

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 132**

51 Int. Cl.:

A61K 47/52 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/59 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2014** **PCT/US2014/050345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015** **WO15021382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2014** **E 14835259 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020** **EP 3030266**

54 Título: **Composiciones tópicas y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

08.08.2013 US 201361863541 P

21.08.2013 US 201361868139 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2021

73 Titular/es:

NOVAN INC. (100.0%)
4105 Hopson Road
Morrisville NC 27560, US

72 Inventor/es:

DOXEY, RYAN y
BAO, JIAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 836 132 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones tópicas y métodos de uso de las mismas

5 **Declaración de ayuda de la Administración del Estado**

La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo el contrato No. W81XWH-11-C-0029 otorgado por el Departamento de Defensa de los Estados Unidos y la subvención N.º 5R43AI096569 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno posee ciertos derechos sobre la invención.

10

Campo de la invención

La presente invención generalmente se refiere a composiciones tópicas y métodos de uso las mismas.

15 **Antecedentes**

Los principios farmacéuticos activos (API) sensibles a la humedad pueden presentar retos cuando se administran por vía tópica. Si bien el API puede incorporarse en una composición tópica hidrofóbica para que tenga una estabilidad de vida útil adecuada, esta misma estabilidad puede reducir la capacidad para administrar el fármaco si la humedad es el agente activador.

20

El documento WO 01/21148A1 (Kroencke et al) desvela una composición que contiene al menos un compuesto liberador de NO para usar como un agente administrado por vía tópica que es biológicamente activo en el sitio de aplicación.

25

El documento WO 2011/022652 (Stasko et al) desvela geles tópicos que pueden liberar óxido nítrico y métodos para usar tales geles tópicos en el tratamiento de heridas y otras dolencias de la piel.

El documento WO 2012/082976 (Bauman et al) desvela métodos para usar óxido nítrico gaseoso y/o al menos una fuente de óxido nítrico para reducir la producción de sebo en la piel de un sujeto.

30

El documento US 2012/134951 (Stasko et al) desvela geles tópicos que pueden liberar óxido nítrico y métodos para usar tales geles tópicos en el tratamiento de heridas y otras dolencias de la piel.

El documento US 2009/214618 (Schoenfrisch et al) desvela partículas que liberan óxido nítrico para administrar óxido nítrico y su uso en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas.

La presente invención puede abordar deficiencias previas en la técnica proporcionando composiciones tópicas y métodos para usar las mismas.

35 **Sumario**

Un primer aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica tópica de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

40

Un segundo aspecto de la presente invención comprende una composición que comprende una mezcla de una primera composición y una segunda composición, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

La composición para administración tópica puede comprender una mezcla autoemulsionante.

45

Otro aspecto de la presente invención comprende un kit de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto adicional de la presente invención comprende un método para almacenar de forma estable una macromolécula modificada con diolato de diazenio en una composición hidrofóbica y liberar óxido nítrico de la macromolécula modificada con diolato de diazenio, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

50

También se desvela en el presente documento un método para proporcionar una composición antimicrobiana tópica que comprende: mezclar una composición hidrofóbica con una composición hidrofílica que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 para formar una mezcla; y aplicar la mezcla a la piel de un sujeto.

55

También se desvela en el presente documento un método para aumentar la velocidad de curación de una herida que comprende: aplicar tópicamente una mezcla que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

Los aspectos anteriores y otros de la presente invención se describirán ahora con más detalle, incluidas otras realizaciones descritas en el presente documento.

60

Breve descripción de los dibujos

La **figura 1** muestra un gráfico de la liberación de NO de diferentes formulaciones que contienen pomada Nitricil™ NVN4 (1,8 % p/p de NO).

65

La **figura 2** muestra un gráfico de los recuentos bacterianos combinados de *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC BAA 1686 después de la aplicación del tratamiento los días 4 y 7.

La **figura 3** muestra un gráfico de los recuentos bacterianos combinados de *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC BAA 1686 después de la aplicación del tratamiento los días 4 y 7.

La **figura 4** muestra un gráfico de los recuentos bacterianos de *A. baumannii* después de la aplicación del tratamiento los días 4 y 7.

La **figura 5** muestra un gráfico de los recuentos bacterianos de *S. aureus* después de la aplicación del tratamiento los días 4 y 7.

