peso total del líquido transdérmico y/o dérmico. La cantidad de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) en la composición transdérmica y/o dérmica antes mencionada (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 48 %, 49 %, 50 %, 51 % o 52 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). La cantidad de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) en la composición transdérmica y/o dérmica antes mencionada (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 49 %, 50 %, o 51 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). La cantidad de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es el 50 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido).

5 Se pueden utilizar diversos principios activos en una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente. Las composiciones descritas se pueden organizar de acuerdo con su capacidad para suministrar un principio activo de bajo o alto peso molecular. Las moléculas de bajo peso molecular (por ejemplo, una molécula con un peso molecular inferior a 6.000 Dalton) pueden ser suministradas efectivamente usando una realización 10 de la invención y moléculas de alto peso molecular (por ejemplo, una molécula con un peso molecular igual o superior a 6.000 Dalton) puede ser suministrada efectivamente usando una realización de la invención. Deseablemente, una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente comprende un principio activo que tiene un peso molecular de 50 Dalton a menos de 6.000 Dalton. Una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente comprende un principio activo que tiene un peso molecular de 50 Dalton a 15 20.000.000 Dalton o menos. Es decir, una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente comprende un principio activo que tiene un peso molecular inferior o igual a o cualquier número entre 50, 100, 200, 500, 1.000, 1.500, 2.000, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 5.500, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 11.000, 12.000, 13.000, 14.000, 15.000, 16.000, 17.000, 18.000, 19.000, 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000, 29.000, 30.000, 31.000, 32.000, 33.000, 34.000, 35.000, 36.000, 37.000, 38.000, 39.000, 40.000, 41.000, 42.000, 43.000, 44.000, 45.000, 46.000, 47.000, 48.000, 49.000, 50.000, 51.000, 52.000, 53.000, 54.000, 55.000, 56.000, 25 57.000, 58.000, 59.000, 60.000, 61.000, 62.000, 63.000, 64.000, 65.000, 66.000, 67.000, 68.000, 69.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000, 100.000, 125.000, 150.000, 175.000, 200.000, 225.000, 250.000, 275.000, 300.000, 350.000, 400.000, 450.000, 500.000, 600.000, 700.000, 800.000, 900.000, 1.000.000, 1.500.000, 1.750.000, y 2.000.000 Dalton. 30 En términos de principios activos de bajo peso molecular, se pueden proporcionar diversos AINE en una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente. En algunas realizaciones, uno o más de los siguientes AINE se incluyen en la composición transdérmica (por ejemplo, líquido): Ibuprofeno (ácido 2-(isobutilfenil)-propiónico); aspirina (ácido acetilsalicílico); naproxeno (ácido 2-naftalenacético, 6-metoxi-9-metil-, sal sódica, (-)); ketoprofeno (2-(3-benzoilfenil)-ácido propiónico; tolmetina sódica (1-metil-5-(4-metilbenzoilo)-1H-pirrol-2-acetato de sodio dihidrato). Preferiblemente, una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) preparada como se describe en la presente comprende uno o más de los siguientes AINE: Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno o aspirina. En algunas realizaciones, la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) preparada como se describe en la presente comprende uno o más de ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno o aspirina. 40 En algunas realizaciones, cuando el principio activo es un reactivo seco, por ejemplo, es deseable que, la cantidad de principio activo (por ejemplo, un principio activo de bajo peso molecular, tal como un AINE o acetaminofén) en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) sea superior o igual a, o cualquier número entre 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,8 %, 6,0 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,8 %, 7,0 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,8 %, 8,0 % 8,25 %, 8,5 %, 8,8 %, 9,0 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,8 %, 10,0 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,8 %, 11,0 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,8 %, o 12,0 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Preferiblemente, la cantidad de principio activo (por ejemplo, un AINE o acetaminofén) en la formulación 45 transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,8 %, 6,0 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,8 %, 7,0 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,8 %, 8,0 % 8,25 %, 8,5 %, 8,8 %, 9,0 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,8 %, 10,0 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,8 %, 11,0 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,8 %, o 12,0 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Más preferiblemente, la cantidad de principio activo (por ejemplo, un AINE o acetaminofén) en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,8 %, 6,0 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,8 %, 7,0 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,8 %, 8,0 % 8,25 %, 8,5 %, 8,8 %, 9,0 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,8 %, 10,0 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,8 %, 11,0 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,8 %, o 12,0 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Más preferiblemente, la cantidad de principio activo (por ejemplo, un AINE o acetaminofén) en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,8 %, 6,0 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,8 %, 7,0 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,8 %, 8,0 % 8,25 %, 8,5 %, 8,8 %, 9,0 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,8 %, 10,0 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,8 %, 11,0 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,8 %, o 12,0 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). 50 55 60 65

- volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). En algunas realizaciones preferidas, la cantidad de principio activo (por ejemplo, un AINE o acetaminofén) en la formulación transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, o 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,8 %, 6,0 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,8 %, 7,0 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,8 %, 8,0 %, 8,25 %, 8,5 %, 8,8 %, 9,0 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,8 %, 10,0 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,8 %, 11,0 %, 11,25 %, 11,5 %, 11,8 %, o 12,0 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido).
- 10 Un gran número de polipéptidos y/o proteínas también se pueden incorporar en una o más de las formulaciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquido) de la composición descrita en la presente. Aunque no de acuerdo con la invención, los colágenos y las elastinas existen en muchas formas y se pueden aislar de varias fuentes. Además, varias formas de colágeno se pueden obtener comercialmente (por ejemplo, Sederma, Nueva Jersey). Muchos colágenos y elastinas de bajo peso molecular se pueden producir, por ejemplo, por hidrólisis o digestión de proteasas. Varias 15 composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente comprenden colágenos y/o elastinas con pesos moleculares inferiores o iguales a 6.000 Dalton (por ejemplo, alcanzables por digestión enzimática limitada o hidrólisis). Además, existen varios colágenos y elastinas de mayor peso molecular. Algunos se aíslan de fuentes animales o vegetales y otros se sintetizan o producen mediante técnicas comunes en biología molecular. Varias 20 composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente comprenden colágenos y/o elastinas que tienen pesos moleculares superiores o iguales a 1.000 Dalton a superiores a 2.000.000 Dalton. Es decir, las realizaciones de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente comprenden colágenos y/o elastinas que tienen pesos moleculares superiores o iguales a, o cualquier número entre 1.000, 1.500, 2.000, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 5.500, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 11.000, 12.000, 13.000, 14.000, 15.000, 16.000, 17.000, 18.000, 19.000, 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000, 29.000, 30.000, 31.000, 32.000, 33.000, 34.000, 35.000, 36.000, 37.000, 38.000, 39.000, 40.000, 41.000, 42.000, 43.000, 44.000, 45.000, 46.000, 47.000, 48.000, 49.000, 50.000, 51.000, 52.000, 53.000, 54.000, 55.000, 56.000, 57.000, 58.000, 59.000, 60.000, 61.000, 62.000, 63.000, 64.000, 65.000, 66.000, 67.000, 68.000, 69.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000, 100.000, 125.000, 150.000, 175.000, 200.000, 225.000, 250.000, 275.000, 300.000, 350.000, 400.000, 450.000, 500.000, 600.000, 700.000, 800.000, 900.000, 1.000.000, 1.500.000, 1.750.000, y 2.000.000 Dalton.
- 30 Diversas insulinas también se pueden proporcionar en una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) proporcionadas en la presente, incluyendo, pero sin limitarse a, insulina humana, insulina recombinante, insulina porcina, insulina bovina, y/o insulina modificada (por ejemplo, hexil-insulina monoconjugada 2 (HIM2)). La cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) preparada como se describe en la presente también puede variar ampliamente dependiendo del paciente que está siendo tratado y la cantidad deseada de insulina que se va a suministrar al paciente. Deseablemente, la cantidad de insulina en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119 o 120 unidades de insulina por mililitro de composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Preferiblemente, la cantidad de insulina en la formulación transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104 o 105 unidades de insulina por ml de composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Más preferiblemente, la cantidad de insulina en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es superior o igual a, o cualquier número entre 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101 o 102 unidades de insulina por ml de composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). En 35 algunas realizaciones preferidas, la cantidad de insulina en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es de 100 unidades de insulina por ml de composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido).
- 40 Expresado de manera diferente, la cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente puede ser superior o igual a, o cualquier número entre 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %, 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, o 2,0 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Preferiblemente, la cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente puede ser superior o igual a, o cualquier número entre 0,1 %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %, 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, o 2,0 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Más preferiblemente, la cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente puede ser superior o igual a, o cualquier número entre 0,15 %, 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, o 0,3 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). En 45 algunas realizaciones preferidas, la cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es el 0,2 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido).
- 50 Dicho de otra manera, la cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente se ajusta de acuerdo con el peso del paciente y/o las necesidades de tratamiento. Por ejemplo, la cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) puede ser una cantidad que proporciona a un paciente una cantidad de insulina en uno, dos, tres, o más aplicaciones que sean superiores o iguales a, o cualquier 55 cantidad de insulina en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que sea menor que el 0,2 % del volumen o peso total de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido).
- 60

número entre 0,5 g, 0,6 g, 0,7 g, 0,8 g, 0,9 g, 1,0 g, 1,1 g, 1,2 g, o 1,3 g de insulina por kg de peso corporal del paciente al día.

5 Aunque no de acuerdo con la invención, utilizando las formulaciones antes mencionadas como principios rectores, se pueden proporcionar proteínas adicionales en una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) que se proporcionan en la presente. Es decir, por ejemplo, los polipéptidos y/o proteínas que pueden incluirse en una o más de las composiciones transdérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente incluyen: vasopresina, análogos del polipéptido vasopresina, desmopresina, glucagón, corticotropina (ACTH), gonadotropina, calcitonina, péptido C de insulina, hormona paratiroidea (PTH), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), hormona del crecimiento (HG), hormona del crecimiento humano (hGH), hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), oxitocina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), somatostatina o análogos del polipéptido somatostatina, agonista de la gonadotropina o análogos del polipéptido agonista de la gonadotropina, péptido natriurético auricular humano (ANP), hormona liberadora de tiroxina humana (TRH), hormona foliculoestimulante (FSH), prolactina, factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) somatomedina-C(SM-C), calcitonina, leptina y el péptido corto OB-3 derivado de la leptina, melatonina, GLP-1 o péptido similar al glucagón-1, GiP, neuropéptido adenilato ciclase hipofisario, gangliósido GM-1, factor de crecimiento nervioso (NGF), nafarelina, D-trip6)-LHRH, FGF, antagonistas del VEGF, leuprolida, interferón (por ejemplo, alfa, beta o gamma) heparina de bajo peso molecular, PYY, antagonistas de la LHRH, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), ghrelina, y antagonistas de la grelina.

10 20 Aunque no de acuerdo con la invención, utilizando las formulaciones antes mencionadas como principios rectores, se pueden proporcionar moléculas adicionales en una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) que se proporcionan en la presente. Es decir, por ejemplo, los ingredientes activos adicionales que pueden incluirse en una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente incluyen: hormonas sexuales, tales como, estradiol, dietilestilbestrol, estrógenos conjugados, estrona, noretindrona, medroxiprogesterona, progesterona, norgestrel, testosterona, metiltestosterona, fluoximesterona, o timosina beta-4; esteroides anabolizantes, tales como, androstenediol metandrostenediona, androstenediona metenolona, boldenona, metiltestosterona, clorotestosterona (4-clortestosterona) mibolerona, clostebol, metandriol, dehidroclormetiltestosterona nandrolona, dehidroepiandrosterona (DHEA) norandrostenediol, dihidrotestosterona (DHT) norandrostenediona, dromostanolona noretandrolona, drostanolona oxandrolona, epitrenbolona, oximesterona, etilestrenol oximetolona, fluoximesterona, estanolona, formebulona, estanozolol, testolactona gestrinona, mesterolona testosterona, metandienona, tetrahidrogestrinona (THG), o metandranona trembolona; agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como, corticosteroideos tales como hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona alfametil dexametasona, dexametasona-fosfato, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetonona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, dclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetónido de flucilarolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, fluocinonida, butilester de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednideno (fluprednildeno), flurandrenolona, halcionida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorosona, acetónido de fluradrenalona, medrisona, amc, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, clorprednisona, acetato de clorprednisona, clocortelona, clescinolona, dclorisona, difluprednato, flucoronida, 40 flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, triamcinolona, y combinaciones de los mismos; agentes antibióticos, tales como, cloranfenicol; penicilinas sintéticas y semisintéticas; betalactámicos; quinolonas; fluoroquinolonas; antibióticos macrólidos; antibióticos peptídicos; ciclosporinas; eritromicina; clindamicina; antibióticos de la familia de las lincomicinas; antibióticos de la familia de las tetraciclinas y antibióticos a base de azufre, tales como sulfonamidas. Los antibióticos ejemplares de la familia de la lincomicina incluyen lincomicina (6,8-dideoxi-6-[(1-metil-4-propil-2-pirrolidinil)-carbonil]amino]-1-ti-o-L-tre-alfa-D-galacto-octopiranósido), clindamicina, el derivado 7-deoxi, 7-cloro de lincomicina (es decir, 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[(1-metil-4-propil-2-pirrolidinil)carbonil]amino]-1-ti-o-L-tre-alfa-D-galacto-octopiranósido), y otros análogos y/o afines conocidos. Los antibióticos ejemplares de la familia de las tetraciclinas que pueden incluirse en una formulación descrita en la presente incluyen tetraciclina (4-(dimetilamino)1,4,4-alfa-5,5-alfa-,6,11,12 alfa-octahidro-3,- 6,12,12-alfa-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2nafracenocarboxamida)-clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, rolitetraciclina, metaciclina y doxiciclina, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Los antibióticos ejemplares a base de azufre, que pueden ser incluidos en una o más de las formulaciones descritas en la presente, incluyen sulfonamidas, sulfacetamida, sulfabenzamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfanetazina, sulfametozol, sulfametoxazol, y sales y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, tal como la sulfacetamida sódica. Los agentes antivirales para su uso con las formulaciones descritas en la presente incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa, tales como nevirapina, delavirdina, y efavirenz; inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (análogos nucleosídicos), como zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y emtricitabina; inhibidores de la proteasa, tales como amprenavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir; e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (NtARTI o NtRTI), tales como tenofovir y adefovir. Los agentes de bloqueo ultravioleta (UV) o los agentes de protección solar que pueden incorporarse a las formulaciones descritas en la presente incluyen: Agentes bloqueadores de UVB, tales como derivados del ácido salicílico, derivados del ácido cinámico, beta líquida, derivados del beta'-difenilacrilato, derivados del ácido p-aminobenzoico, alcanfor 4-metilbencilideno, ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico y derivados de 1,3,5-triazina; agentes bloqueadores de UVA, tales como derivados de dibenzoinmetano, derivados de benzofenona, derivados de silano o poliorganosiloxanos que contengan un grupo benzofenona, antranilatos, derivados siliconados de benzimidazolilbenzazoles N-sustituidos o de benzofurilbenzazoles, y

5 derivados de triazina; y combinaciones de los mismos. Los agentes antiarrugas para su uso con las formulaciones descritas en la presente incluyen retinol y derivados del ácido retinoico, tales como ácido 13-trans retinoico, ácido 13-cis retinoico y ésteres de retinilo; hidroxiácidos, tales como hidroxiácido, alfa hidroxiácido, beta hidroxiácido, poli hidroxiácido, ácido glicólico y ácido láctico; exfoliantes; Coenzima Q10, péptidos de cobre; kinetinas; ácido hialurónico y extractos de té; así como los ya mencionados colágenos y elastinas. Los agentes antipalúdicos para su uso con las formulaciones descritas en la presente incluyen quinina; quinimax; quinidina; cloroquina y derivados tales como fosfato de cloroquina e hidroxicloroquina; amodiaquina; pirimetamina; sulfadoxina; proguanil; mefloquina; atovacuona; primaquina; artemesinina; halofantrina; doxiciclina; y clindamicina. Aunque no de acuerdo con la invención, un principio activo comprende un azúcar o un compuesto que contiene azúcar, tal como una ciclodextrina o beta-ciclodextrina. Entre los agentes analgésicos y adicionales para su uso con las formulaciones descritas en la presente se incluyen los opioides, antidepresivos, antiepilépticos, medicamentos adyuvantes, relajantes musculares, ablación nerviosa, estimuladores de la médula espinal, nutracéuticos, vitaminas para mejorar la nutrición, minerales, terapia de neuropatía, equilibrio hormonal (masculino y femenino), y hormonas boidénticas.

10 15 Los aceites de nuez de macadamia etoxilados se pueden utilizar para preparar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido), como se describe en la presente. Preferiblemente, estos aceites etoxilados han sido etoxilados para tener 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 etoxilaciones por molécula. Preferiblemente, los aceites etoxilados utilizados en las preparaciones descritas en la presente tienen 16, 17 o 18 etoxilaciones por molécula, y los más preferibles son los aceites etoxilados que tienen 16 etoxilaciones por molécula. En algunas realizaciones, el aceite de nuez de macadamia que tiene 16 etoxilaciones por molécula se utiliza en las composiciones transdérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente.

20 25 La cantidad de los aceites de nuez de macadamia etoxilados antes mencionados para incluir en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) es preferiblemente superior o igual a, o cualquier número entre 2 %-25 % en peso o volumen total. Es decir, la cantidad de aceite de nuez de macadamia etoxilado que se puede incorporar en una composición transdérmica (por ejemplo, líquido), como se describe en la presente, puede ser superior o igual a, o cualquier número entre 2,0 %, 2,25 %, 2,5 %, 2,75 %, 3,0 %, 3,25 %, 3,5 %, 3,75 %, 4,0 %, 4,25 %, 4,5 %, 4,75 %, 5,0 %, 5,25 %, 5,5 %, 5,75 %, 6,0 %, 6,25 %, 6,5 %, 6,75 %, 7,0 %, 7,25 %, 7,5 %, 7,75 %, 8,0 % 8,25 %, 8,5 %, 8,75 %, 9,0 %, 9,25 %, 9,5 %, 9,75 %, 10,0 %, 10,25 %, 10,5 %, 10,75 %, 11,0 %. 11,25 %, 11,5 %, 11,75 %, 12,0 %, 12,25 %, 12,5 %, 12,75 %, 13,0 %, 13,25 %, 13,5 %, 13,75 %, 14,0 %, 14,25 %, 14,5 %, 14,75 %, 15,0 %, 15,5 %, 16,0 %, 16,5 %, 17,0 %, 17,5 %, 18,0 %, 18,5 %, 19,0 %, 19,5 %, 20,0 %, 20,5 %, 21,0 %, 21,5 %, 22,0 %, 22,5 %, 23,0 %, 23,5 %, 24,0 %, 24,5 %, o 25,0 %.

30 35 La cantidad de agua en la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) varía según la cantidad de etanol, principio activo y aceite de nuez de macadamia etoxilado presente. Es decir, por ejemplo, al reparar 100 ml de una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido), como se describe en la presente, el agua se utiliza para llevar el volumen de la emulsión que comprende el alcohol, el aceite etoxilado y el principio activo con o sin fragancia hasta el volumen total de 100 ml.