La **figura 6** muestra un gráfico de los recuentos bacterianos de *C. albicans* después de la aplicación del tratamiento los días 4 y 7.

La **figura 7** muestra un gráfico de la liberación de óxido nítrico (NO) acumulado a lo largo del tiempo para cada una de las tres mezclas.

La **figura 8** muestra un gráfico de la liberación de NO en tiempo real a lo largo del tiempo para cada una de las tres mezclas.

La **figura 9** muestra un gráfico de la liberación de óxido nítrico (NO) acumulado a lo largo del tiempo para cada una de las dos pomadas.

La **figura 10** muestra un gráfico de la liberación de NO en tiempo real a lo largo del tiempo para cada una de las dos pomadas.

La **figura 11** ilustra un ejemplo esquemático de gotículas de aceite que abarcan un API con agua rodeando las gotículas de aceite.

Descripción detallada

A continuación se describirá la presente invención más a fondo en el presente documento. La presente invención puede, sin embargo, incorporarse en formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones que se muestran en el presente documento. Más bien, estas realizaciones se proporcionan para que esta divulgación sea minuciosa y completa.

La terminología usada en la descripción de la invención en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares y no debe considerarse limitante de la invención. Como se usa en la descripción de la invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/una" y "el/la" pretenden incluir las formas en plural también, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos (incluyendo los términos técnicos y científicos) usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención. Se entenderá adicionalmente que términos, como los definidos en los diccionarios de uso común, deben interpretarse como que tienen un significado que es consistente con su significado en el contexto de la presente solicitud y la técnica relevante y no deben interpretarse en un sentido idealizado o demasiado formal a menos que se defina expresamente en el presente documento. La terminología usada en la descripción de la invención en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares y no debe considerarse limitante de la invención. En caso de conflicto terminológico, rige la presente memoria descriptiva.

Además, como se usa en el presente documento, "y/o" se refiere y abarca todas y cada una de las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados asociados, así como la falta de combinaciones cuando se interpreta en la alternativa ("o").

A menos que el contexto indique lo contrario, se pretende específicamente que las diversas características de la invención descritas en el presente documento se puedan usar en cualquier combinación. Además, la presente invención también contempla que, en algunas realizaciones de la invención, se puede excluir u omitir cualquier característica o combinación de características expuestas en el presente documento. A modo de ilustración, si la memoria descriptiva establece que un complejo comprende los componentes A, B y C, se pretende específicamente que cualquiera de A, B o C, o una combinación de los mismos, se puede omitir y negar.

Como se usan en el presente documento, la frase de transición "que consiste esencialmente en" (y variantes gramaticales) debe interpretarse como que abarca los materiales o etapas citados "y aquellos que no afectan materialmente a las características básicas y nuevas" de la invención reivindicada. Véase, *En re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q. 461, 463 (CCPA 1976) (énfasis en el original); véase también MPEP § 2111.03. Por tanto, la expresión "que consiste esencialmente en" como se usa en el presente documento no debe interpretarse como equivalente a "que comprende".

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a un valor mensurable, tal como una cantidad o concentración y similares, pretende abarcar variaciones de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ o incluso $\pm 0,1\%$ del valor especificado, así como el valor especificado. Por ejemplo, "aproximadamente X" donde X es el valor mensurable, pretende incluir X, así como variaciones de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$, o incluso $\pm 0,1\%$ de X. Un intervalo proporcionado en el presente documento para un valor mensurable puede incluir cualquier otro intervalo y/o valor individual en el mismo.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, se proporcionan en el presente documento composiciones tópicas. En algunas realizaciones, una composición tópica de la presente invención comprende una mezcla. "Mezcla", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de al menos dos composiciones diferentes. En algunas realizaciones, las al menos dos composiciones diferentes pueden ser miscibles.