40 45 Como se describe con mayor detalle a continuación, se prevé que el agua debe añadirse a la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) después de la adición del principio activo al alcohol y/o aceite etoxilado para proteger el principio activo de las fuerzas degradantes (por ejemplo, hidrólisis) y forzar la reducción del tamaño de las partículas del principio activo, lo que mejorará la estabilidad y la penetración cutánea. Aunque no de acuerdo con la invención, se pueden añadir diversas fragancias a los líquidos transdérmicos descritos en la presente (por ejemplo, aceite calmante, aceite de sándalo o aceite de mandarina). Se prefiere que las fragancias se añadan a la composición transdérmica (por ejemplo, líquido) después de la adición de agua.

50 55 Un enfoque para preparar la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) descrita en la presente implica mezclar una cantidad (por ejemplo, 1 %-70 %, por ejemplo 30 %-70 %, o 30 %-60 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de etanol con una cantidad (por ejemplo, 0,5 %-12,0 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de un principio activo, tal como un AINE (por ejemplo, aspirina), acetaminofén, o una proteína, tal como insulina, mientras se agita el alcohol continuamente con una placa de agitación y barra de agitación magnética. Cuando la insulina es el principio activo, la cantidad de insulina añadida a la formulación puede ser una cantidad suficiente para lograr una concentración final de 80 - 120 unidades de insulina por ml o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente. Una vez que el principio activo se ha mezclado con el etanol, una cantidad (por ejemplo, 2 %-25 % en peso o volumen total o cualquier número entre cualquiera de estos rangos, como se describe más arriba) de aceite de nuez de macadamia etoxilado (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 etoxilaciones por molécula) se añade a la mezcla de alcohol y principio activo mientras se agita continuamente para generar una nanoemulsión. Una vez que se ha formado la nanoemulsión, se añade agua (por ejemplo, agua destilada), preferiblemente gota a gota, para llevar el volumen restante hasta el volumen total de la preparación.

60 65 Por ejemplo, mediante uno de estos métodos de preparación, se prepara una preparación transdérmica y/o dérmica de 100 ml (por ejemplo, líquido) mezclando 50 ml de etanol absoluto con 2,2 gramos de aspirina en polvo mientras se agita continuamente; añadiendo 10 ml de aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones por molécula) a la mezcla de alcohol y aspirina mientras se agita para generar una emulsión; y llevar el volumen total restante hasta 100 ml

añadiendo agua destilada gota a gota. Opcionalmente, la fragancia se añade después de añadir el agua. También se pueden emplear pasos adicionales de cromatografía de columna (por ejemplo, HPLC o FPLC de exclusión por tamaño o fase inversa) para separar, aislar y/o purificar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que tenga un principio activo de tamaño relativamente homogéneo (por ejemplo, una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que tenga un tamaño de principio activo inferior o igual a, o cualquier número entre 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS), utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen).

Otro enfoque que se puede utilizar para hacer las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente implica mezclar una cantidad (por ejemplo, 2 %-25 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de aceite etoxilado (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 etoxilaciones por molécula) con una cantidad (por ejemplo, 0,5 %-12,0 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de un principio activo, tal como un AINE (por ejemplo, aspirina), acetaminofén o una proteína, tal como insulina, mientras se agita el aceite etoxilado continuamente (por ejemplo, con una placa de agitación y barra de agitación magnética). Cuando la insulina es el principio activo, por ejemplo, la cantidad de insulina añadida a la formulación puede ser una cantidad suficiente para lograr una concentración final de 80 - 120 unidades de insulina por ml o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente. A continuación, una cantidad (por ejemplo, 1 %-70 %, por ejemplo 30 %-70 %, en peso o volumen total, o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) se añade al aceite etoxilado y la mezcla de principio activo mientras se agita continuamente. Una vez que se ha formado una nanoemulsión, se añade agua (por ejemplo, agua destilada), preferiblemente gota a gota, para llevar el volumen restante hasta el volumen total de la preparación.

Por ejemplo, mediante uno de estos métodos de preparación, se prepara una preparación transdérmica y/o dérmica de 100 ml (por ejemplo, líquido) mezclando 10 ml de aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones por molécula) con 2,2 gramos de polvo de aspirina mientras se agita continuamente; añadiendo 50 ml de etanol absoluto a la mezcla de aceite etoxilado y aspirina mientras se agita para generar una nano-emulsión; y llevar el volumen total restante hasta 100 ml añadiendo agua destilada gota a gota. Opcionalmente, la fragancia se añade después de añadir el agua. También se pueden emplear pasos adicionales de cromatografía de columna (por ejemplo, HPLC o FPLC de exclusión por tamaño o fase inversa) para separar, aislar y/o purificar una composición transdérmica (por ejemplo, líquido) que tenga un principio activo de tamaño relativamente homogéneo y que tenga un tamaño del principio activo inferior o igual a, o cualquier número entre 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS), utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen).

Las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente pueden introducirse en un recipiente, por ejemplo, un frasco que preferiblemente tenga un aplicador conveniente (por ejemplo, pulverizador, rodillo o aplicador de rodillo). Los aplicadores también pueden configurarse de tal manera que se proporcione una cantidad medida de una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) con cada aplicación de manera que pueda administrarse una dosis efectiva del principio activo.

Las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) preparadas de acuerdo con las enseñanzas en la presente comprenden más de o igual a, o cualquier número entre 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de las partículas del principio activo con un tamaño de partícula inferior o igual a, o cualquier número entre 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica (DLS), utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen, que es considerablemente menor que el tamaño de partícula del principio activo antes de la formulación de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Sin estar atado a ninguna teoría, se contempla que la mezcla del principio activo con el alcohol y/o aceite de nuez de macadamia etoxilado antes de entrar en contacto con el principio activo con agua, promueve una reducción del tamaño de las partículas del principio activo. Este tamaño reducido de partículas y la nanoemulsión generada por las metodologías proporcionadas en la presente también se cree que protege el principio activo de la degradación, por ejemplo, de la hidrólisis, y por lo tanto proporciona una mayor estabilidad del principio activo, lo que mejora el periodo de validez del producto, y el suministro dérmico y/o transdérmico del principio activo.

En un primer conjunto de experimentos, se descubrió inesperadamente que una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) preparada de acuerdo con las enseñanzas en la presente, tiene un tamaño de partícula de principio activo que se reduce sustancialmente, en comparación con el tamaño de partícula del principio activo antes de que se diluya en una formulación. Como se muestra en los Ejemplos 4 y 8, cuando los AINE: Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y aspirina, el analgésico acetaminofina e insulina fueron formulados en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) de acuerdo con las enseñanzas en la presente, una reducción significativa en el tamaño de las partículas de los AINE, acetaminofina, y se detectó insulina en comparación con los AINE, acetaminofén e insulina antes de la formulación.

Por ejemplo, con el acetaminofén, basado en mediciones de DLS, después de la formulación de acuerdo con los métodos descritos en la presente, se encontró que más del 99 % de las partículas de acetaminofén tenían un tamaño inferior a 10

nm, cuando se utilizó un cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. Antes de la formulación, el tamaño de partícula del acetaminofén (polvo seco) era extremadamente variable (1-100 micras de tamaño). Del mismo modo, cuando una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que contenía ibuprofeno, preparada de acuerdo con las enseñanzas en la presente, fue analizada por DLS, se encontró que más del 99,5 % de las partículas de ibuprofeno eran inferiores a 10 nm, cuando se utilizó un cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. Pero antes de la formulación, el tamaño de partícula del ibuprofeno (polvo seco) era extremadamente variable (10-100 micras en tamaño). Una composición transdérmica y/o dérmica que contiene ketoprofeno (por ejemplo, líquido), preparada de acuerdo con las enseñanzas en la presente, también fue analizada por DLS y se encontró que más del 90 % de las partículas de ketoprofeno eran inferiores a 6 nm, cuando se utilizó un cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. Pero antes de la formulación, el tamaño de partícula del ketoprofeno (polvo seco) era extremadamente variable (10-100 micras de tamaño). Una composición transdérmica y/o dérmica que contiene naproxeno (por ejemplo, líquido), preparada de acuerdo con las enseñanzas en la presente, también fue analizada por DLS y se encontró que más del 99,9 % de las partículas de naproxeno eran inferiores a 12 nm, cuando se utilizó un cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. Pero antes de la formulación, el tamaño de partícula del naproxeno (polvo seco) era extremadamente variable (aproximadamente, 100 micras de tamaño). Una composición transdérmica y/o dérmica que contiene aspirina (por ejemplo, líquido), preparada de acuerdo con las enseñanzas en la presente, también fue analizada por DLS y se encontró que las partículas de aspirina después de la formulación tenían un tamaño de aproximadamente 12,3 nanómetros, pero, antes de la formulación, el tamaño de las partículas de la aspirina (seca) fue en promedio de 670 micras. En otro conjunto de experimentos, una composición transdérmica y/o dérmica que contiene insulina (por ejemplo, líquido), preparada de acuerdo con las enseñanzas en la presente, fue analizada por DLS y se encontró que más del 90 % de las partículas de insulina son inferiores a 3 nm, cuando se utilizó un cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen, pero antes de la formulación, el 99,9 % de la insulina tenía un tamaño de partícula de aproximadamente 6 nm.

Se contempla que las formulaciones preparadas por un método alternativo, en donde se permite que el agua entre en contacto con el principio activo antes de mezclar el principio activo con un alcohol o aceite etoxilado o ambos tendrán un tamaño considerablemente mayor de partículas del principio activo, con mayor heterogeneidad en el tamaño de las partículas y estas formulaciones será menos estable y tendrá un periodo de validez más corto que las formulaciones preparadas de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en la presente.

Aunque no de acuerdo con la invención, se describen aspectos adicionales de los métodos para reducir el tamaño de las partículas de un principio activo (por ejemplo, un AINE, tal como aspirina, acetaminofén, o un polipéptido o proteína, tal como insulina) en una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido). Estos métodos pueden practicarse poniendo en contacto una cantidad (por ejemplo, 0,5 %-12,0 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de un principio activo, como un AINE (por ejemplo, aspirina), acetaminofén o una proteína, tal como insulina con una cantidad (por ejemplo, 1 %-70 %, por ejemplo, 30 %-70 %, en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) o una cantidad (por ejemplo, 2 %-25 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de aceite etoxilado (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 etoxilaciones por molécula) mientras se agita continuamente (por ejemplo, con una placa de agitación y barra de agitación magnética). Cuando la insulina es el principio activo, la cantidad de insulina añadida a la formulación puede ser una cantidad suficiente para lograr una concentración final de 80 - 120 unidades de insulina por ml o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente. Opcionalmente, una vez que se ha formado una emulsión, se puede añadir agua (por ejemplo, agua destilada), preferiblemente gota a gota, para que el volumen restante alcance el volumen total de la preparación deseada. Se contempla que la mezcla del principio activo con el alcohol y/o el aceite etoxilado induce la reducción del tamaño de partícula del principio activo en el líquido transdérmico y/o dérmico. Opcionalmente, los métodos anteriores pueden incluir un paso para medir el tamaño de las partículas después de que se prepare la formulación o después de que el principio activo se mezcle con el alcohol y/o aceite etoxilado. Véase el Ejemplo 4 y 8. Otro paso opcional que se puede realizar con estos métodos incluye separar, aislar y/o purificar la formulación preparada y/o la mezcla de principio activo con el alcohol y/o el aceite etoxilado (por ejemplo, separando la formulación y/o la mezcla del principio activo con el alcohol y/o el aceite etoxilado por cromatografía en columna HPLC o FPLC (por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño).

Aunque no de acuerdo con la invención, se describen aspectos de métodos para mejorar la estabilidad o prevenir la degradación o hidrólisis de un principio activo (por ejemplo, un AINE, acetaminofén o una proteína, tal como insulina) en una composición transdérmica y/o dérmica, u oral o inyectable (por ejemplo, líquido). Estos métodos pueden practicarse poniendo en contacto una cantidad (por ejemplo, 0,5 %-12,0 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de un principio activo, como un AINE (por ejemplo, aspirina), acetaminofén o una proteína, tal como insulina con una cantidad (1 %-70 %, por ejemplo, 30 %-70 %, en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) o una cantidad (por ejemplo, 2 %-25 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de aceite etoxilado (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 etoxilaciones por molécula) mientras se agita continuamente (por ejemplo, con una placa de agitación y barra de agitación magnética). Cuando la insulina es el principio activo, la cantidad de insulina añadida a la formulación puede ser una cantidad suficiente para lograr una concentración final de 80 - 120 unidades de insulina por ml o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente. Opcionalmente, una vez que se ha formado una emulsión, se

5 puede añadir agua (por ejemplo, agua destilada), preferiblemente gota a gota, para que el volumen restante alcance el volumen total de la preparación deseada. Se contempla que la mezcla del principio activo con el alcohol y/o el aceite etoxilado estabiliza el principio activo en la composición (por ejemplo, líquido), evitando la degradación (por ejemplo, proteólisis) y/o hidrólisis. Opcionalmente, los métodos anteriores pueden incluir un paso para medir la estabilidad de la formulación o la mezcla de principio activo, alcohol y/o aceite etoxilado después de su preparación (por ejemplo, medir la degradación o hidrólisis del principio activo por HPLC después de pruebas de alta temperatura y alta humedad).

10 Aunque no de acuerdo con la invención, se describen métodos para mejorar la solubilidad y/o biodisponibilidad de un principio activo (por ejemplo, un AINE, acetaminofén o una proteína, tal como insulina) en una composición transdérmica y/o dérmica, u oral o inyectable (por ejemplo, líquido). Estos métodos pueden practicarse poniendo en contacto una cantidad (por ejemplo, 0,5 %-12,0 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de un principio activo, como un AINE (por ejemplo, aspirina), acetaminofén o una proteína, tal como insulina con una cantidad (por ejemplo, 1 %-70 % o 30 %-70 %, en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de alcohol (por ejemplo, alcohol etílico de 200 grados) o una cantidad (por ejemplo, 2 %-25 % en peso o volumen total o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente) de aceite etoxilado (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 etoxilaciones por molécula) mientras se agita continuamente (por ejemplo, con una placa de agitación y barra de agitación magnética). Cuando la insulina es el principio activo, la cantidad de insulina añadida a la formulación puede ser una cantidad suficiente para lograr una concentración final de 80 - 120 unidades de insulina por ml o cualquier número entre este rango, como se describe anteriormente. Opcionalmente, una vez que se ha formado una emulsión, se puede añadir agua (por ejemplo, agua destilada), preferiblemente gota a gota, para que el volumen restante alcance el volumen total de la preparación deseada. Se contempla que la mezcla del principio activo con el alcohol y/o el aceite etoxilado estabiliza el principio activo en la composición (por ejemplo, líquido), evitando la degradación (por ejemplo, proteólisis) y/o hidrólisis. Opcionalmente, los métodos anteriores pueden incluir un paso para medir la solubilidad y/o biodisponibilidad de la formulación o la mezcla de principio activo, alcohol y/o aceite etoxilado después de su preparación.

30 Las realizaciones adicionales se refieren a los métodos de uso de las composiciones (por ejemplo, líquidos) descritas en la presente para proporcionar beneficios terapéuticos a los sujetos (por ejemplo, humanos, animales y/o mascotas domésticas). En algunas realizaciones, se practica un método para reducir el dolor, la fiebre y/o la inflamación proporcionando una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) que comprenden un AINE y/o acetaminofén, como se describe en la presente a un sujeto (humano o animal) que necesita un medicamento que reduzca el dolor, la fiebre, y/o la inflamación (por ejemplo, un paciente que ha sido diagnosticado con dolor agudo, dolor crónico, artritis, inflamación o fiebre, todo lo cual se puede determinar mediante una evaluación clínica o diagnóstica de rutina). Aunque no de acuerdo con la invención, un sujeto (humano o animal) se identifica como un ser que necesita una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que proporciona un tamaño de partícula de un AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, ácido salicílico) y/o acetaminofén que sea inferior o igual a, o cualquier número entre 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, utilizando un método de cálculo de la distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen (por ejemplo, una composición dérmica y/o transdérmica (por ejemplo, líquido) que tenga más del 90 % de las partículas del AINE y/o acetaminofén que tengan un tamaño de partícula inferior o igual a, o cualquier número entre 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, o 4 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen). Estos sujetos pueden identificarse mediante la evaluación de que dichos sujetos experimentan dolor, fiebre y/o inflamación y tales sujetos necesitan una composición dérmica y/o transdérmica (por ejemplo, líquido) que exhiba un AINE estabilizado o acetaminofén, o un líquido dérmico y/o transdérmico que tiene penetrancia profunda en virtud del tamaño de partícula pequeño. A los sujetos se les proporciona una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas que contienen AINE y/o acetaminofén (por ejemplo, líquidos) preparadas como se describe en la presente. Opcionalmente, después de la administración de la composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que comprende el AINE y/o acetaminofén, el sujeto se evalúa para la reducción del dolor, la reducción de la fiebre, y/o una reducción de la inflamación.

55 Aunque no de acuerdo con la invención, un método de administración o suministro de insulina a un sujeto se practica proporcionando una o más de las composiciones transdérmicas y/o dérmicas, u orales o inyectables (por ejemplo, líquidos) que comprenden una cantidad de insulina, como se describe en la presente, a un sujeto que necesita un medicamento que trata, mejora o reduce la diabetes o una afección asociada con la diabetes o una deficiencia de insulina (por ejemplo, un paciente que ha sido diagnosticado con una deficiencia de insulina, o diabetes, todo lo cual se puede determinar mediante una evaluación clínica o diagnóstica de rutina). Aunque no de acuerdo con la invención, un sujeto se identifica como un ser que necesita una composición (por ejemplo, líquido) que proporciona un tamaño de partícula de insulina o insulina modificada que es inferior o igual a 16 nanómetros, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, utilizando un método de cálculo de la distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen (por ejemplo, una composición dérmica y/o transdérmica (por ejemplo, líquido) que tenga más del 90 % de las partículas de la insulina o insulina modificada que tenga un tamaño de partícula inferior a 16 nm, según lo determinado por la dispersión de la luz dinámica, utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen). Estos sujetos pueden identificarse mediante la evaluación de que dichos sujetos experimentan una producción reducida de insulina y tales sujetos necesitan una composición transdérmica y/o dérmica, u oral o inyectable (por ejemplo, líquido) que exhiba una insulina estabilizada o insulina modificada, o un líquido transdérmico y/o dérmico que tiene una penetración profunda

en virtud del pequeño tamaño de las partículas de la insulina. A los sujetos se les proporciona una o más de las insulinas y/o composiciones modificadas que contienen insulina (por ejemplo, líquidos) preparadas como se describe en la presente. Opcionalmente, después de la administración de las composiciones (por ejemplo, líquidos) que comprenden la insulina y/o insulina modificada, el sujeto se evalúa para un aumento en la tolerancia a la insulina y/o glucosa.

- 5 Aunque no de acuerdo con la invención, las composiciones útiles para el suministro de un principio activo como se indica en la presente tienen un tamaño de partícula Z-prom medido por la dispersión de luz dinámica inferior, igual a, o cualquier número entre 1 nm, 2 nm, 3 nm, 4 nm, 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm, 30 nm, 31 nm, 32 nm, 33 nm, 34 nm, 35 nm, 36 nm, 37 nm, 38 nm, 39 nm, 40 nm, 41 nm, 42 nm, 43 nm, 44 nm, 45 nm, 46 nm, 47 nm, 48 nm, 49 nm, 50 nm, 51 nm, 52 nm, 53 nm, 54 nm, 55 nm, 56 nm, 57 nm, 58 nm, 59 nm, 60 nm, 61 nm, 62 nm, 63 nm, 64 nm, 65 nm, 66 nm, 67 nm, 68 nm, 69 nm, 70 nm, 71 nm, 72 nm, 73 nm, 74 nm, 75 nm, 76 nm, 77 nm, 78 nm, 79 nm, 80 nm, 81 nm, 82 nm, 83 nm, 84 nm, 85 nm, 86 nm, 87 nm, 88 nm, 89 nm, 90 nm, 91 nm, 92 nm, 93 nm, 94 nm, 95 nm, 96 nm, 97 nm, 98 nm, 99 nm, 100 nm, tal como 1 nm-100 nm, 1 nm-75 nm, 1 nm-50 nm, 1 nm-30 nm, 1 nm-25 nm, 1 nm-24 nm, 1 nm-23 nm, 1 nm-22 nm, 1 nm-21 nm, 1 nm-20 nm, 1 nm-19 nm, 1 nm-18 nm, 1 nm-17 nm, 2 nm-20 nm, 3 nm-20 nm, 4 nm-20 nm, 4 nm-19 nm, 4 nm-18 nm, 4 nm-17 nm, o 4 nm-16 nm. En estas composiciones, la cantidad de alcohol (tal como alcohol etílico, por ejemplo) puede estar en una concentración final inferior o igual a cualquier número, incluyendo o entre 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, o 65 %, tal como 20 %-60 %, 25 %-55 %, 30 %-55 %, 35 %-55 %, 40 %-55 %, 45 %-55 %, o 50 %. En estas composiciones, la cantidad de principio activo en la formulación (incluyendo un AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno), acetaminofén, o una proteína, tal como insulina, colágeno o elastina) puede estar en una concentración final inferior o igual a, o cualquier número entre 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 7,5 %, 8,0 %, 8,5 %, 9,0 %, 9,5 %, 10,0 %, 10,5 %, 11,0 %, 11,5 % o 12 %. En estas composiciones, la cantidad de un aceite etoxilado (tales como los glicéridos de Macadamia PEG-16) puede estar presente en una concentración final de menos o igual a o cualquier número entre 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, o 25 %, tal como 5 %-20 %, 5 %-15 %, 6 %-14 %, 7 %-13 %, 8 %-12 %, 9 %-11 % o 10 %. En algunas realizaciones, se añade agua para que la composición transdérmica y/o dérmica alcance o se aproxime a su volumen final, tal como 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, o 45 %, o, por ejemplo, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, o 45 %, dentro de un error modesto para acomodar un aditivo adicional como se indica a continuación, tal como una fragancia. Opcionalmente, se pueden añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (E464) e hidroxietilmetylcelulosa; y, opcionalmente, añadir una fragancia o colorante o una fragancia y un colorante, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en peso o volumen total (es decir, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 %, o hasta 1,1 %), que cuando se calcula con la cantidad de agua a añadir el volumen final es de 100 %.
- 45 Aunque no de acuerdo con la invención, se proporcionan métodos en la presente que son útiles para la producción de composiciones útiles para el suministro de un principio activo como se indica en la presente, que tienen un tamaño de partícula Z-prom medido por dispersión de luz dinámica inferior, igual a, o cualquier número entre 1 nm, 2 nm, 3 nm, 4 nm, 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm, 30 nm, 31 nm, 32 nm, 33 nm, 34 nm, 35 nm, 36 nm, 37 nm, 38 nm, 39 nm, 40 nm, 41 nm, 42 nm, 43 nm, 44 nm, 45 nm, 46 nm, 47 nm, 48 nm, 49 nm, 50 nm, 51 nm, 52 nm, 53 nm, 54 nm, 55 nm, 56 nm, 57 nm, 58 nm, 59 nm, 60 nm, 61 nm, 62 nm, 63 nm, 64 nm, 65 nm, 66 nm, 67 nm, 68 nm, 69 nm, 70 nm, 71 nm, 72 nm, 73 nm, 74 nm, 75 nm, 76 nm, 77 nm, 78 nm, 79 nm, 80 nm, 81 nm, 82 nm, 83 nm, 84 nm, 85 nm, 86 nm, 87 nm, 88 nm, 89 nm, 90 nm, 91 nm, 92 nm, 93 nm, 94 nm, 95 nm, 96 nm, 97 nm, 98 nm, 99 nm, 100 nm, tal como 1 nm-100 nm, 1 nm-75 nm, 1 nm-50 nm, 1 nm-30 nm, 1 nm-25 nm, 1 nm-24 nm, 1 nm-23 nm, 1 nm-22 nm, 1 nm-21 nm, 1 nm-20 nm, 1 nm-19 nm, 1 nm-18 nm, 1 nm-17 nm, 2 nm-20 nm, 3 nm-20 nm, 4 nm-20 nm, 4 nm-19 nm, 4 nm-18 nm, 4 nm-17 nm, o 4 nm-16 nm. En estas composiciones, la cantidad de alcohol (tal como alcohol etílico, por ejemplo) puede estar en una concentración final inferior o igual a cualquier número, incluyendo o entre 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, o 65 %, tal como 20 %-60 %, 25 %-55 %, 30 %-55 %, 35 %-55 %, 40 %-55 %, 45 %-55 %, o 50 %. En estas composiciones, la cantidad de principio activo en la formulación (incluyendo un AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno), acetaminofén, o una proteína (tal como insulina, colágeno o elastina) puede estar en una concentración final inferior o igual a, o cualquier número entre 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %

%, 7,5 %, 8,0 %, 8,5 %, 9,0 %, 9,5 %, 10,0 %, 10,5 %, 11,0 %, 11,5 % o 12 %. En estas composiciones, la cantidad de un aceite etoxilado (tales como los glicéridos de Macadamia PEG-16) puede estar presente en una concentración final inferior o igual a, o cualquier número entre 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, o 25 %, tal como 5 %-20 %, 5 %-15 %, 6 %-14 %, 7 %-13 %, 8 %-12 %, 9 %-11 % o 10 %. En algunas realizaciones, se añade agua para que la composición transdérmica y/o dérmica alcance o se aproxime a su volumen final, tal como 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, o 70 %, por ejemplo, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, o 45 %, o, por ejemplo, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, o 45 %, dentro de un error modesto para acomodar un aditivo adicional como se indica a continuación, tal como una fragancia. Opcionalmente, se pueden añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (E464) e hidroxietilmetylcelulosa; y, opcionalmente, añadir una fragancia o agente colorante o una fragancia y un agente colorante, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en peso o volumen total (es decir, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 %, o hasta 1,1 %), que cuando se calcula con la cantidad de agua a añadir el volumen final es de 100 %. En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente son útiles para la producción de dichas composiciones y comprenden los siguientes pasos en orden: mezclar una cantidad de un principio activo mencionado anteriormente con un alcohol mencionado anteriormente, añadir un aceite etoxilado antes mencionado; opcionalmente, añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a o sustancialmente a su volumen final; y, opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (E464) e hidroxietilmetylcelulosa y/o, opcionalmente, añadir una fragancia o un colorante, o una fragancia y un colorante.

Del mismo modo, se divultan en la presente métodos para preparar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que comprende los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con un alcohol, en donde dicho alcohol esté presente en una concentración final de 1 %-70 %, por ejemplo, 30 %-70 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir un aceite de macadamia etoxilado; que esté presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); (c) opcionalmente, añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; y (d) opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumenten la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se seleccione del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (E464) e hidroxietilmetylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes.

Del mismo modo, se divultan en la presente métodos para preparar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que comprende los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con etanol; (b) añadir a la mezcla de (a) un aceite de macadamia etoxilado, presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (c) opcionalmente, añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final y/o añadir una o más fragancias o colorantes a la mezcla de (a) y (b); y (d) opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (E464), e hidroxietilmetylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes, a la mezcla de (a), (b) y (c).

En algunas realizaciones de estos métodos, la adición de un aceite de nuez de macadamia etoxilado, que puede estar presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica (tales como glicéridos de macadamia PEG-16 al 10 %, por ejemplo), tiene un impacto sustancial en el tamaño de las partículas como se indica en los valores Z-prom finales medidos por la dispersión de luz dinámica. Los tamaños de partículas pueden ser más de 100 veces más pequeños cuando se añade un agente etoxilado presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica (tales como glicéridos de macadamia PEG-16 al 10 %, por ejemplo) en comparación con las formulaciones donde no se añade. Esto indica que la adición de un aceite de nuez de macadamia etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, tiene un impacto sustancial en el tamaño o volumen final de la partícula.

En algunas realizaciones de estos métodos, el orden de adición de los componentes tiene un impacto sustancial en el tamaño de partícula como lo indican los valores Z-prom finales medidos por la dispersión de luz dinámica. Tamaños de partículas para composiciones constituidas siguiendo la combinación secuencial de componentes según se divulga en los métodos en la presente (constituidos mediante la práctica de un método de preparar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que comprende los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con etanol; (b) añadir a la mezcla de (a) un aceite de macadamia etoxilado, presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica ; (c) añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; y (d) opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en por

- hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464); e hidroxietilmethylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes o ambos), producen composiciones que tienen tamaños de partículas sustancialmente más pequeños que los observados para formulaciones de composiciones que comprenden los mismos componentes pero se ensamblan a través de un orden diferente de adición de constituyentes. 5 Por ejemplo, los tamaños de partículas para formulaciones en donde el orden de adición se altera pueden producir tamaños de partículas superiores a 100 nm, mientras que las composiciones generadas a través de la adición secuencial de componentes como se indica en la presente producen tamaños de partículas de 100 nm, inferiores a 100 nm, inferiores a 90 nm, inferiores a 80 nm, inferiores a 70 nm, inferiores a 60 nm, inferiores a 40 nm, inferiores a 30 nm, o inferiores a 20 nm, como se indica por los valores Z-prom finales medidos por la dispersión de luz dinámica.
- 10 Del mismo modo, se divulga en la presente que el orden de adición secuencial de componentes es relevante para las propiedades de composición. Las formulaciones útiles para el suministro de un principio activo se prepararon utilizando los componentes que se indican en la presente, pero difieren en el orden en que se añaden los componentes.
- 15 En la formulación 1, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de principio activo con un alcohol, que esté presente en una concentración final del 30-70 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, presente en una concentración final de 2-25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad de agua, para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; 20 y, opcionalmente, añadir un volumen proporcional mínimo de una fragancia y, opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464), e hidroxietilmethylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes, o ambos.
- 25 En la formulación 1c, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de principio activo con un alcohol, que esté presente en una concentración final del 30-70 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir una cantidad de agua para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; y, opcionalmente, añadir una cantidad proporcional mínima de una fragancia y, opcionalmente, 30 añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464), e hidroxietilmethylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes, o ambos. La Formulación 1c fue un control para la Formulación 1 y carece de glicéridos de macadamia PEG-16.
- 35 En la formulación 2, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con una cantidad de agua; (b) añadir un alcohol, que esté presente en una concentración final de 30-70 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (c) añadir un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, presente en una concentración final de 2-25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); y, opcionalmente, añadir una cantidad proporcional mínima de una fragancia y, opcionalmente, 40 añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464), e hidroxietilmethylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes, o ambos.
- 45 En la formulación 3, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de agua con un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, que está presente en una concentración final de 2-25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) mezclar una cantidad de un principio activo; (c) opcionalmente, añadir una cantidad proporcional mínima de una fragancia; y (d) añadir un alcohol, que esté presente en una concentración final de 30-70 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica y, opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad; por ejemplo, un derivado de celulosa que se 50 selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464) e hidroxietilmethylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes, o ambos.
- 55 En la formulación 4, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) proporcionar una cantidad de alcohol, que esté presente en una concentración final del 30-70 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, presente en una concentración final de 2-25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, al alcohol de (a); (c) añadir una cantidad de agua, para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; y, opcionalmente, añadir una cantidad proporcional mínima de una fragancia y, opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464), e hidroxietilmethylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes, o ambos.
- 60 Cuando las formulaciones antes mencionadas están constituidas en el orden secuencial de los constituyentes no opcionales como se indicó anteriormente, se observa mediante la dispersión de luz dinámica que los valores Z-prom en nanómetros para la Formulación 1 son sustancialmente más pequeños que los de las Formulaciones 2, 3 y 4. Por ejemplo, las partículas de la Formulación 1 tienen un tamaño de partícula que es inferior o igual a, o cualquier número entre 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, o 4 nanómetros, según lo determinado

por la dispersión de luz dinámica (DLS), utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen, en donde las partículas de las Formulaciones 2, 3 y 4 son superiores a 100 nm. En algunas realizaciones, las partículas de las formulaciones 2, 3 y 4 son al menos 2x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 20x, o mayores que las partículas de la Formulación 1.

5

Los tamaños de partículas de la Formulación 1c son sustancialmente mayores que los de las Fórmulas 2, 3, o 4.

En algunas realizaciones, el agua se excluye opcionalmente de las composiciones divulgadas en la presente. Es decir, una formulación 1 "seca" puede estar constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con un alcohol; (b) añadir un aceite etoxilado, PEG 16 Mac, que está presente en una concentración final de 2-25 % en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); (c) y, opcionalmente, añadir un volumen proporcional mínimo de una fragancia y, opcionalmente, añadir uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de la celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464), e hidroxietilmethylcelulosa y/o una o más fragancias o agentes colorantes, o ambos).

10 Del mismo modo, las formulaciones "secas" que tengan componentes como se indica en el párrafo anterior, pero en las que el orden de adición del principio activo, el alcohol y el aceite etoxilado, PEG-16 Mac, presente en una concentración final de 2-25 % en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, se cambia con respecto a la formulación "seca" anterior, las partículas resultantes son sustancialmente más grandes que las observadas por la dispersión de luz dinámica para medir los valores Z-prom en nm para la formulación 1"seca", anteriormente.

15 20 25 Ejemplo 1

30 35 En este ejemplo se proporciona un enfoque para preparar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que comprende un AINE, acetaminofén o insulina, en donde más del 90 % de las partículas del AINE, acetaminofén, o insulina tienen un tamaño inferior o igual a 13 nanómetros, según lo determinado por un cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen. A continuación, se muestra una formulación exemplar, pero se pueden preparar formulaciones alternativas sustituyendo otro AINE, acetaminofén o insulina por aspirina (véase a continuación). Además, como se señaló anteriormente, las cantidades de alcohol, principio activo, y/o aceite etoxilado pueden alterarse dentro de los rangos provistos en esta divulgación siempre y cuando la cantidad de agua añadida se ajuste para acomodar el aumento o disminución en peso o volumen que ofrece la alteración en la cantidad de alcohol, principio activo, y/o aceite etoxilado.

40 45 50 55 60 Formulación de aspirina líquida al 2,2 % (Cantidad = 100 g, que es aproximadamente 100 ml).

Realizar los siguientes pasos en orden:

1. Proporcionar 50 g de alcohol etílico de 200 grados (aproximadamente 50 %).
2. Mezclar continuamente con la barra de agitación durante la preparación.
3. Añadir lentamente  $2,2 \pm 0,1$  g de aspirina de grado USP.
4. Una vez que la aspirina se haya mezclado con el alcohol, añadir lentamente 10 g (aproximadamente 10 %) de aceite de nuez de macadamia con 16 etoxilaciones por molécula.
5. Una vez que la emulsión se haya formado, añadir 37,7 ml de agua destilada o deionizada, gota a gota (aproximadamente 38 %).
6. Añadir 0,13 g de aceite calmante (fragancia).
7. Seguir agitando hasta el embotellado.
8. Opcionalmente, la formulación resultante se separa por cromatografía de exclusión por tamaño (por ejemplo, HPLC o FPLC) y la fracción que representa la aspirina solubilizada en el líquido dérmico y/o transdérmico que tiene un tamaño de partícula reducido (por ejemplo, un tamaño de partícula inferior o igual a 13 nm, 12 nm, 11 nm, 10 nm, 9 nm, 8 nm, 7 nm, 6 nm, o 5 nm) se aísla de la aspirina no solubilizada (teniendo un tamaño de partícula mayor que 13 nm, 12 nm, 11 nm, 10 nm, 9 nm, 8 nm, 7 nm, 6 nm, o 5 nm).
9. Opcionalmente, una crema, enjuague, hidrogel, suero, loción, gel, pasta o fluido pueden obtenerse añadiendo una cantidad adecuada de uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464) e hidroxietilmethylcelulosa.

65 Se realizaron formulaciones adicionales de AINE, acetaminofén e insulina utilizando el enfoque descrito anteriormente con las siguientes modificaciones:

- Formulación de acetaminofén al 2,2%: Sustituir acetaminofén al 2,2% por aspirina al 2,2%.
- Formulación de naproxeno al 2,2%: Sustituir naproxeno al 2,2% por aspirina al 2,2%.
- Formulación de ketoprofeno al 2,2%: Sustituir ketoprofeno al 2,2% por aspirina al 2,2%.
- Formulación de ibuprofeno al 2,2%: Sustituir ibuprofeno al 2,2% por aspirina al 2,2%.
- Formulación de insulina al 2,2%: Sustituir insulina al 2,2% por aspirina al 2,2%.

La viscosidad de una muestra de la formulación de aspirina líquida al 2,2% se midió (a temperatura ambiente) usando un viscosímetro Brookfield Model LV (Husillo #6 a Velocidad 3). Se encontró que la viscosidad de la formulación era solamente de 20 mPa.s (20 cP). Como referencia, la viscosidad del agua es de aproximadamente 1 mPa.s (1 cP). El valor de viscosidad para la formulación de aspirina líquida al 2,2 % se comparó con una muestra de Thermazene™ (con una viscosidad de 192.000 mPa.s (192.000 cP)) utilizando un reómetro de TA Instruments Modelo AR1000. Thermazene™ es un medicamento antimicrobiano tópico de venta libre (VL), fabricado por Ascend Kendall Healthcare. Thermazene™ se vende como una crema suave, dispersable en agua que contiene 1 % de sulfadiazina de plata (se afirma que está en forma micronizada) y se utiliza como un complemento para la prevención y el tratamiento de la sepsis de la herida en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado. La viscosidad excepcionalmente baja de la formulación de aspirina líquida al 2,2 % proporciona evidencia de que al aplicarla en la piel, la formulación se dispersa como una película delgada, lo que permite una rápida difusión del principio activo (es decir, aspirina).