5 En realizaciones particulares, el término mezcla se refiere a las al menos dos composiciones diferentes que se mantienen sustancialmente aisladas entre sí hasta el momento próximo de uso o aplicación. En determinadas realizaciones, el término mezcla se refiere a las al menos dos composiciones diferentes que se mantienen sustancialmente aisladas entre sí hasta su dispensación, tal como con los productos dispensados por farmacéuticos. En algunas realizaciones, una o más composiciones presentes en una mezcla pueden mantenerse sustancialmente
10 aisladas de una o más de otras composiciones presentes en una mezcla. Con el término mezcla no se pretende hacer referencia a una composición que se crea en el momento de la fabricación de la composición o producto, tal como mediante la combinación de ingredientes para crear la composición. La combinación de dos o más composiciones diferentes, tales como 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más composiciones, para formar una mezcla se puede lograr mezclando, combinando, poniendo en contacto, aplicando a una misma área o región, emulsionando y similares las dos o más
15 composiciones diferentes. La combinación de dos o más composiciones diferentes se puede llevar a cabo para inducir una reacción química. Una composición puede ser diferente a otra composición en la cantidad o concentración de uno o más componentes, el tipo (por ejemplo, composición química) de uno o más componentes y/o la presencia y/o ausencia de uno o más componentes.

20 Una mezcla de la presente invención puede comprender al menos una composición que modula una propiedad de otra composición y/o un componente presente en la mezcla. La propiedad modulada puede compararse con la propiedad de la composición y/o componente en ausencia de la mezcla. Por ejemplo, la mezcla puede comprender al menos una composición (es decir, una primera composición) que modula el pH de otra composición (es decir, una segunda composición) y/o la liberación de un principio farmacéutico activo (API) en otra composición (es decir, una
25 segunda composición). Como se usan en el presente documento, la liberación del API se refiere a la liberación del API en sí y/o la liberación de uno o más agentes activos del API (por ejemplo, cuando un profármaco es el API y la forma activa del fármaco puede liberarse). Por ejemplo, en realizaciones en las que el API es un API que libera óxido nítrico, las referencias a la liberación de API pueden referirse a la liberación de óxido nítrico del API. El pH de la mezcla se puede comparar con el pH de la segunda composición cuando no está mezclado con la primera composición. La liberación del API de la mezcla se puede comparar con la liberación del API en ausencia de la mezcla (es decir, la liberación del componente API individual y/o la liberación del API de la segunda composición cuando la segunda
30 composición no está en mezcla con la primera composición).

"Modular" "que modula", "modulación", y variaciones gramaticales de los mismos, como se usan en el presente documento, se refieren a un aumento o reducción en una propiedad (por ejemplo, el pH y/o liberación de un API) en una mezcla de la presente invención en comparación con la propiedad en ausencia de la mezcla. Como se usan en el presente documento, los términos "aumentar", "aumenta", "aumentado", "que aumenta" y términos similares indican una elevación en una propiedad (por ejemplo, el pH y/o la liberación de un API) de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 % o más en comparación con la propiedad en
40 ausencia de la mezcla. Como se usan en el presente documento, los términos "reducen", "reduce", "reducido", "reducción" y términos similares se refieren a una disminución en una propiedad (por ejemplo, el pH y/o la liberación de un API) de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 25 %, 35 %, 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 % o más en comparación con la propiedad en ausencia de la mezcla.

45 En algunas realizaciones, una mezcla puede comprender al menos dos composiciones (es decir, una primera composición y una segunda composición). La primera composición puede modular el pH de la segunda composición y/o la liberación de un API presente en la segunda composición o viceversa. Las mezclas que comprenden dos composiciones se describen en el presente documento con fines ilustrativos, pero se entiende que la mezcla puede comprender más de dos composiciones diferentes, tal como, aunque sin limitación, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más
50 composiciones. Una o más de las composiciones presentes en la mezcla pueden modular una propiedad de otra composición en la mezcla. La propiedad modulada puede ser la misma propiedad o una propiedad diferente. En algunas realizaciones, dos o más composiciones diferentes en una mezcla pueden modular juntas una propiedad de otra composición en la mezcla.