En un conjunto separado de experimentos, el ángulo de contacto del agua destilada/desionizada en un sustrato de placa de cuarzo (a temperatura ambiente) se comparó con el ángulo de contacto de la formulación de aspirina líquida al 2,2 % establecida anteriormente usando un goniómetro de ángulo de contacto Krüss Modelo DSA 10 (véase la Figura 1A y 1B). El ángulo de contacto del agua en estas condiciones fue de aproximadamente 15°; sin embargo, no fue posible medir el ángulo de contacto de la formulación de aspirina líquida al 2,2 % establecida anteriormente porque se humedeció y se extendió demasiado rápido sobre la placa de cuarzo, lo que dio como resultado una película demasiado delgada. Este resultado también se confirmó a partir de un experimento de propagación, en donde se colocó una gota de 0,02 ml de cada líquido (es decir, agua y la formulación de aspirina líquida al 2,2 % establecida anteriormente), utilizando una jeringa de vidrio, sobre una placa de cuarzo horizontal (véase la Figura 2A y 2B). Era evidente a partir de las imágenes de la fotomicrografía que la aspirina líquida se propagaba 4 veces más que el agua pura.

En consecuencia, estos resultados proporcionan evidencia de que la formulación de aspirina líquida al 2,2 % establecida anteriormente promueve la penetración profunda en la piel humana debido a: (i) las características de baja viscosidad de la formulación, (ii) su capacidad para reducir significativamente el tamaño de las partículas (véase el Ejemplo 4) y potenciar la dispersión (por ejemplo, para aumentar drásticamente la solubilidad de la aspirina) y (iii) su capacidad para humedecerse y esparcirse de manera eficiente (y rápida) sobre una superficie.

### 30 Ejemplo 2

Se pueden preparar fácilmente composiciones transdérmicas y/o dérmicas adicionales de AINE (por ejemplo, líquidos) siguiendo el enfoque descrito en el Ejemplo 1 con las siguientes modificaciones.

35 Formulación de diclofenaco sódico al 2,2%: Sustituir diclofenaco sódico al 2,2% por aspirina al 2,2%.

Formulación de diclofenaco epolamina al 2,2%: Sustituir diclofenaco epolamina al 2,2% por aspirina al 2,2%.

40 Formulación de ácido salicílico al 2,2%: Sustituir ácido salicílico al 2,2% por aspirina al 2,2%.

Formulación de indometicina al 2,2%: Sustituir indometicina al 2,2% por aspirina al 2,2%.

Formulación de etodolaco al 2,2%: Sustituir etodolaco al 2,2% por aspirina al 2,2%.

45 Formulación de ketorolaco al 2,2%: Sustituir ketorolaco al 2,2% por aspirina al 2,2%.

Formulación de meloxicam al 2,2%: Sustituir meloxicam al 2,2% por aspirina al 2,2%.

50 Formulación de piroxicam al 2,2%: Sustituir piroxicam al 2,2% por aspirina al 2,2%.

Formulación de nabumetona al 2,2%: Sustituir nabumetona al 2,2% por aspirina al 2,2%.

Para las composiciones transdérmicas y/o dérmicas (por ejemplo, líquidos) con concentraciones más altas de AINE, acetaminofén o insulina, por ejemplo, 4,4 % o 6,6 % o una concentración superior de principio activo, la cantidad de agua añadida se reduce en consecuencia, pero los componentes adicionales en la mezcla se añaden como se describe en la misma cantidad. Del mismo modo, si se desea una mayor o menor concentración de alcohol o aceite etoxilado, las diferencias de volumen se pueden acomodar alterando la cantidad de agua añadida para mantener el mismo volumen total, como se mencionó anteriormente.

### 60 Ejemplo 3

Se prepara una composición dérmica y/o transdérmica (líquida) para uso en estudios comparativos de tamaño de partícula y estabilidad de la siguiente manera:

65 Formulación de aspirina líquida al 2,2% (técnica anterior) (Cantidad = 100 g, que es aproximadamente 100 ml).

Realizar los siguientes pasos en orden:

1. Llevar  $2,2 \pm 0,1$  g de aspirina de grado USP a la disolución con 37 ml (aproximadamente 38 %) de agua destilada o deionizada.
- 5 2. Añadir 50 g de alcohol etílico de 200 grados (aproximadamente 50 %) mezclando continuamente con una barra de agitación.
3. Añadir lentamente 10 g (aproximadamente 10 %) de aceite de nuez de macadamia con 16 etoxilaciones por molécula mientras se mezcla.
4. Una vez que la emulsión se haya formado, añadir 0,13 g de aceite calmante (fragancia gota a gota).
- 10 5. Seguir agitando hasta el embotellado.
6. Opcionalmente, una crema, enjuague, hidrogel, suero, gel, loción, pasta o fluido se pueden obtener añadiendo una cantidad adecuada de uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como un derivado de celulosa que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (E464) e hidroxietilmethylcelulosa.

15 Se pueden preparar formulaciones adicionales de AINE, acetaminofén e insulina de la técnica anterior utilizando el enfoque descrito anteriormente con las siguientes modificaciones:

- 20 Formulación de acetaminofén al 2,2%: Sustituir acetaminofén al 2,2% por aspirina al 2,2%.
  - Formulación de naproxeno al 2,2%: Sustituir naproxeno al 2,2% por aspirina al 2,2%.
  - Formulación de ketoprofeno al 2,2%: Sustituir ketoprofeno al 2,2% por aspirina al 2,2%.
  - Formulación de ibuprofeno al 2,2%: Sustituir ibuprofeno al 2,2% por aspirina al 2,2%.
  - Formulación de insulina al 2,2%: Sustituir insulina al 2,2% por aspirina al 2,2%.
- 25 25 Estas formulaciones de la técnica anterior se pueden utilizar para comparar el tamaño de partícula, la estabilidad y la eficacia de las formulaciones inventivas proporcionadas en los Ejemplos 1 y 2.

#### Ejemplo 4

- 30 30 Se compararon el tamaño de partícula de la aspirina (polvo seco) y la aspirina diluida en la formulación dérmica y/o transdérmica líquida establecida en el Ejemplo 1. Se realizaron dos estudios para determinar el tamaño de partícula (y distribución) de muestras de (i) la formulación del Ejemplo 1, faltando sólo la aspirina (control del sistema de suministro), (ii) la formulación del Ejemplo 1, incluyendo la aspirina (experimental) y (iii) aspirina pura (seca) (control). El análisis divulgó que el tamaño Z-promedio (Z-prom) determinado por las mediciones de dispersión de luz dinámica (DLS) para la formulación del Ejemplo 1 que contenía la aspirina fue de 12,3 nanómetros ( $10^{-9}$ ), el cual fue muy similar a las mediciones obtenidas para la formulación del Ejemplo 1, faltando sólo la aspirina (control del sistema de suministro, que midió 15,9 nanómetros). En cambio, la aspirina pura (seca) se midió a un promedio de "tamaño de partícula" de 670 micras ( $10^{-6}$ ), que es más de 10.000 veces mayor que la aspirina presente en la formulación que figura en el Ejemplo 1 (la formulación que contiene aspirina). Estos resultados proporcionan evidencia de que la aspirina fue solubilizada (a nivel molecular) dentro del sistema de portadores que comprende el etanol, aceite etoxilado y agua.

#### Ejemplo 5

- 45 45 La formulación líquida de aspirina al 2,2 % establecida en el Ejemplo 1 se analiza para determinar el periodo de validez/estabilidad. La estabilidad de la aspirina cuando se elimina en un líquido es un problema particular para las formulaciones líquidas a base de aspirina porque la aspirina es muy susceptible a la hidrólisis. La formulación del Ejemplo 1 crea un ambiente favorable para la estabilidad de la aspirina. Debido a que el agua se añade por última vez en el método de fabricación, el agua se puede excluir del interior de las partículas emulsionadas, en donde se incorpora la aspirina. Se contempla que la metodología establecida en el Ejemplo 1 reduce la hidrólisis de la aspirina, y, por lo tanto, aumenta la estabilidad de la formulación y mejora el periodo de validez del producto.

#### Ejemplo 6

- 55 55 **Seguridad de los AINE líquidos en humanos.** La administración tópica de una formulación líquida compuesta por un AINE requiere una dosificación muy pequeña del AINE, en comparación con una dosis oral típica de AINE. A cinco sujetos se les administró una sola aplicación de un gramo (aproximadamente 1 ml) de aspirina líquida al 2,2% (formulación del Ejemplo 1) y la cantidad de aspirina en su sangre se determinó (en triplicado) a los 15 y 30 minutos, y nuevamente a una y tres horas después de la aplicación tópica. En estas condiciones, no se detectaron aspirinas ni salicilatos en el plasma sanguíneo de los cinco sujetos, lo que demuestra una exposición sistémica muy baja, si es que la hay. La formulación líquida de aspirina al 2,2% establecida en el Ejemplo 1 también se sometió a pruebas de irritación y alergenidad de la piel con una prueba de parche de insulto repetido en humanos (HRIPT). La irritación y la alergenidad fueron probadas por separado, cada una en 50 sujetos humanos durante un periodo de seis semanas. No se observaron irritaciones cutáneas ni reacciones alérgicas durante el transcurso del ensayo en ninguno de los 50 sujetos humanos probados.

**Ejemplo 7**

**Eficacia de los AINE líquidos en humanos.** Se llevará a cabo un estudio clínico para evaluar la capacidad de los AINE y/o las formulaciones de acetaminofén establecidas en el Ejemplo 1 para suministrar eficazmente una cantidad terapéuticamente eficaz del AINE y/o acetaminofén en la piel de un sujeto con el fin de proporcionar un beneficio terapéutico. Las formulaciones de AINE y/o acetaminofén expuestas en el Ejemplo 1 se administran a sujetos que sufren de artritis degenerativa durante 10 días. Los grupos de pruebas se dividen de la siguiente manera: (i) un agente tópico de control que carece de AINE o acetaminofén; (ii) una formulación de AINE y/o acetaminofén que se indica en el Ejemplo 1; (iii) una formulación de AINE y/o acetaminofén preparada de conformidad con el Ejemplo 3 (control de la técnica anterior); y (vi) una dosificación oral de AINE o acetaminofén. Se les pide a los participantes que llenen una encuesta diaria detallando la cantidad de alivio del dolor y los efectos secundarios notables. Se espera que las formulaciones de AINE y/o acetaminofén establecidas en el Ejemplo 1 proporcionen un alivio del dolor más rápido y una mayor reducción del dolor durante un período prolongado que las formulaciones de AINE y/o acetaminofén establecidas en el Ejemplo 3.

**Ejemplo 8**

15 En este ejemplo, el tamaño de partícula de acetaminofén, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno e insulina dentro del líquido dérmico y/o transdérmico, preparado de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 1 ("acetaminofina líquida", "ibuprofeno líquido", "Insulina líquida", "ketoprofeno líquido", y "naproxeno líquido"), se compararon con el tamaño de partícula de acetaminofén seco, ibuprofeno seco, ketoprofeno seco y naproxeno seco en polvo y una suspensión de insulina en agua destilada. Como se describe con mayor detalle a continuación, con base en las mediciones de dispersión de luz dinámica, 20 después de la formulación de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, más del 90 % de las partículas de acetaminofén, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno e insulina tuvieron un tamaño inferior a 13 nm, cuando se utilizó un cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen.

**Materiales:**

25 Los principios activos (API puro) evaluados fueron: Acetaminofén, ibuprofeno, insulina, ketoprofeno, naproxeno.

Todos los principios activos se suministraron como polvos secos, excepto la insulina, que se suministró como una 30 disolución acuosa/suspensión. Las formulaciones líquidas correspondientes que comprendan acetaminofén, ibuprofeno, insulina, ketoprofeno y naproxeno, preparadas como se describe en el Ejemplo 1 (API líquido), se suministraron en una botella rotatoria.

**Métodos:**

35 *Preparación de muestras.*

API puro: Para el examen microscópico óptico/análisis de imagen se utilizó el material tal como se recibió. Se colocó una pequeña alícuota en un portaobjetos limpio del microscopio y un cubreobjetos limpio de vidrio se colocó en la parte superior.

40 Para el análisis del tamaño de partícula, mediante difracción láser (LD), una pequeña muestra del polvo seco se dispersó en ciclohexano con sonicación y luego se diluyó a un nivel de señal adecuado.

API líquido: Para el análisis del tamaño de partícula mediante dispersión de luz dinámica (DLS), se obtuvo una muestra de botella rotatoria y se midió directamente.

**Instrumentos**

50 El microscopio óptico fue un Zeiss Modelo Std 25 equipado con un objetivo 40X. Los analizadores de tamaño de partícula fueron el instrumento Horiba LA 950 (LD) y un instrumento Malvern NanoSizer 90Z (DLS). El espectrómetro Raman era un microscopio Raman Horiba Xplora.

**Resultados y discusión:**

55 **MUESTRA 1: ACETAMINOFÉN**

(A) API puro:

Examen microscópico óptico

60 Se obtuvo una imagen visual (Figura 3A) a partir de la cual se puede ver claramente que la distribución del tamaño de partícula (PSD) del material en polvo seco de acetaminofén es muy amplia, las estimaciones de tamaño varían de aproximadamente una o dos micras ( $\mu\text{m}$ ) a más de  $100\mu\text{m}$  dependiendo de la dimensión medida.

65 Análisis de tamaño de partícula por difracción láser

Los resultados de las mediciones de distribución de tamaño de partícula se muestran en la Figura 3B y se resumen en la Tabla 1A.

**TABLA 1A.**  
**Tamaño de partícula (μm)**

Media	Moda	Mediana
58	42	44

La Figura 3B muestra una distribución irregular muy amplia que va desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 400 μm. Dado que el método LD proporciona sólo un tamaño de "diámetro esférico equivalente", los datos PSD obtenidos son consistentes con las estimaciones del examen microscópico.

10 (B) API líquido

Análisis de tamaño de partícula mediante dispersión de luz dinámica

15 Los datos se resumen en la Tabla 1B.

**TABLA 1B**

"Acetominofén líquido"	Tamaño de partícula (nm)				
	Modos				
Ponderado por intensidad	9,3	15,9	1500	2000	6500
Ponderado por volumen	9,4	----	1700	-----	5400
Ponderado por número	8,0	----	----	----	----

20 En las mediciones DLS, los datos de "intensidad" de luz cruda se ponderan (es decir, son influenciados y enfatizados) por la sexta potencia del diámetro de partícula. Como tal, es muy sensible a cualquier partícula más grande dentro de una distribución de tamaño de partícula (PSD). Los datos de intensidad para el acetominofén líquido revelan múltiples picos e indican la presencia de partículas tan grandes como 6,5 μm de tamaño. El índice de polidispersión (PDI) medido (que puede ser considerado como una varianza) fue de 1,00, lo que sugiere una distribución de tamaño de partícula extremadamente amplia y esto claramente concuerda con los datos de tamaño en la Tabla 1B. Para poner el valor de PDI en perspectiva, una distribución "estrecha" normalmente tendría un PDI <0,03. Sin embargo, la cantidad real de estas fracciones más grandes es muy pequeña, de hecho, como se ilustrará a continuación.

25 Para aplicaciones farmacéuticas, es habitual expresar los resultados del tamaño de las partículas en términos de un tamaño "ponderado por volumen" porque la dosificación suele ser por masa o volumen. Los datos de intensidad DLS se pueden transformar matemáticamente en datos de volumen y, así, la PSD resultante se muestra en la Figura 3C. A continuación, se puede ver que estas "fracciones" más grandes desaparecen cuando los datos se convierten en ponderación de volumen y esto es consistente con el hecho de que había muy poco presente. De hecho, ponderado por volumen, >99 % de las partículas de acetominofén son <10 nm de tamaño. Si los datos brutos se transforman en una ponderación numérica, se puede ver que hay tan pocas partículas >8 nm que no se pueden contar estadísticamente.

30 35 Se pueden extraer dos conclusiones de la inspección de los datos de DLS. La primera es que el "tamaño" de la formulación de acetominofén líquida preparada como se indica en el Ejemplo 1 es similar al encontrado con las mediciones anteriores de muestras del sistema de suministro solo (por ejemplo, el líquido que comprende el etanol, aceite etoxilado y agua en ausencia del principio activo).

40 45 Los datos ponderados por intensidad determinados únicamente para el sistema de suministro original (por ejemplo, el líquido que comprende el etanol, el aceite etoxilado y el agua en ausencia del principio activo, o de otra manera denominado en la presente "DermX® Megaspheres™") también indicó la presencia de una pequeña fracción de partículas mucho más grandes. Por lo tanto, se decidió reevaluar una segunda muestra de DermX® Megaspheres™ solo. Los resultados se resumen en la Tabla 1C y la PSD ponderada por volumen se muestra en la Figura 3D.

**TABLA 1C**

DermX® Megaspheres™	Tamaño de partícula (nm)			
	Modos			
Ponderado por intensidad	---	14,6	1150	5300
Ponderado por volumen	---	12,7	1240	-----
Ponderado por número	7,0	12,0	----	----

Una vez más, se encontró que el "tamaño" del sistema de entrega solo (DermX® Megaspheres™) era consistente con el de la formulación de acetaminofén líquida preparada como se indica en el Ejemplo 1.

5 La segunda conclusión es, como consecuencia (en comparación con las medidas de tamaño en la muestra de polvo seco a granel), que el material en polvo de acetaminofén ha sido solubilizado dentro del sistema de portadores DermX® Megaspheres™. Esto dará como resultado un suministro mucho más eficiente de acetaminofén.

10 Se cree que el "acetaminofén líquido" es, de hecho, ingrediente farmacéutico activo (o API) solubilizado dentro de DermX® Megaspheres™. Para confirmar esto, se realizó un examen espectroscópico Raman del acetaminofén puro, el sistema DermX® Megaspheres™ por sí mismo (no hay API presente) y el "acetaminofén líquido". Una comparación de los tres espectros mostrados en la Figura 3E (Rojo: Acetaminofén puro; Azul: DermX® Megaspheres™ solamente; Verde: API líquido) demuestra claramente que el API líquido es acetaminofén solubilizado.

#### MUESTRA 2: IBUPROFENO

15 (A) API puro:

Examen microscópico óptico

20 Se obtuvo una imagen visual (Figura 4A) a partir de la cual se puede ver que la PSD o el polvo seco de ibuprofeno es muy amplio, las estimaciones de tamaño varían de aproximadamente 10 µm a más de 100 µm dependiendo de la dimensión medida.

25 Análisis de tamaño de partícula por difracción láser

**TABLA 2A.**  
**Tamaño de partícula (µm)**

Media	Moda	Mediana
78	72	70

30 La Figura 4B muestra una distribución irregular muy amplia que va desde aproximadamente 2 µm hasta aproximadamente 300 µm. Dado que el método LD proporciona sólo un tamaño de "diámetro esférico equivalente", los datos PSD obtenidos son consistentes con las estimaciones del examen microscópico anterior.

35 (B) API líquido

Análisis de tamaño de partícula mediante dispersión de luz dinámica

40 Los datos se resumen en la Tabla 2B.

**TABLA 2B**  
**Tamaño de partícula (nm)**

"Ibuprofeno líquido"	Modos			
	Ponderado por intensidad	12,3	1760	5500
Ponderado por volumen	9,4		1900	5500
Ponderado por número	8,0	---	---	---

45 Los datos de intensidad para el Ibuprofeno líquido revelan múltiples picos e indican la presencia de partículas tan grandes como 5,5 µm de tamaño. El PDI medido fue de 0,94, lo que sugiere una PSD extremadamente amplia y esto claramente concuerda con los datos de tamaño en la Tabla 2B. La cantidad real de estas fracciones más grandes es muy pequeña, como se puede ver en la PSD ponderada por volumen (Figura 4C); el 99,5 % de las partículas de ibuprofeno tienen un tamaño de <10 nm. Según una ponderación numérica, hay tan pocas partículas >8 nm que no pueden ser contabilizadas estadísticamente.

50 Se pueden extraer dos conclusiones de la inspección de los datos de DLS. La primera es que el "tamaño" del ibuprofeno líquido es similar al encontrado con la medición del sistema DermX® Megaspheres™ por sí mismo (sin API) (Figura 3D). La

segunda conclusión es que el polvo de ibuprofeno ha sido solubilizado dentro del sistema de portadores DermX® Megaspheres™ (y confirmado por el análisis espectroscópico Raman, Figura 4D). Esto dará como resultado un suministro mucho más eficiente de ibuprofeno.

5 MUESTRA 3: INSULINA

(A) API puro:

Examen microscópico óptico

10 No se intentó realizar ninguna imagenología visual porque la insulina se suministró como disolución/suspensión y se asumió que el tamaño de las partículas estaría por debajo de los límites de detección por el ojo humano (aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ ).

15 Análisis de tamaño de partícula mediante dispersión de luz dinámica

Después de la investigación inicial, se decidió que la difracción láser no se consideraba la técnica más adecuada para medir el tamaño de partícula de esta disolución/suspensión de insulina. En consecuencia, se eligió DLS y los resultados del análisis se muestran en las Figuras 5A y 5B, y se resumen en la Tabla 3A.

20 TABLA 3A.

"Insulina pura"	Tamaño de partícula (nm)			
	Modos			
Ponderado por intensidad	6,0	130	1000	5000
Ponderado por volumen	5,2	91	----	4300

25 Los datos de intensidad de la disolución/suspensión de insulina suministrada revelan múltiples picos e indican la presencia de partículas de hasta 5  $\mu\text{m}$  de tamaño. El índice de polidispersidad medido (PDI) fue de 0,97, lo que sugiere una PSD extremadamente amplia y esto claramente concuerda con los datos de tamaño en la Tabla 3A. La cantidad real de estas fracciones más grandes es pequeña, como se puede ver en la PSD ponderada por volumen (Figura 4C); el 99,9 % de las partículas de insulina tienen un tamaño de aproximadamente 6 nm.

30 Dados estos tamaños medidos, postulamos que la "insulina pura" suministrada es virtualmente una disolución (una molécula de azúcar tiene una dimensión de 3 nm) que contiene algún material particulado suspendido. Es poco probable que este último material sea partículas de insulina porque se sabe que la insulina es bastante soluble en agua.

(B) API líquido

35 Análisis de tamaño de partícula mediante dispersión de luz dinámica

Los datos se resumen en la Tabla 3B.

TABLA 3B

"Insulina líquida"	Tamaño de partícula (nm)		
	Modos		
Ponderado por intensidad	2,9	14,4	4600
Ponderado por volumen	2,5	11,5	4900
Ponderado por número	2,5	4,9	----

40 Los datos de intensidad de la insulina líquida revelan múltiples picos e indican la presencia de partículas de hasta 5  $\mu\text{m}$  de tamaño. El índice de polidispersidad medido (PDI) fue de 0,26, lo que sugiere una PSD muy amplia y esto claramente concuerda con los datos de tamaño en la Tabla 3B. La cantidad real de estas fracciones más grandes es pequeña, como se puede ver en la PSD ponderada por volumen (Figura 5C). Según una ponderación numérica, >90 % de las "partículas" de insulina son <3 nm.

45 Se pueden extraer dos conclusiones de la inspección de los datos de DLS. La primera es que el "tamaño" de la insulina líquida es similar al encontrado con la medición del sistema DermX® Megaspheres™ por sí mismo (sin API) (Figura 3D). Esto no es sorprendente, ya que la insulina pura era esencialmente una disolución. La segunda conclusión es que la insulina se ha solubilizado de manera más eficiente dentro del sistema de portadores DermX® Megaspheres™ y esto dará como resultado un suministro mucho más eficiente de insulina.

No fue posible llevar a cabo un análisis del espectro Raman porque la señal incluso de la "insulina pura" era demasiado débil, posiblemente porque la concentración de insulina era muy baja. Sin embargo, por analogía con los resultados anteriores para el acetaminofén y el ibuprofeno, parece razonable que la "insulina líquida" contenga API.

5

#### MUESTRA 4: KETOPROFENO

(A) API puro:

10 Examen microscópico óptico

Se obtuvo una imagen visual (Figura 6A) a partir de la cual se puede ver claramente que la PSD del polvo seco de ketoprofeno es amplia, las estimaciones de tamaño varían desde partículas singulares de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta agregados entre 50  $\mu\text{m}$  y más de 100  $\mu\text{m}$ .

15

#### Análisis de tamaño de partícula por difracción láser

Los resultados de las mediciones de distribución de tamaño de partícula se muestran en la Figura 6B y se resumen en la Tabla 4A.

20

**TABLA 4A.**  
**Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )**

Media	Moda	Mediana
34	28	27

La Figura 6B muestra una distribución muy amplia con tamaños que van desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , siendo la mayoría de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ . Dado que el método LD proporciona sólo un tamaño de "diámetro esférico equivalente", los datos PSD obtenidos son consistentes con las estimaciones del examen microscópico anterior.

(B) API líquido

30 Análisis de tamaño de partícula mediante dispersión de luz dinámica

Los datos se resumen en la Tabla 4B.

**TABLA 4B**

"Ketoprofeno líquido" **Tamaño de partícula (nm)**

Modos

<i>Ponderado por intensidad</i>	----	---	12,9	1600	5000
<i>Ponderado por volumen</i>	2,2	5,5	9,9	1600	5200
<i>Ponderado por número</i>	2,2	5,5	---	---	---

35

Los datos de intensidad del ketoprofeno revelan múltiples picos e indican la presencia de partículas de hasta 6  $\mu\text{m}$  de tamaño. El índice de polidispersidad medido (PDI) fue de 0,73, lo que sugiere una PSD amplia y esto claramente concuerda con los datos de tamaño en la Tabla 4B. La cantidad real de estas fracciones más grandes es pequeña, como se puede ver en la PSD ponderada por volumen (Figura 6C). Según una ponderación numérica, >90 % de las "partículas" de ketoprofeno son <6 nm.

40

45 Se pueden extraer dos conclusiones de la inspección de los datos de DLS. La primera es que el "tamaño" del ketoprofeno líquido es similar al encontrado con la medición del sistema DermX® Megaspheres™ por sí mismo (sin API) (Figura 3D). La segunda conclusión es que el polvo de ketoprofeno ha sido solubilizado dentro del sistema de portadores DermX® Megaspheres™ (y confirmado por el análisis espectroscópico Raman, Figura 6D). Esto dará como resultado un suministro mucho más eficiente de ketoprofeno.

#### MUESTRA 5: NAPROXENO

50 (A) API puro:

Examen microscópico óptico

Se obtuvo una imagen visual (Figura 7A) a partir de la cual se puede ver claramente que la PSD del polvo seco de

naproxeno es amplio. Hay muchas partículas singlete de sólo unas pocas micras de tamaño y agregados de hasta 100  $\mu\text{m}$ .

5 Análisis de tamaño de partícula por difracción láser

Los resultados de las mediciones de distribución de tamaño de partícula se muestran en la Figura 7B y se resumen en la Tabla 5A.

**TABLA 5A.**  
**Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )**

Media	Moda	Mediana
23	19	23

10 La Figura 7B muestra una distribución simétrica muy amplia que va desde aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  hasta más de 200  $\mu\text{m}$ , siendo la mayoría de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Dado que el método LD proporciona sólo un tamaño de "diámetro esférico equivalente", los datos PSD obtenidos son consistentes con las estimaciones del examen microscópico anterior.

15 (B) API líquido

Análisis de tamaño de partícula mediante dispersión de luz dinámica

20 Los datos se resumen en la Tabla 5B.

**TABLA 5B**

"Naproxeno líquido"	Tamaño de partícula (nm)				
	Modos				
<i>Ponderado por intensidad</i>	0,7	4,9	14,2	600	
<i>Ponderado por volumen</i>	0,7	4,8	12,3	----	
<i>Ponderado por número</i>	0,7	4,5	11,3	----	

25 Los datos de intensidad del naproxeno revelan múltiples picos e indican la presencia de partículas de hasta 600 nm de tamaño. El índice de polidispersidad medido (PDI) fue de 0,50, lo que sugiere una PSD amplia (pero es el más estrecho de todos los sistemas de API líquido) y esto claramente concuerda con los datos de tamaño en la Tabla 5B. La cantidad real de esta fracción de gran tamaño es muy pequeña como se puede ver en la PSD ponderada por volumen (Figura 6C). Según una ponderación numérica, el 99,9 % de las partículas son <12 nm.

30 Se pueden extraer dos conclusiones de la inspección de los datos de DLS. La primera es que el "tamaño" del naproxeno líquido es similar al encontrado con la medición del sistema DermX® Megaspheres™ por sí mismo (sin API) (Figura 3D). La segunda conclusión es que el polvo de Naproxeno ha sido bien solubilizado dentro del sistema de portadores DermX® Megaspheres™ (y confirmado por el análisis espectroscópico Raman, Figura 7D). Esto obviamente dará como resultado un suministro mucho más eficiente de naproxeno.

35 Como se detalló anteriormente, las mediciones de tamaño de partículas DLS para los sistemas de API líquido estudiados fueron muy similares a los datos obtenidos tanto para un lote anterior como también para un lote actual del sistema de portadores DermX® Megaspheres™ solo. En todos los casos, la API en cuestión se solubilizó dentro del sistema de portadores DermX® Megaspheres™. Esto dará como resultado un suministro mucho más eficiente de cada API.

40 **Ejemplo 9**

45 En un conjunto de experimentos, las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas preparadas de acuerdo con las enseñanzas de los Ejemplos 1 y 2 se comparan con las formulaciones líquidas de la técnica anterior preparadas de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 3 y las evaluaciones de tamaño de partícula y estabilidad detalladas en los Ejemplos 4, 5, y 8. En estos experimentos, se encuentra que las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas preparadas de acuerdo con las enseñanzas expuestas en los Ejemplos 1 y 2 tienen más de o igual a 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de las partículas del principio activo con un tamaño de partícula inferior o igual a 13 nm, 12 nm, 11 nm, 10 nm, 9 nm, 8 nm, 7 nm, 6 nm, o 5 nm, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, usando un método de cálculo de la distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen. Las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas preparadas de acuerdo con las enseñanzas expuestas en los Ejemplos

1 y 2 también tienen estabilidad a largo plazo a la degradación y la hidrólisis, como se determina, por ejemplo, por el análisis de HPLC de los principios activos después de la exposición a 90 días a 40 °C/75 % de humedad relativa seguido de 30 días a 25 °C.

- 5 Por el contrario, se contempla que las formulaciones líquidas preparadas de acuerdo con las enseñanzas expuestas en el Ejemplo 3 tendrán menos de 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de las partículas del principio activo con un tamaño de partícula inferior o igual a 13 nm, 12 nm, 11 nm, 10 nm, 9 nm, 8 nm, 7 nm, 6 nm, o 5 nm, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, usando un método de cálculo de la distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen. También se espera que las formulaciones líquidas preparadas de acuerdo con las 10 enseñanzas expuestas en el Ejemplo 3 sean menos estables a la degradación y la hidrólisis, según lo determinado por el análisis HPLC de los principios activos después de la exposición a 90 días a 40 °C/75 % de humedad relativa, seguido de 30 días a 25 °C, que las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas preparadas de acuerdo con las enseñanzas expuestas en los Ejemplos 1 y 2. En consecuencia, estos experimentos demostrarán que la reducción del contacto del principio activo con el agua durante la fabricación del líquido transdérmico y/o dérmico reduce el tamaño de las partículas 15 del principio activo, mejora la homogeneidad del tamaño de la población de partículas en el líquido, y mejora la estabilidad del principio activo en el líquido.

#### Ejemplo 10

- 20 Formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas adicionales que contengan AINE (por ejemplo, aspirina, naproxeno, ibuprofeno y/o ketoprofeno), el acetaminofén y/o la insulina se crearán siguiendo los procedimientos establecidos en los Ejemplos 1 y 2; sin embargo, la cantidad de aceite etoxilado (por ejemplo, aceite de nuez de macadamia que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 etoxilaciones por molécula) utilizadas en las formulaciones variarán. Las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas que se prepararán para estos experimentos pueden tener, por ejemplo, 25 3,0 %, 4,0 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10,0 %, 11,0 %, 12,0 %, 13,0 %, 14,0 %, 15,0 %, 16,0 %, 17,0 %, 18,0 %, 19,0 %, 20,0 %, 21,0 %, 22,2 %, 23,0 %, 24,0 %, o 25,0 % del volumen o peso total de dicho aceite etoxilado. La cantidad de agua que se añadirá a las formulaciones también variará en consecuencia para acomodar el aumento o disminución en la cantidad de aceite etoxilado en la preparación. Estas formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas se evaluarán en las pruebas de tamaño de partículas y estabilidad detalladas en los Ejemplos 4, 5 y 8.

- 30 Se comprobará que las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas tienen una cantidad de aceite etoxilado en la preparación que es 10,0 %, 11,0 %, 12,0 %, 13,0 %, 14,0 %, 15,0 %, 16,0 %, 17,0 %, 18,0 %, 19,0 %, o 20,0 % del volumen o peso total del líquido transdérmico y/o dérmico tendrá mayor o igual a 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de las partículas del principio activo con un tamaño de partícula menor o igual a 13 nm, 12 nm, 11 nm, 10 nm, 9 nm, 8 nm, 7 nm, 6 nm, o 5 nm, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, usando un método de cálculo de la distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen. Estas formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas también tendrán estabilidad a largo plazo a la degradación y la hidrólisis, según lo determinado, por ejemplo, 35 por el análisis de HPLC de los principios activos después de la exposición a 90 días a 40 °C/75 % de humedad relativa seguido de 30 días a 25 °C.

- 40 Por el contrario, se espera que las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas tengan una cantidad de aceite etoxilado en la preparación que sea 7,0 %, 8,0 %, 9,0 % o 21,0 %, 22,0 %, 23,0 %, 24,0 %, o 25,0 % del volumen o peso total del líquido transdérmico y/o dérmico tendrán menos de 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de las partículas del principio activo con un tamaño de partícula menor o igual a 13 nm, 12 nm, 11 nm, 10 nm, 9 nm, 8 nm, 7 nm, 6 nm, o 5 nm, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, usando un método de cálculo de la distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen. Las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas que 45 tienen una cantidad de aceite etoxilado en la preparación que es 3,0 %, 4,0 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 % o 21,0 %, 22,2 %, 23,0 %, 24,0 %, o 25,0 % del volumen o peso total del líquido transdérmico y/o dérmico también se espera que sean menos estables y más susceptibles a la degradación y la hidrólisis, según lo determinado por el análisis HPLC 50 de los ingredientes activos tras una exposición de 90 días a 40 °C/75 % de humedad relativa, que las formulaciones líquidas transdérmicas y/o dérmicas que tienen una cantidad de aceite etoxilado en la preparación que es 10,0 %, 11,0 %, 12,0 %, 13,0 %, 14,0 %, 15,0 %, 16,0 %, 17,0 %, 18,0 %, 19,0 %, o 20,0 % del volumen o peso total del líquido transdérmico y/o dérmico. En consecuencia, estos experimentos demostrarán que cuando la cantidad de aceite etoxilado en un líquido transdérmico y/o dérmico preparado como se describe en los Ejemplos 1 y 2 es de 10,0 %, 11,0 %, 12,0 %, 13,0 %, 14,0 %, 15,0 %, 16,0 %, 17,0 %, 18,0 %, 19,0 %, o 20,0 % se genera un tamaño reducido de partícula del principio 55 activo, se mejora la homogeneidad del tamaño de la población de partículas en el líquido transdérmico y/o dérmico, y la estabilidad del principio activo en el líquido se mejora, en comparación con los líquidos transdérmicos y/o dérmicos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1 y 2, donde la cantidad de aceite etoxilado es 7,0 %, 8,0 %, 9,0 % o 21,0 %, 22,0 %, 23,0 %, 24,0 %, o 25,0 % del volumen o peso total del líquido transdérmico y/o dérmico.

#### Ejemplo 11

- 60 **Eficacia de la insulina líquida en ratas.** Las ratas normales (con una porción afeitada en su superficie dorsal) serán anestesiadas con una mezcla de xilazina y ketamina para elevar sus niveles de glucosa en sangre. Los niveles elevados de d-glucosa que ocurren en respuesta a la anestesia proporcionan un sistema modelo óptimo para medir la eficacia de la insulina suministrada tópicamente. Este modelo animal imita el estado hiperglucémico visto en animales diabéticos y

humanos. Las ratas anestesiadas se dividirán en tres grupos: (i) ratas tratadas con una formulación de insulina líquida preparada de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 1; (ii) ratas a las que se les ha dado una formulación de control sin insulina (el sistema de suministro sin insulina DermX®); y (iii) ratas tratadas con una formulación de insulina líquida preparada de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 3 (formulación de la técnica previa).

5 Cada grupo recibirá la misma "dosis" tópica y el cambio en los niveles de glucosa en sangre detectados en los animales reflejará el efecto de la insulina absorbida transdérmicamente (es decir, la cantidad de insulina absorbida en la circulación sistémica). Se espera que las ratas a las que se les proporciona la formulación de insulina líquida preparada de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 1 tengan una mayor cantidad de insulina detectada en sus cuerpos y experimenten una  
10 mayor caída en los niveles de glucosa en sangre que las ratas a las que se les da la formulación de control que carece de insulina (el sistema de suministro sin insulina DermX®); y las ratas tratadas con la formulación de insulina líquida preparada de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 3 (formulación de la técnica anterior).

#### Ejemplo 12

15 **Relevancia de la adición secuencial de componentes.** Los preparativos útiles para el suministro de un principio activo se prepararon como se indica a continuación. Las Formulaciones 1, 2, 3 y 4 comprendían alcohol (50 %), aspirina (2,2 %), glicéridos de macadamia PEG-16 (10 %), agua (37,67 %) y fragancia (0,13 %), hasta un total de 100 %. La Formulación 1C comprendía alcohol (50 %), aspirina (2,2 %), glicéridos de macadamia PEG-16 (0 %), agua (47,67 %) y  
20 fragancia (0,13 %), hasta un total de 100 %, sin glicéridos de macadamia PEG-16. Las Formulaciones 1, 2, 3 y 4 comprenden los mismos componentes, pero difieren en el orden en que se añade cada componente para ensamblar la formulación.

25 En la Formulación 1, la preparación se constituyó por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo (aspirina, 2,2 % de la formulación final) con un alcohol, que está presente en una concentración final de 30-70 % (50 % en el presente ejemplo) por peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, que está presente en una concentración final de 2-25 % (10 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad de agua (37,67 %), para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final a la  
30 mezcla de (a) y (b); y (d) añadir un volumen proporcional mínimo (0,13 %) de una fragancia a la mezcla de (a), (b) y (c).