55 Una mezcla de la presente invención puede formarse mediante exposición directa y/o indirecta de al menos un componente en una primera composición al menos a un componente en una segunda composición. Por ejemplo, se puede formar una mezcla mezclando y/o combinando la primera composición y la segunda composición antes de, durante y/o después de la aplicación tópica a un sujeto. La mezcla puede comprender una sola fase aunque se pueda preparar a partir de al menos dos composiciones diferentes. Un ejemplo adicional de exposición directa de una primera
60 composición y una segunda composición para formar una mezcla puede producirse aplicando una o más capas de la segunda composición sobre un sujeto y, a continuación, aplicando una o más capas de la primera composición sobre un sujeto o viceversa. La exposición indirecta puede producirse aplicando una segunda composición sobre un sujeto y, a continuación, aplicando una primera composición sobre un sujeto a través de un sustrato, tal como, aunque sin limitación, un paño, vendaje, gasa y similares, o viceversa, para formar una mezcla.

65 En determinadas realizaciones, la mezcla puede ser autoemulsionante. En realizaciones particulares, la mezcla

autoemulsionante comprende una primera composición que comprende agua y una segunda composición que comprende un aceite, agente anfílico y/o agente emulsionante. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen, aunque sin limitación, fosfatidilcolinas; lecitina; tensioactivos, tales como compuestos polietoxilados que incluyen polisorbato 20, 21, 40, 60, 61, 65, 81, 85, 120 de Tween 80 y otros aductos de polioxietileno de ésteres de sorbitán, ácidos grasos, alcoholes grasos, lanolina, alcoholes de lanolina, aceite de ricino (natural o hidrogenado) o alquilbencenos; y cualquier combinación de los mismos.

Una mezcla autoemulsionante puede formar una emulsión espontánea (por ejemplo, con la aplicación de energía mecánica mínima o nula) al combinar las al menos dos composiciones de la mezcla. En algunas realizaciones, es posible que la mezcla autoemulsionante no requiera y/o necesite calor para formar una emulsión espontánea. En algunas realizaciones, una mezcla autoemulsionante puede emulsionarse espontáneamente mediante una reacción química bajo una fuerza mecánica y/o externa mínima o nula para formar una emulsión espontánea. Por ejemplo, un sujeto y/o un tercero pueden formar la mezcla autoemulsionante mezclando las al menos dos composiciones de la mezcla con las manos. En algunas realizaciones, la fuerza mecánica mínima puede proporcionar suficiente cizallamiento para emulsionar las al menos dos composiciones de la mezcla. En algunas realizaciones, la fuerza mecánica mínima para emulsionar las al menos dos composiciones de la mezcla puede tener una velocidad de cizallamiento en un intervalo de aproximadamente 1 s^{-1} a aproximadamente 5.000 s^{-1} , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 10 s^{-1} a aproximadamente 200 s^{-1} , de aproximadamente 100 s^{-1} a aproximadamente 1.000 s^{-1} , de aproximadamente 500 s^{-1} a aproximadamente 3.000 s^{-1} o de aproximadamente 10 s^{-1} a aproximadamente 2.500 s^{-1} .

La mezcla autoemulsionante al formar una emulsión puede contener y/o ser una sola fase. En algunas realizaciones, la mezcla autoemulsionante puede ser una emulsión gruesa, una microemulsión o una nanoemulsión. En algunas realizaciones, la mezcla autoemulsionante puede ser una emulsión continua o que no se separa y/o una composición homogénea. En algunas realizaciones, una mezcla autoemulsionante puede encapsular un componente hidrofóbico en un componente hidrofílico. Como se ilustra en la **Figura 11**, en algunas realizaciones, una mezcla autoemulsionante puede contener gotículas de un aceite o una fase hidrofóbica con agua o una fase hidrofílica rodeando a las gotículas, y las gotículas pueden encapsular un API.

En algunas realizaciones, se puede formar una mezcla autoemulsionante al combinar una composición hidrofóbica y una composición hidrofílica. En algunas realizaciones, la composición hidrofílica puede ser un hidrogel. En algunas realizaciones, la composición hidrofóbica puede determinar si la composición es una composición autoemulsionante. En algunas realizaciones, la composición hidrofóbica puede no comprender un componente con propiedades hidrofílicas, tal como, por ejemplo, un polietilenglicol fuertemente hidrofílico (por ejemplo, PEG 400). En algunas realizaciones, la composición hidrofóbica no comprende un componente con un valor de equilibrio hidrófilo-lipofílico (HLB) superior a 15.