En la formulación 1c, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo (aspirina, 2,2 % de la formulación final) con un alcohol, que está presente en una concentración final de 30-70 % (50 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir una cantidad de agua (47,67 % en este ejemplo) para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; y añadir una cantidad proporcional mínima (0,13 %) de una fragancia. La Formulación 1c carece de glicéridos de  
35 macadamia PEG-16.

40 En la formulación 2, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo (aspirina, 2,2 % de la formulación final) con una cantidad de agua (37,67 %); (b) añadir un alcohol, que esté presente en una concentración final del 30-50 % (50 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica a la mezcla de (a); (c) añadir un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, que está presente en una concentración final de 2-25 % (10 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a) y (b); y añadir una cantidad proporcional mínima (0,13 %) de una fragancia.

45 En la formulación 3, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de agua (37,67 %) con un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, que está presente en una concentración final de 2-25 % (10 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) mezclar una cantidad de un principio activo (aspirina, 2,2 % de la formulación final) a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad proporcional mínima (0,13 %) de una fragancia a la mezcla de (a) y (b); y (d) añadir un alcohol, que esté presente en una concentración final de 30-70 % (50 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a), (b) y (c).

55 En la formulación 4, la formulación estaba constituida por los siguientes pasos en orden: (a) proporcionar una cantidad de alcohol, que esté presente en una concentración final de 30-70 % (50 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir un aceite etoxilado, glicéridos de macadamia PEG-16, que esté presente en una concentración final de 2-25 % (10 % en el presente ejemplo) en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); (c) añadir una cantidad de agua (39,87 %) a la mezcla de (a) y (b), para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; y (d) añadir una cantidad proporcional mínima (0,13 %) de una fragancia a la mezcla de (a), (b) y (c). La Formulación 4 carece de aspirina.

60 Cada formulación se constituyó utilizando los pasos de formulación secuencial en orden como se indicó anteriormente. Las imágenes de estas formulaciones fueron tomadas por microscopía de luz con un aumento de 100x, y se presentan en las Figuras 8A a 8F. Se determinó una distribución de tamaño de partícula para una muestra de cada formulación mediante dispersión de luz dinámica y se determinó el Z-prom en nanómetros (nm). Se realizaron mediciones similares

para la aspirina seca.

Los resultados se presentan en la Tabla 6, a continuación.

5

Tabla 6

Resultados del tamaño de partícula			
Muestra	Tasa de recuento	Z-prom (nm)	Intercepto
Formulación 1	5,7	16,7	0,877
Formulación 1c	14,7	2239	0,915
Formulación 2	8,3	122,8	0,918
Formulación 3	13,4	348,2	1,2
Formulación 4	26,5	132,5	1,0
Aspirina seca	No aplicable	No aplicable	No aplicable

Z-prom (nm) es el producto de los resultados de dispersión de luz dinámica, y representa el tamaño medio armónico ponderado por intensidad de las partículas de cada tamaño de partícula.

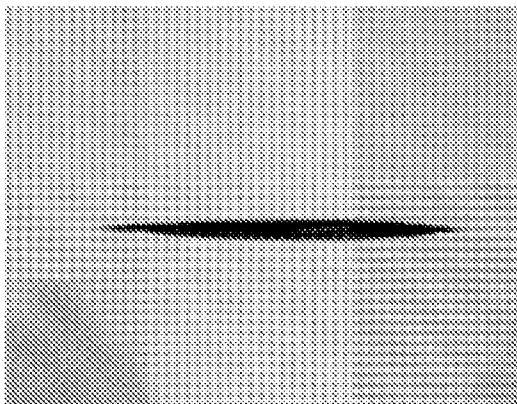
10 Como se indica en la Tabla 6, la adición de un aceite etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica (glicéridos de macadamia PEG-16 al 10 % en el presente ejemplo), tiene un impacto sustancial en el tamaño de las partículas como se indica por los valores Z-prom finales medidos por dispersión de luz dinámica. Los tamaños de partículas para la Formulación 1c fueron superiores a 100x mayores que los de la Formulación 1, y fueron de 6x a 18x mayores que los de las Formulaciones 2, 3 y 4. Esto 15 indicó que la adición de un aceite etoxilado, que está presente en una concentración final de 2 %-25 % en peso total o volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica tiene un impacto sustancial en el tamaño o volumen final de la partícula.

20 También como se indicó anteriormente, este ejemplo proporciona evidencia de que el orden de adición de los componentes tiene un impacto sustancial en el tamaño de partícula como se indica en los valores Z-prom finales medidos por la dispersión de luz dinámica. Tamaños de partículas para la Formulación 1 (constituidos mediante la práctica de un método de preparar una composición transdérmica y/o dérmica (por ejemplo, líquido) que comprende los siguientes pasos en orden: (a) mezclar una cantidad de un principio activo con un alcohol, que esté presente en una concentración final de 1 %-70 % (o más ejemplarmente a 30 %-70 %, 30 %-60 %, o 40 %-60 %, o 45 %-55 %, o 50 %) en peso total o volumen 25 total de la composición transdérmica y/o dérmica; (b) añadir un aceite etoxilado, presente en una concentración final de 2 % a 25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); (c) opcionalmente, añadir una cantidad de agua a la mezcla (a) y (b) para llevar la composición transdérmica y/o dérmica a su volumen final; y (d) opcionalmente, añadir una fragancia y/o uno o más agentes que aumentan la viscosidad, tal como 30 un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), e hidroxietilmelcelulosa a la mezcla (a), (b) y (c)), fueron sustancialmente inferiores a los tamaños de partículas para las Formulaciones 2, 3 y 4, que comprendían los mismos componentes pero se ensamblaban a través de un orden diferente de adición de componentes. Los tamaños de partículas para las Formulaciones 2, 3 y 4 fueron superiores a 7X, superiores a 20X y superiores a 7X, respectivamente, mayores que los de la Formulación 1 en tamaño, según lo indicado por los valores Z-prom finales medidos por dispersión de luz 35 dinámica. Entre las formulaciones evaluadas, sólo la Formulación 1 produjo partículas con un tamaño inferior a 100 nm medido por Z-prom, el tamaño medio armónico ponderado por intensidad de las partículas de cada tamaño de partícula.

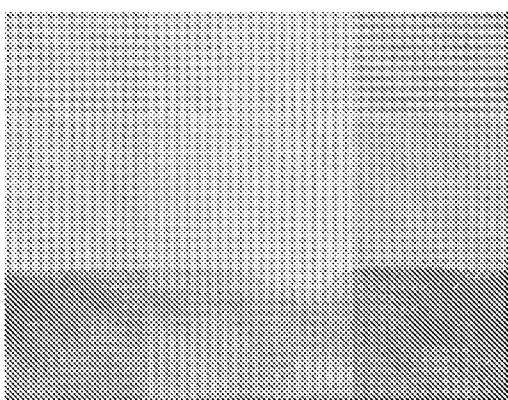
**REIVINDICACIONES**

1. Una composición transdérmica y/o dérmica que comprende:
  - 5 (a) del 2 % al 25 % en peso total o en volumen total de un aceite de nuez de macadamia etoxilado,
  - (b) del 1 % al 70 % en peso total o en volumen total de etanol,
  - (c) del 0,5 % al 12,0 % en peso total o volumen total de un principio activo seleccionado del grupo compuesto por aspirina, acetaminofén, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno e insulina, y
  - (d) opcionalmente, agua,
- 10 en donde más del 90 % de las partículas del principio activo en la composición tienen un tamaño de partícula que es inferior a 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, o 4 nanómetros, o más pequeños, según lo determinado por la dispersión de luz dinámica, utilizando un método de cálculo de distribución de tamaño de partícula ponderado por volumen.
- 15 2. La composición transdérmica y/o dérmica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el principio activo es aspirina.
- 20 3. La composición transdérmica y/o dérmica de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho principio activo es insulina.
- 25 4. La composición transdérmica y/o dérmica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho aceite de nuez de macadamia etoxilado es un aceite de nuez de macadamia etoxilado que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 etoxilaciones por molécula.
- 30 5. Un método de preparar una composición transdérmica y/o dérmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende los siguientes pasos en orden:
  - (a) mezclar una cantidad de un principio activo seleccionado del grupo que consiste en aspirina, acetaminofén, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, y la insulina con etanol; y
  - (b) añadir un aceite de macadamia etoxilado, presente en una concentración final del 2 %-25 % en peso total o en volumen total de la composición transdérmica y/o dérmica, a la mezcla de (a); y
  - (c) opcionalmente, añadir una cantidad de agua a la mezcla de (a) y (b) para que la composición transdérmica y/o dérmica alcance su volumen final.
- 35 6. El método de conformidad con la reivindicación 5, en donde el principio activo es aspirina.
- 40 7. La composición transdérmica y/o dérmica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición transdérmica y/o dérmica preparada por los métodos de la reivindicación 5 para el suministro transdérmico o dérmico del principio activo a un sujeto.
8. La composición transdérmica y/o dérmica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para su uso en la reducción del dolor, la fiebre, y/o la inflamación en un sujeto.

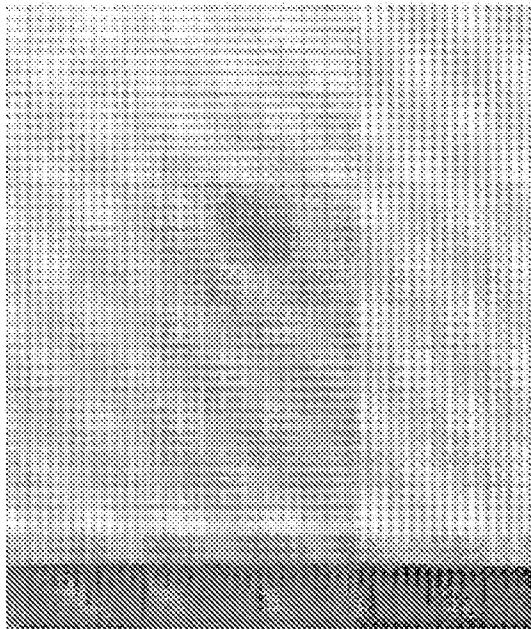
**FIGURA 1A.** Ángulo de contacto usando la placa de cuarzo como sustrato - Agua.



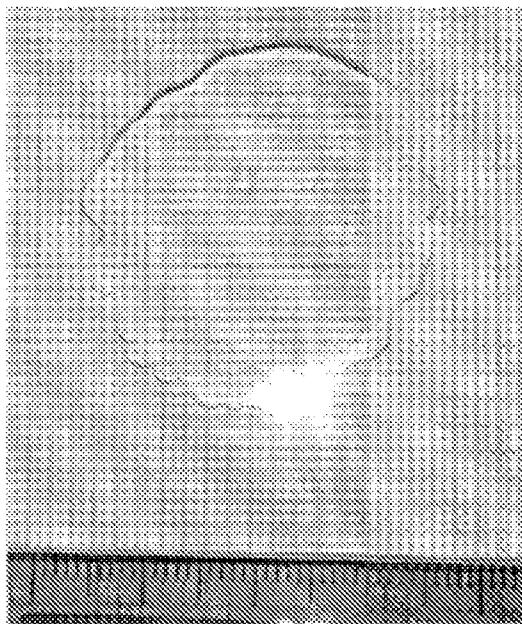
**FIGURA 1B.** Ángulo de contacto usando la placa de cuarzo como sustrato - “Aspirina líquida” DermX™ Direct



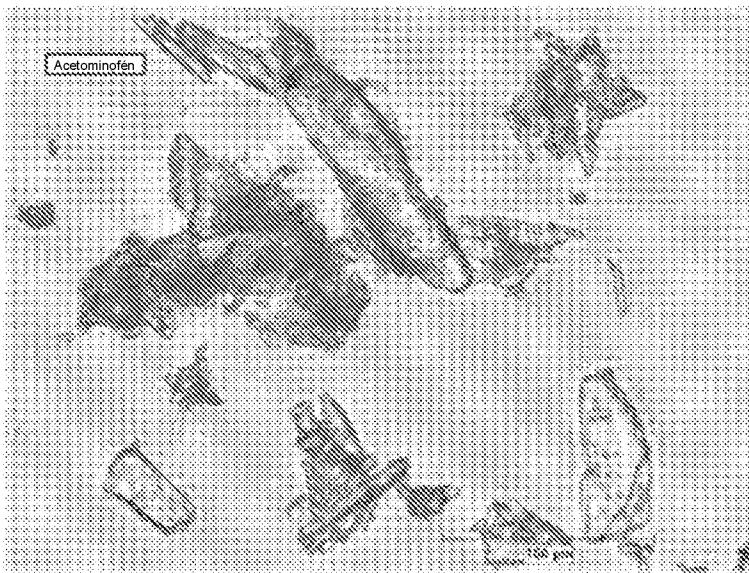
**FIGURA 2A.** Fotomicrografía de propagación usando la placa de cuarzo como sustrato - Agua. Cada división de cuadrícula equivale a 2 mm.



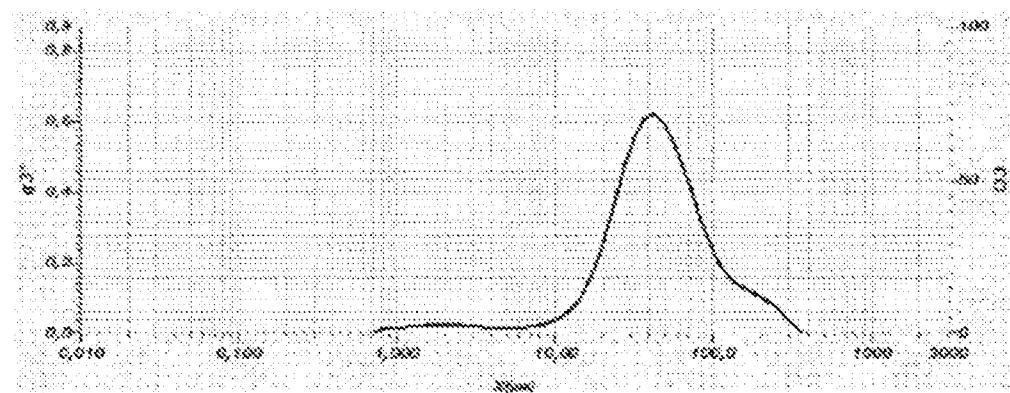
**FIGURA 2B.** Fotomicrografía de propagación usando la placa de cuarzo como sustrato - "Aspirina líquida" DermX™ Direct Cada división de cuadrícula equivale a 2 mm.



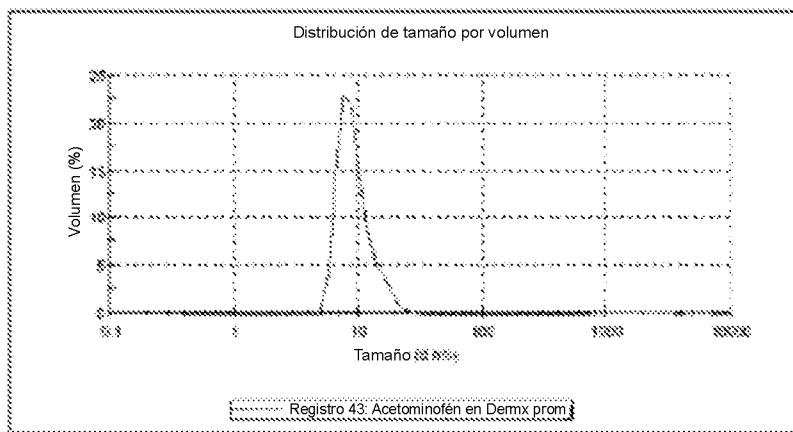
**FIGURA 3A:** Imagen óptica del polvo seco de acetaminofén (aumento 400X).



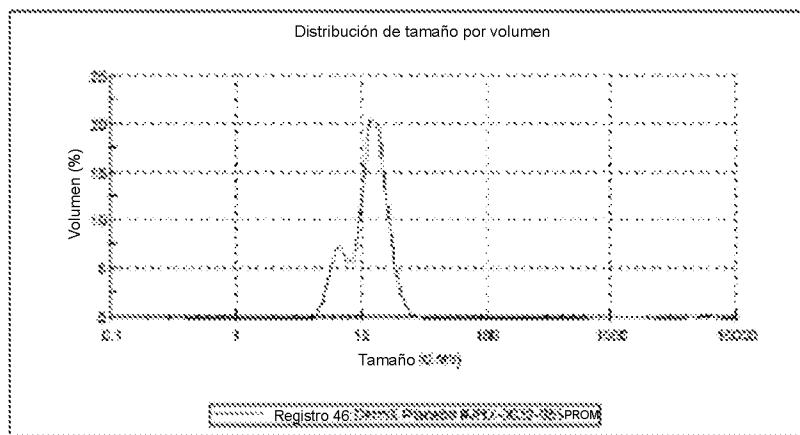
**FIGURA 3B:** Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de acetaminofén.



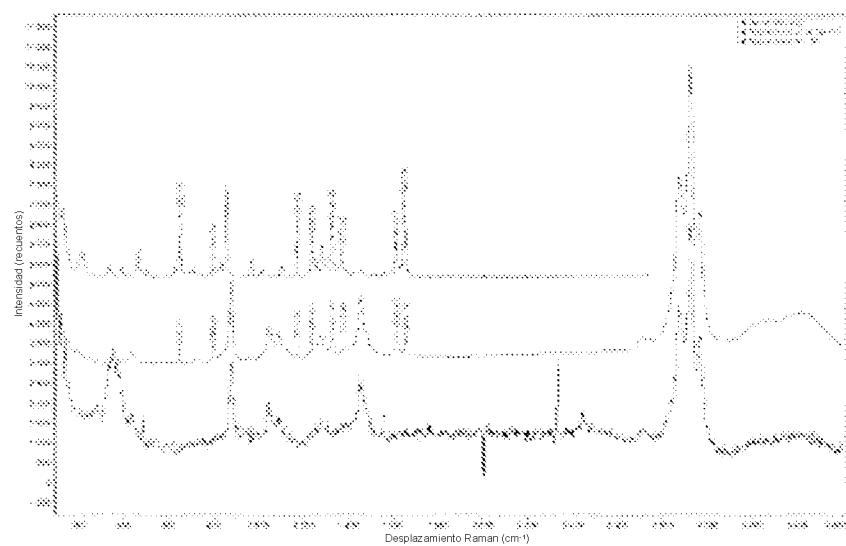
**FIGURA 3C:** Distribución del tamaño de partícula de “acetaminofén líquido”.