En algunas realizaciones, la mezcla es una emulsión continua (es decir, una emulsión que no se separa). En algunas realizaciones, la mezcla puede permanecer como una emulsión continua y/o puede permanecer junta como una sola fase durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más días, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más semanas, o 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses. En algunas realizaciones, la mezcla puede ser una emulsión continua durante un período de tiempo suficiente para aplicar la composición a un sujeto. Una composición que se separa en dos o más fases en 1 día de combinación de dos o más partes de la composición no se considera una mezcla autoemulsionante y/o una emulsión continua.

En algunas realizaciones, una mezcla autoemulsionante puede tener un tamaño de gotícula (por ejemplo, diámetro) superior a $100 \mu\text{m}$. En algunas realizaciones, la mezcla autoemulsionante puede formar o producir una emulsión que puede tener un tamaño de gotícula de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ o menos, tal como, aunque sin limitación, aproximadamente $90 \mu\text{m}$, $70 \mu\text{m}$, $50 \mu\text{m}$, $30 \mu\text{m}$ o menos, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo. En algunas realizaciones, la mezcla autoemulsionante puede formar o producir una emulsión que puede tener un tamaño de gotícula de más de $1 \mu\text{m}$. En algunas realizaciones, la mezcla autoemulsionante puede formar o producir una nanoemulsión que puede tener un tamaño de gotícula de aproximadamente 400 nm o menos, tal como, aunque sin limitación, aproximadamente 300 nm , 200 nm , 100 nm , 50 nm o menos, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo. En algunas realizaciones, una mezcla autoemulsionante puede comprender gotículas de tamaño sustancialmente uniforme.

La primera composición de la mezcla se puede configurar para modular la liberación de un API presente en la segunda composición, tal como, por ejemplo, aunque sin limitación, un API liberador de NO. En algunas realizaciones, cuando se forma una mezcla que comprende la primera y segunda composiciones, el agua presente en la primera composición puede entrar en contacto con la segunda composición para modular la liberación de un API presente en la segunda composición, tal como, aunque sin limitación, un API liberador de NO. Como alternativa o adicionalmente, en algunas realizaciones, la primera composición en una mezcla puede modular el pH de la segunda composición en la mezcla, modulando así la liberación de un API presente en la segunda composición, tal como, aunque sin limitación, un API liberador de NO. En algunas realizaciones, la primera composición en una mezcla puede configurarse para suministrar agua a la segunda composición en la mezcla y/o configurarse para modular el pH de la segunda composición en la mezcla. En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede aumentar la solubilidad de un API (por ejemplo, un API que libera NO) y/o puede aumentar la biodisponibilidad de un API o un componente activo de un API (por ejemplo, NO).

Los inventores de la presente invención descubrieron, sorprendentemente, que se podía preparar una mezcla que comprendiera una emulsión de agua (es decir, una fase hidrofílica) y aceite (es decir, una fase hidrofóbica) que proporcionara suficiente liberación de NO. Sorprendentemente, los inventores descubrieron además que se podía preparar una mezcla que tuviera una sola fase mediante la combinación de una composición hidrofóbica y una composición hidrofílica, y que tal composición podía proporcionar suficiente liberación de NO. Los inventores también descubrieron, sorprendentemente, mezclas autoemulsionantes como se describe en el presente documento.

Una mezcla de la presente invención puede proporcionar un patrón de liberación particular para un API presente en la mezcla. El patrón de liberación de API se puede determinar comparando la cantidad o concentración de API liberada durante un período de tiempo y/o la velocidad de liberación de un API de la mezcla durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, las al menos dos composiciones diferentes presentes en la mezcla se seleccionan para proporcionar un patrón de liberación de API particular. El patrón de liberación de API puede ser deseable para una lesión, enfermedad, trastorno o indicación de tratamiento en particular. En algunas realizaciones, la mezcla se puede configurar para proporcionar un patrón de liberación particular de un API presente en la mezcla.