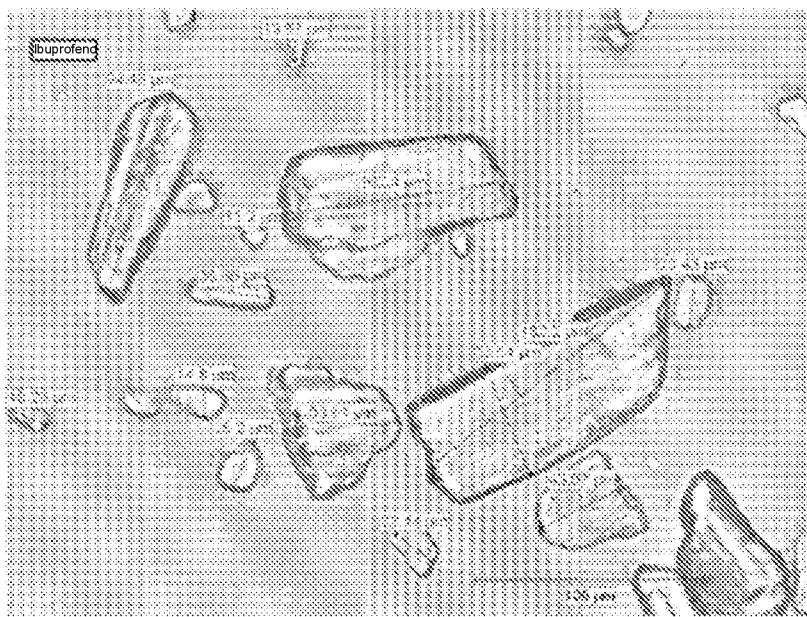
**FIGURA 3D:** Distribución del tamaño de partícula del sistema de portadores DermX™ Megospheres™ (“Placebo”).



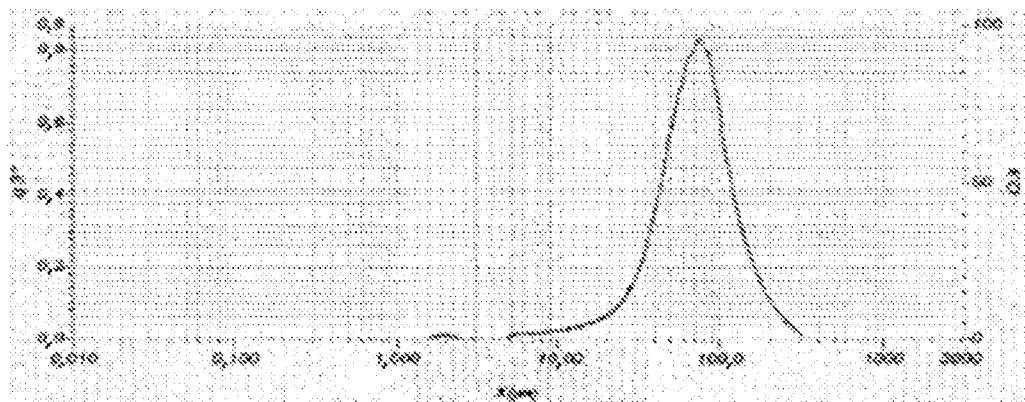
**FIGURA 3E:** Comparación de espectros Raman



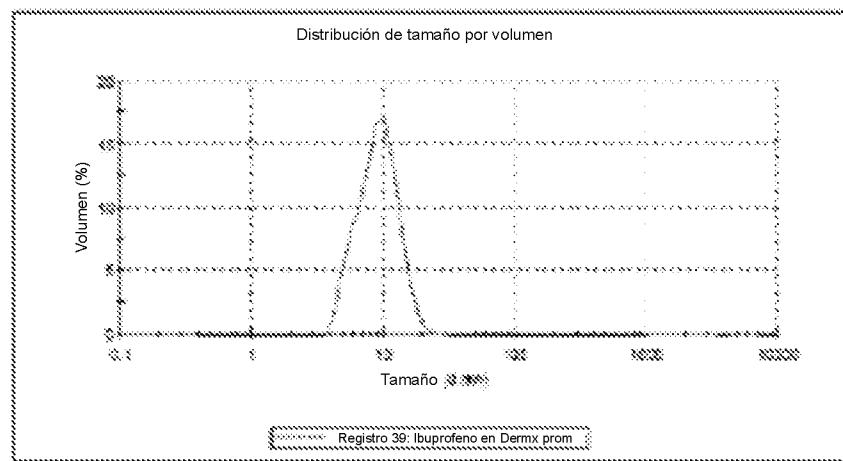
**FIGURA 4A:** Imagen óptica del polvo seco de ibuprofeno (aumento 400X).



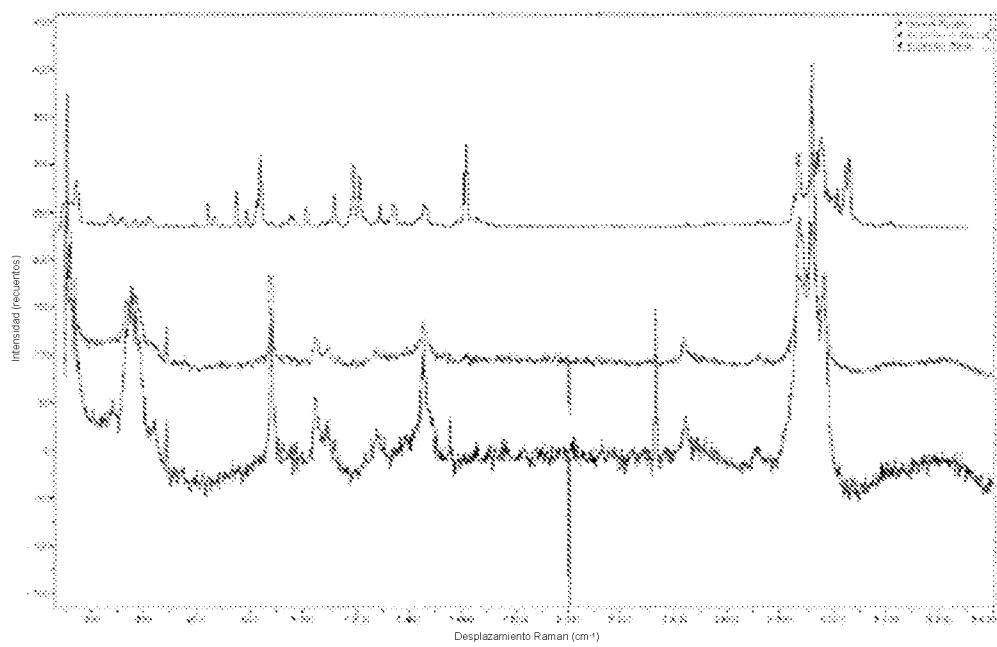
**FIGURA 4B:** Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de ibuprofeno.



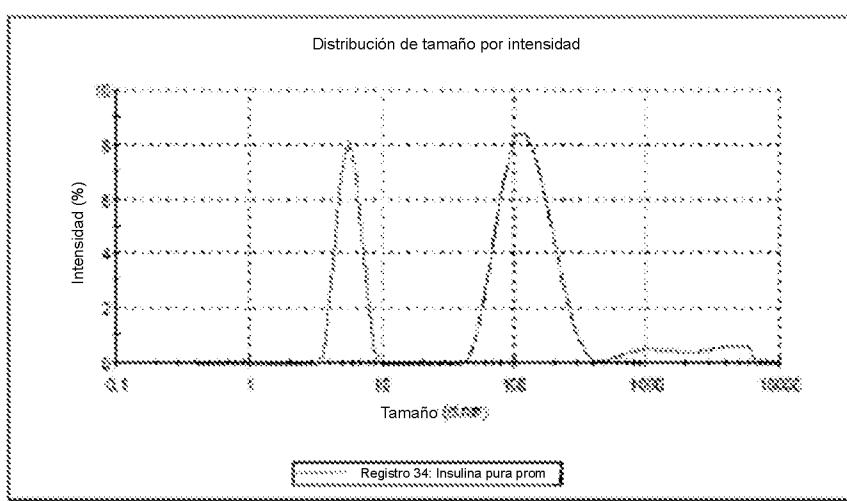
**FIGURA 4C:** Distribución del tamaño de partícula de “Ibuprofeno líquido”.



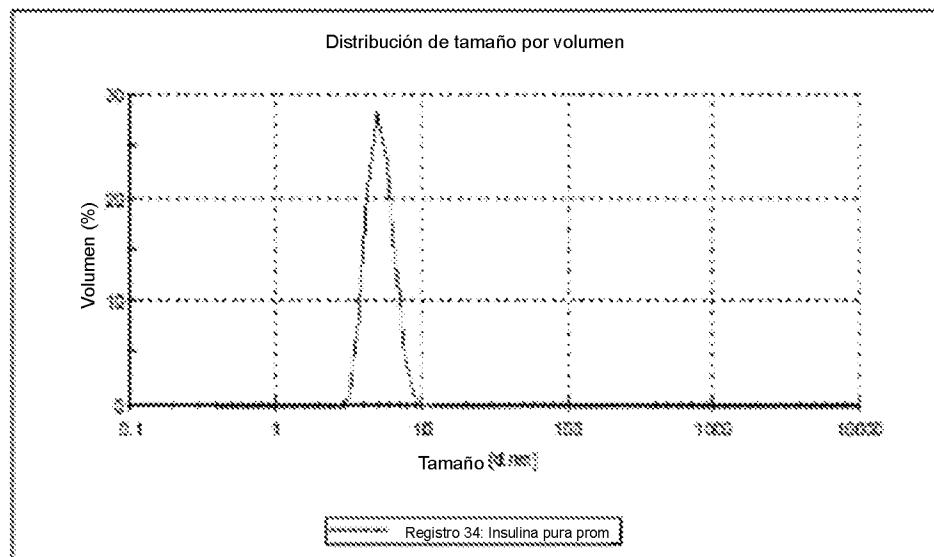
**FIGURA 4D:** Comparación de espectros Raman



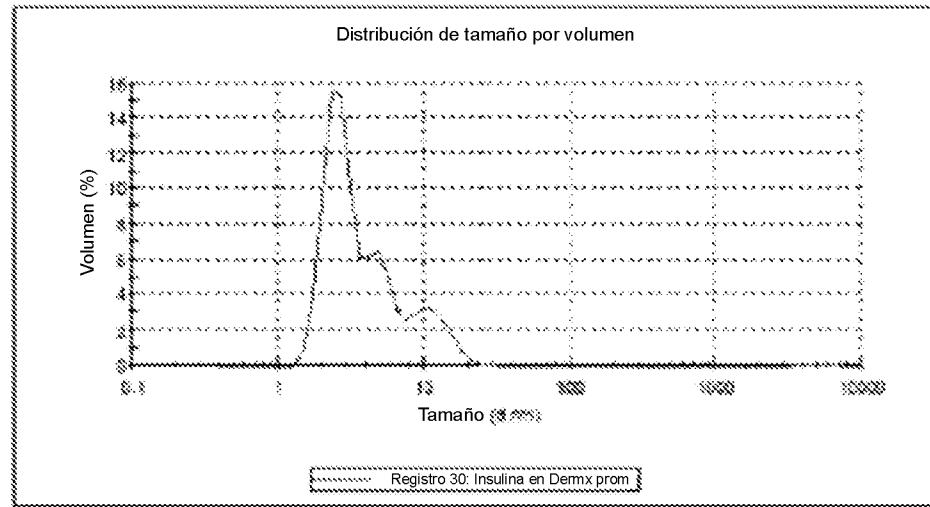
**FIGURA 5A:** Distribución del tamaño de las partículas de la disolución de insulina.



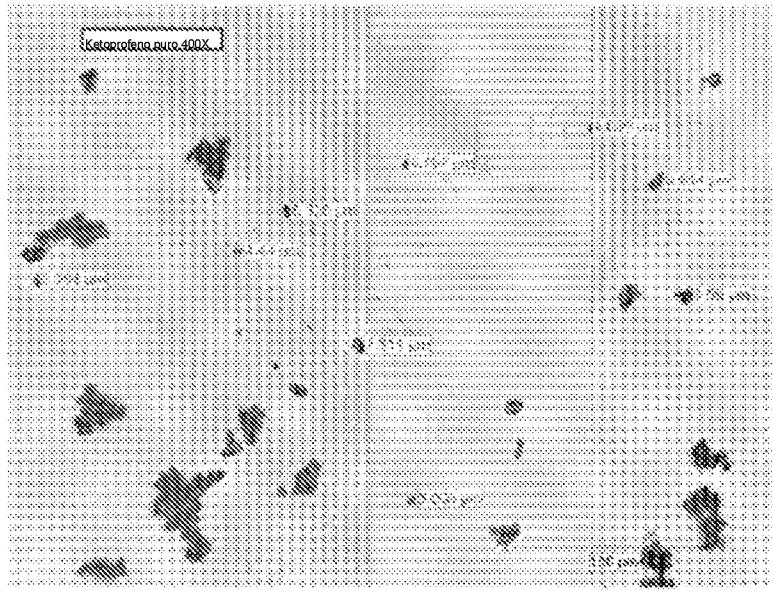
**FIGURA 5B:** Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de insulina.



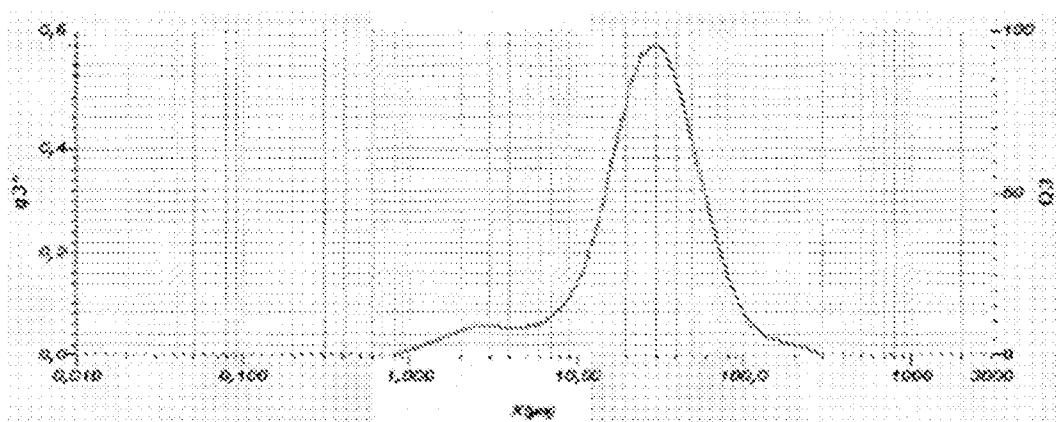
**FIGURA 5C:** Distribución del tamaño de partícula de “Ibuprofeno líquido”.



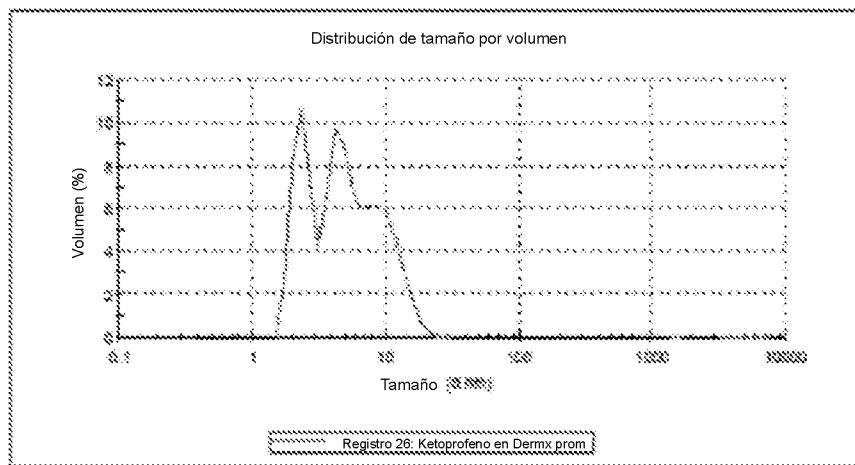
**FIGURA 6A:** Imagen óptica del polvo seco de ketoprofeno (aumento 400X).



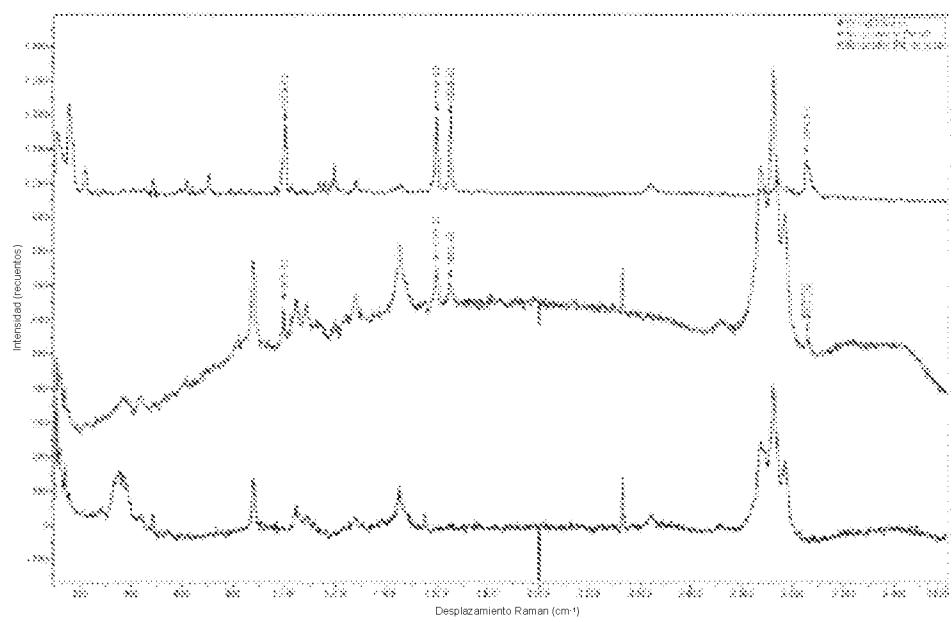
**FIGURA 6B:** Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de ketoprofeno.



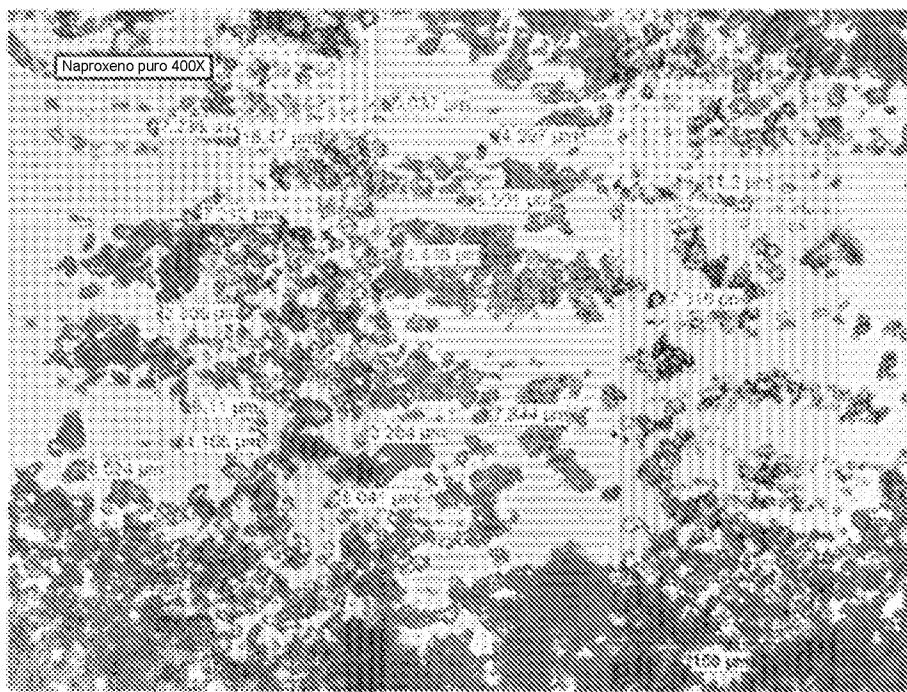
**FIGURA 6C:** Distribución del tamaño de partícula de “ketoprofeno líquido”.