En algunas realizaciones, las al menos dos composiciones diferentes presentes en la mezcla pueden seleccionarse para proporcionar a la mezcla un pH de menos de aproximadamente pH 11, tal como, aunque sin limitación, aproximadamente 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o menos. En algunas realizaciones, las al menos dos composiciones diferentes presentes en la mezcla pueden seleccionarse para proporcionar a la mezcla un pH superior a aproximadamente pH 4, tal como, aunque sin limitación, aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 años o más. En determinadas realizaciones, el pH de la mezcla puede estar entre aproximadamente pH 4 y aproximadamente pH 11, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 9, de aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 9, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8, pH 7 a aproximadamente pH 10 o de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7. En algunas realizaciones, al menos una de las composiciones presentes en la mezcla puede mantener el pH de la mezcla en un intervalo de pH particular. El pH de la mezcla puede variar con el tiempo y esto puede causar que la velocidad de liberación del API de la mezcla varíe con el tiempo. Para las mezclas en las que el pH cambia con el tiempo, el pH de la mezcla se puede medir en aproximadamente 30 minutos después de la combinación, en algunas realizaciones, dentro de aproximadamente 10 minutos después de la combinación y, en algunas realizaciones, 2 minutos después de la combinación. En algunas realizaciones, el pH de la mezcla se puede medir aproximadamente a los 5 minutos, 30 minutos, 1 hora y/o 24 horas después de la combinación.

Una mezcla de la presente invención puede proporcionar la liberación inmediata del API de la mezcla y/o la liberación sostenida del API de la mezcla. Como se usan en el presente documento, liberación inmediata se refiere a la liberación del 50 % o más del API dentro de las 4 horas posteriores a la mezcla y liberación sostenida se refiere a la liberación de menos del 50 % del API dentro de las 4 horas posteriores a la mezcla. En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede aumentar la cantidad de API liberada y/o la potencia de una API presente en al menos una composición en la mezcla manteniendo el pH de la mezcla en un intervalo de pH particular en comparación con la liberación y/o potencia del API en la composición en ausencia de la mezcla. En determinadas realizaciones, el pH de la mezcla se mantiene por debajo de 9.

El API presente en la mezcla se puede liberar de forma sustancialmente continua desde la mezcla durante un período de tiempo. "De forma sustancialmente continua" y las variantes gramaticales de las mismas, como se usa en el presente documento, hacen referencia a la liberación de un API de la mezcla durante todo o parte del tiempo, de manera que, en promedio, la liberación del API confiere un efecto beneficioso general sobre el sujeto. Por tanto, puede haber uno o más períodos de tiempo cortos, intermitentes y/o regulares en los que no se libera el API, pero el efecto beneficioso general del API sobre el sujeto permanece. En algunas realizaciones, la mezcla puede proporcionar un patrón de liberación de API que es sustancialmente continua durante un período de tiempo y proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del API durante el período de tiempo. En algunas realizaciones, la cantidad de API liberada y/o la velocidad de liberación de API puede variar durante un período de tiempo. En determinadas realizaciones, la mezcla puede comprender dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más) velocidades de liberación para el API.

La mezcla puede proporcionar un patrón de liberación de API que sea sustancialmente constante durante un período de tiempo. "Sustancialmente constante" como se usa en el presente documento se refiere a un valor mensurable, tal como la cantidad de API o la velocidad de liberación de API, en promedio, variando menos de aproximadamente 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 1 % o menos durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la velocidad de liberación de API puede ser sustancialmente constante durante un período de tiempo y variar durante otro período de tiempo consecutivo o no consecutivo y viceversa.

En algunas realizaciones, la mezcla puede proporcionar un patrón de liberación de API que tiene una porción de liberación rápida y una porción de liberación sustancialmente constante. La porción de liberación rápida puede comprender la cantidad de API liberada de la administración (es decir, $t = 0$) hasta 2 horas después de la administración o cualquier intervalo en la misma, tal como, aunque sin limitación, de 0 a 1 hora o de 0 a 30 minutos después de la administración. La porción de liberación sustancialmente constante puede comprender la cantidad de API liberada desde inmediatamente después de que se libera la porción de liberación rápida hasta la cantidad final de API. Un API puede liberarse de una mezcla de la presente invención durante cualquier período de tiempo. En algunas realizaciones,

se puede liberar un API de la mezcla durante al menos aproximadamente 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3, días, 4 días, 5, días, 6 días, 7 días o más, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo. El API liberado de la mezcla puede liberarse en una cantidad que en general proporcione un efecto beneficioso en el sujeto y/o proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz del API durante el período de tiempo.

En algunas realizaciones, se puede liberar una mayor cantidad o concentración del API durante la porción de liberación rápida en comparación con la porción de liberación sustancialmente constante o viceversa. En algunas realizaciones, la cantidad de API liberada de la mezcla durante la porción de liberación rápida puede ser aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, o más, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, que la cantidad de API liberada durante la parte de liberación sustancialmente constante. En otras realizaciones, la cantidad de API liberada de la mezcla durante la parte de liberación sustancialmente constante puede ser de aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, o más, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, que la cantidad de API liberada durante la parte de liberación rápida.

En realizaciones particulares, una primera composición en una mezcla puede modular el pH de una segunda composición en la mezcla de modo que cuando la mezcla se forma y/o se aplica a la piel de un sujeto, el pH de la mezcla es inferior a aproximadamente 9, en realizaciones adicionales, menor que aproximadamente 8,5, en otras realizaciones adicionales, menos de aproximadamente 7 y, en otras realizaciones adicionales, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8. En algunas realizaciones, una primera composición en una mezcla puede configurarse para mantener y/o estabilizar el pH de la mezcla en un intervalo de pH deseado, tal como, aunque sin limitación, un pH que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

Una mezcla de la presente invención puede ser adecuada para la administración tópica. La mezcla puede comprender una sola fase aunque se pueda preparar o formar a partir de dos o más composiciones diferentes. La mezcla se puede tamponar. En algunas realizaciones, la mezcla puede comprender una composición hidrofóbica y una composición hidrofílica. En determinadas realizaciones, una composición hidrofóbica y/o una composición hidrofílica puede ser un solo agente o compuesto (es decir, un componente). En otras realizaciones, una composición hidrofóbica y/o una composición hidrofílica puede comprender una composición que tenga dos o más agentes o compuestos. En algunas realizaciones, una mezcla puede comprender un hidrogel y una pomada. El hidrogel y la pomada pueden formar una mezcla que tiene una sola fase que está opcionalmente tamponada. En algunas realizaciones, la mezcla comprende un hidrogel y una pomada, y la mezcla puede estar en forma de una crema. En algunas realizaciones, la mezcla puede ser una mezcla autoemulsionante y puede comprender un hidrogel y una pomada.

En determinadas realizaciones, una mezcla de la presente invención comprende una composición hidrofílica. La composición hidrofílica comprende al menos un componente hidrofílico. La composición hidrofílica puede ser una solución, suspensión, loción, gel, crema, hidrogel y similares. En algunas realizaciones, la composición hidrofílica se encuentra en forma de un hidrogel. "Hidrogel", como se usa en el presente documento, se refiere a un gel hidrofílico que comprende una matriz de gel y agua. El agua puede estar presente en una composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 % en peso de la composición hidrofílica, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99 % o de aproximadamente 80 % a aproximadamente 85 % en peso de la composición hidrofílica.

La composición hidrofílica puede comprender medios para mantener y/o estabilizar el pH de una mezcla de la presente invención. Los medios para mantener y/o estabilizar el pH de una mezcla pueden configurarse para controlar el pH de la mezcla dentro de un intervalo de pH deseado. Los medios de ejemplo para mantener y/o estabilizar el pH de una mezcla incluyen, aunque sin limitación, tampones. Los ejemplos de tampones que pueden usarse en una composición hidrofílica incluyen, aunque sin limitación, tampones de ácido acético/acetato; tampones de ácido clorhídrico/citrato; tampones de citrofosfato; tampones fosfato; tampones de ácido cítrico/citrato; tampones de ácido láctico; tampones ácido tartárico; tampones de ácido málico; tampones de glicina/HCl; tampones salinos, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución salina tamponada con Tris (TBS), Tris-HCl, NaCl, solución salina tamponada con Tween (TNT), solución salina tamponada con fosfato, Triton X-100 (PBT) y mezclas de los mismos; tampones cacodilato; tampones barbitales; tampones Tris; y cualquier combinación de los mismos.

Puede haber presente un tampón en la composición hidrofílica a una concentración de aproximadamente 5 mmol a aproximadamente 2 moles o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, pero sin limitación, a aproximadamente 10 mmol a aproximadamente 1 mol, de aproximadamente 100 mmol a aproximadamente 750 mmol o de aproximadamente 200 mmol a aproximadamente 500 mmol. En algunas realizaciones, un tampón puede estar presente en la composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición hidrofílica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición hidrofílica.