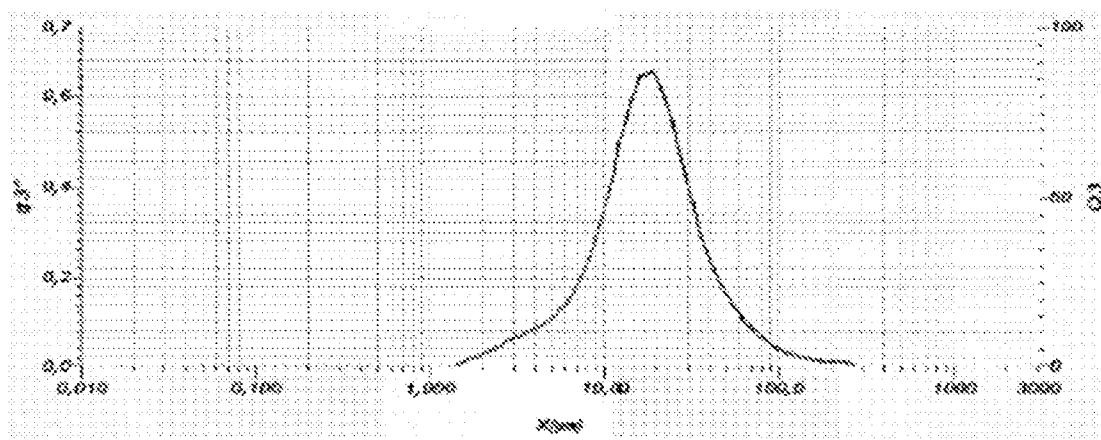
**FIGURA 6D:** Comparación de espectros Raman



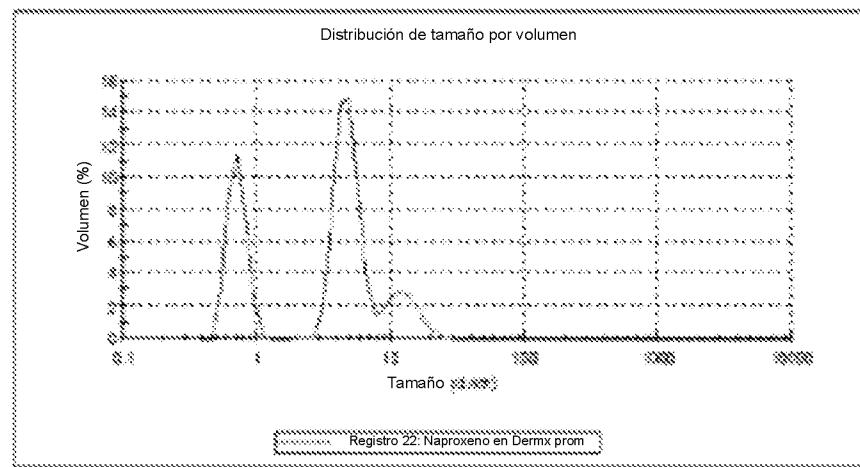
**FIGURA 7A:** Imagen óptica del polvo seco de naproxeno (aumento 400X).



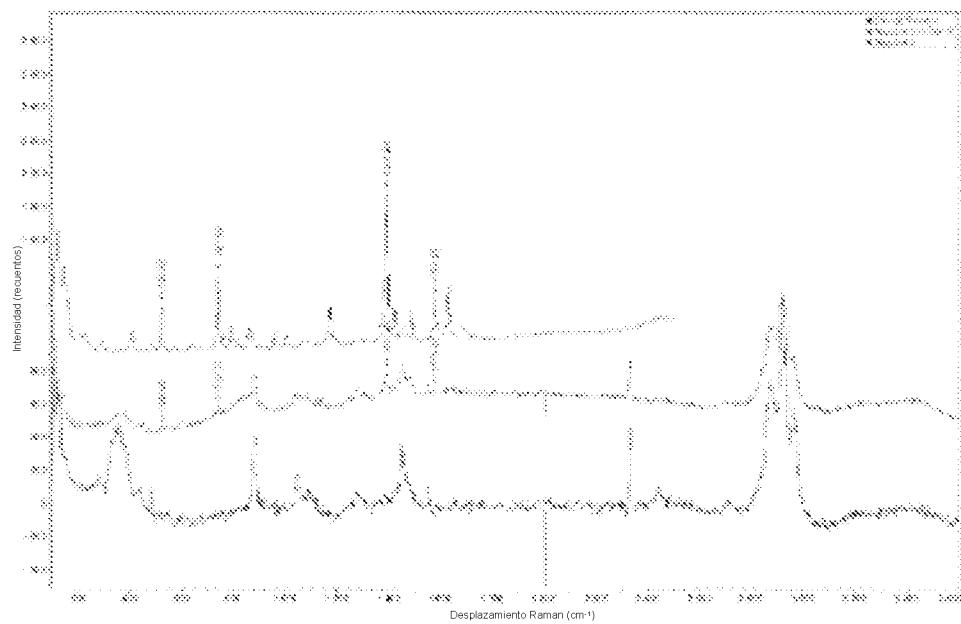
**FIGURA 7B:** Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de naproxeno.



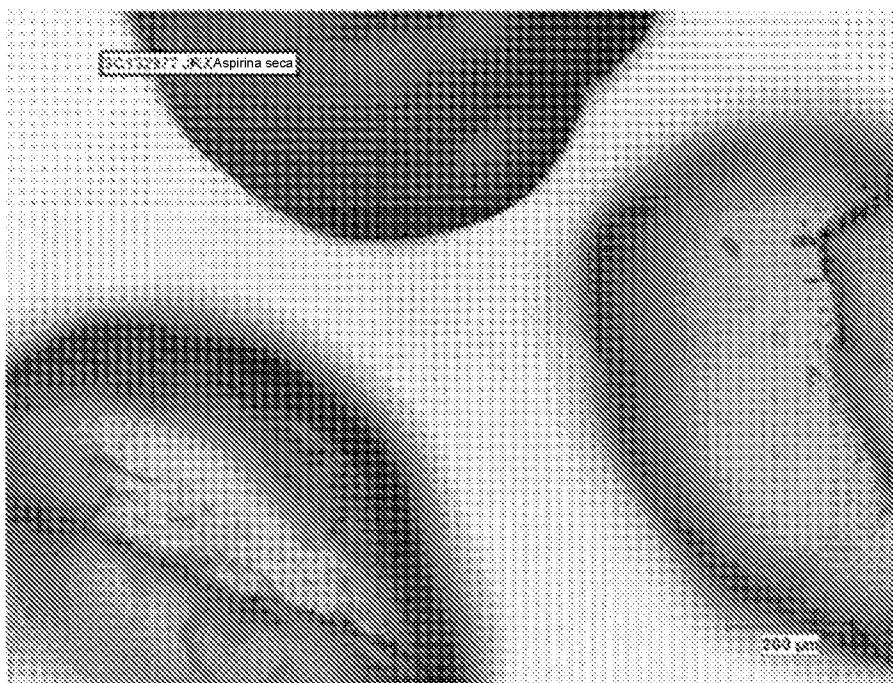
**FIGURA 7C:** Distribución del tamaño de partícula de “naproxeno líquido”.



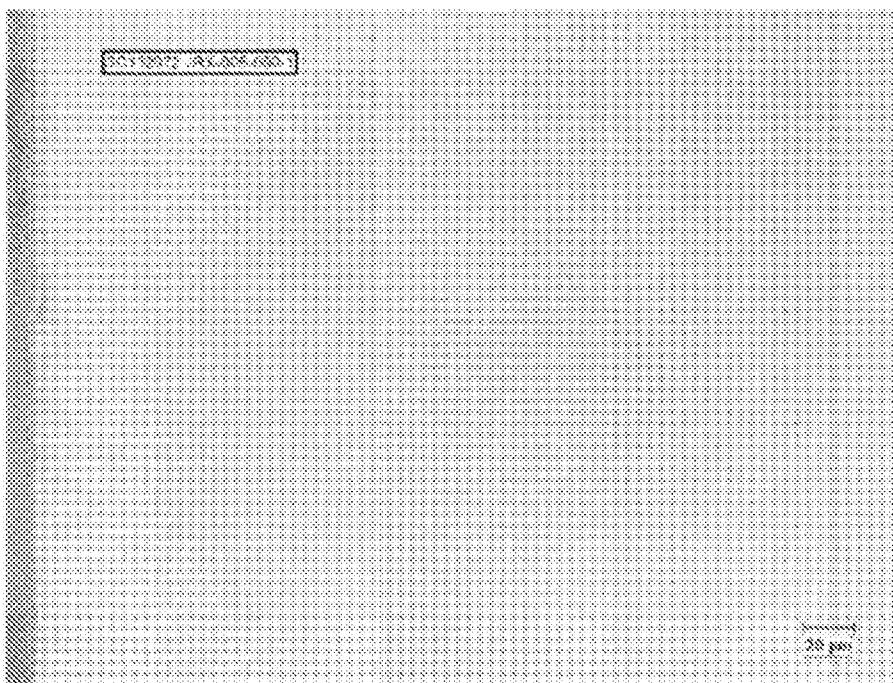
**FIGURA 7D:** Comparación de espectros Raman



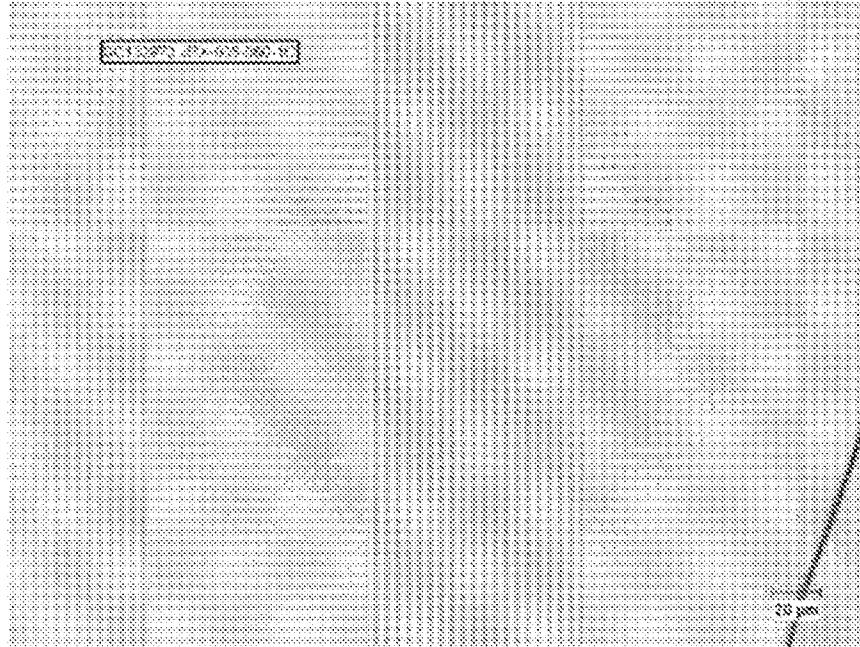
**FIGURA 8A:** Aspirina seca a un aumento de 100X.



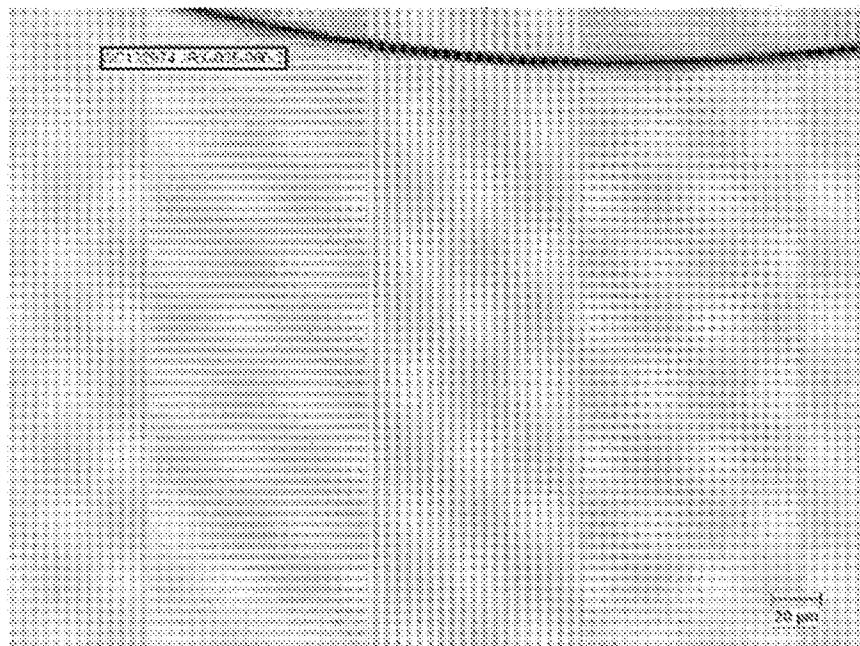
**FIGURA 8B:** Fórmula 1 en aumento de 100X.



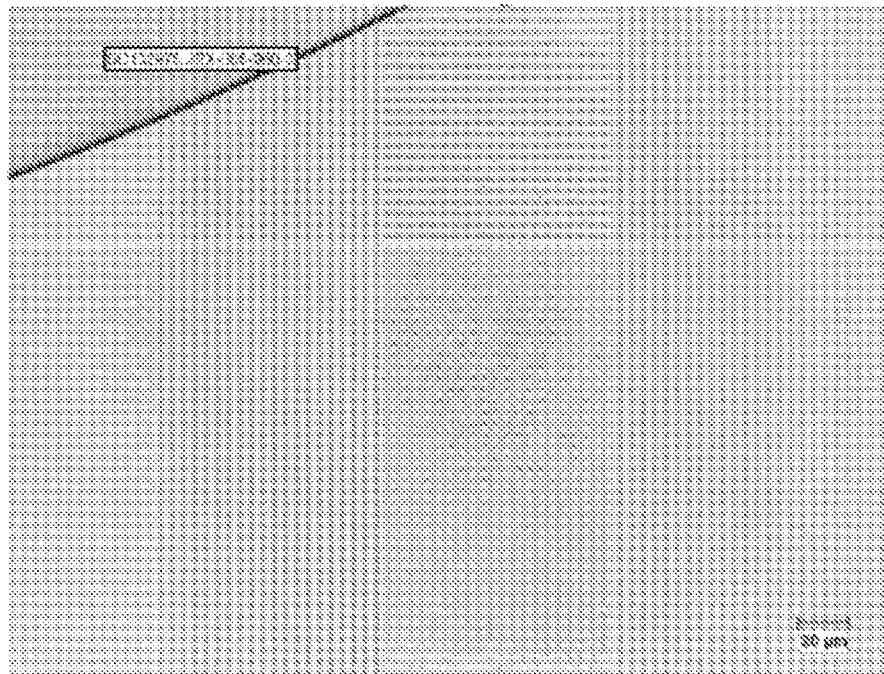
**FIGURA 8C:** Fórmula 1C a un aumento de 100X.



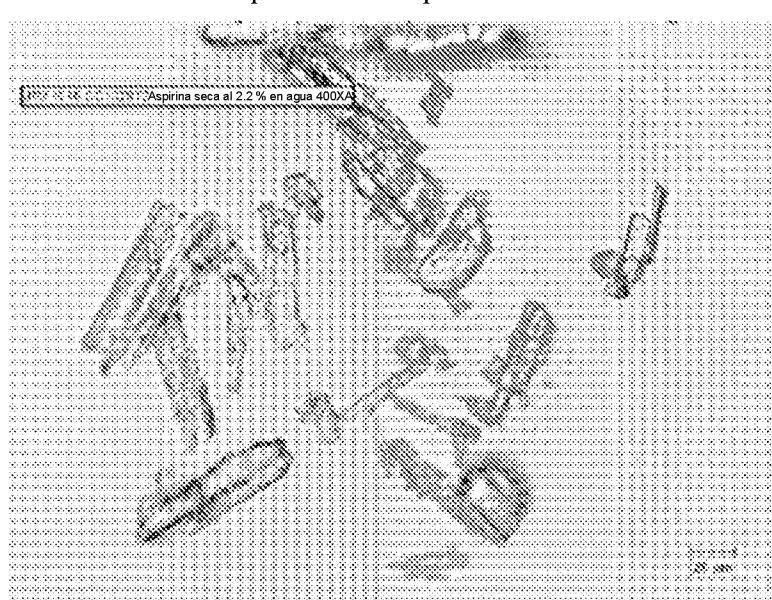
**FIGURA 8D:** Fórmula 2 en aumento de 100X.



**FIGURA 8E:** Fórmula 3 en aumento de 100X.



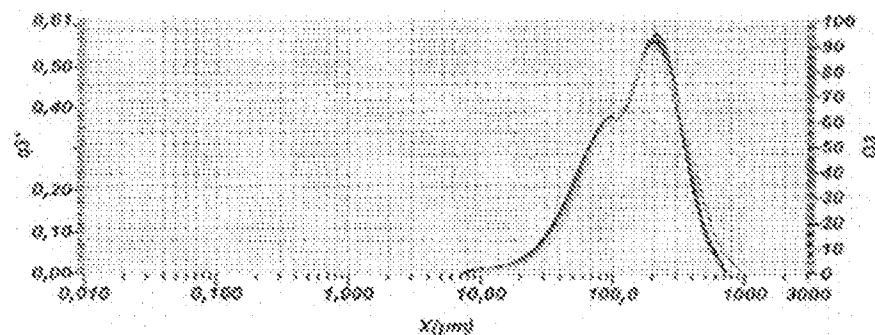
**FIGURA 8F:** Suspensión de aspirina seca a un aumento de 400X.



**FIGURA 8G:** Resultado de difracción láser para aspirina seca al 2.2% en agua.

**MORIEA** Analizador de distribución del tamaño de las partículas por dispersión láser

Tipo de modelo: LASSONNET  
No. HGS : 165400002



Nombre de datos Tipo de gráfico Nombre de muestra Tamaño mediano (μm) Transmisiones (%)  
Aspirina 2.2 % en agua 162,000 (μm) 47,000 (μm) 100,000 (μm)  
Aspirina 2.2 % en agua 153,000 (μm) 50,000 (μm) 100,000 (μm)  
Aspirina 2.2 % en agua 84,000 (μm) 84,000 (μm) 100,000 (μm)

Nombre de datos Nombre de muestra Transmisiones (%) Transmisiones (%) Tamaño medio  
Aspirina 2.2 % en agua 88,000% 83,80% 100,000%  
Aspirina 2.2 % en agua 73,000% 88,70% 100,000%  
Aspirina 2.2 % en agua 88,000% 88,00% 100,000%