En algunas realizaciones, la composición hidrofílica puede comprender un tampón fosfato. Los tampones fosfato de ejemplo pueden incluir al menos una sal de fosfato, tal como, aunque sin limitación, fosfato de sodio (por ejemplo,

dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico, fosfato trisódico y fosfato de aluminio y sodio), fosfato potásico (por ejemplo, fosfato potásico monobásico y fosfato potásico dibásico), fosfato de rubidio, fosfato de cesio y fosfato de amonio, y/o al menos un ácido fosfórico, tal como, aunque sin limitación, ácido pirofosfórico, ácido trifosfórico y ácido ortofosfórico. La composición hidrofílica puede tener una concentración total de fosfato de aproximadamente 5 mmol a aproximadamente 1 mol de fosfato o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 10 mmol a aproximadamente 750 mmol, de aproximadamente 150 mmol a aproximadamente 500 mmol o de aproximadamente 200 mmol a aproximadamente 400 mmol. En determinadas realizaciones, la composición hidrofílica puede tener un tampón fosfato presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición hidrofílica, tal como, pero sin limitación, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso, de aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % en peso o de aproximadamente 4 % a aproximadamente 8 % en peso de la composición hidrofílica.

En determinadas realizaciones, una composición hidrofílica puede comprender un agente tampón. Los ejemplos de agentes tampón incluyen, aunque sin limitación, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido bórico, ácido succínico, ácido málico, hidróxido sódico, hidróxido potásico y cualquier combinación de los mismos. Un agente tampón puede estar presente en una composición hidrofílica de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición hidrofílica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 3 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 % o de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3,5 % en peso de la composición hidrofílica.

Por tanto, en determinadas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede comprender una composición hidrofílica tal como, aunque sin limitación, un hidrogel, que está opcionalmente tamponado. La composición hidrofílica puede depender del pH. La composición hidrofílica puede configurarse para tener una capacidad tampón de al menos aproximadamente 4 a aproximadamente 8 o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. La composición hidrofílica puede configurarse para mantener y/o estabilizar el pH de una mezcla dentro de aproximadamente 0,5 o más unidades de pH, tal como, por ejemplo, aproximadamente 1, 2 o 3 unidades de pH, del pH de la composición hidrofílica. El pH de la mezcla se puede mantener y/o estabilizar cuando se forma la mezcla y/o en el sitio de aplicación (por ejemplo, la piel de un sujeto y/o el lecho de una herida) para la mezcla. Por ejemplo, cuando se forma una mezcla que comprende una composición hidrofílica que tiene un pH de aproximadamente 5 con una composición adicional y se aplica a la piel de un sujeto, la composición hidrofílica puede configurarse para mantener y/o estabilizar el pH de la mezcla dentro de aproximadamente 0,5 unidades de pH del pH de la composición hidrofílica (es decir, la composición hidrofílica puede mantener el pH de la mezcla en un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a 5,5). En algunas realizaciones, una composición hidrofílica puede configurarse para mantener y/o estabilizar el pH de una mezcla en un intervalo de pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 6, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 5, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 4, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 7, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 6, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 6, de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 7, o cualquier otro intervalo en el mismo. Por tanto, la mezcla puede proporcionar un pH particular al sitio de aplicación (por ejemplo, el lecho de la herida), lo que puede aumentar o disminuir el pH del sitio de aplicación en ausencia de la mezcla.

Una composición hidrofílica de la presente invención puede tener cualquier pH adecuado, tal como un pH de aproximadamente 1 o más (por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14). En algunas realizaciones, la composición hidrofílica puede configurarse para tener un pH en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En determinadas realizaciones, la composición hidrofílica puede configurarse para que tenga un pH de aproximadamente 5. En algunas realizaciones, la composición hidrofílica puede estar tamponada.

Una composición hidrofílica puede comprender un polímero natural y/o sintético. Los polímeros de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, polisacáridos, tales como quitosano y quitina; celulosas cargadas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; ácidos acrílicos, tales como polímeros poliacrílicos, tales como ácido poliacrílico, polímeros de poliacrilato, polímeros de poliacrilato reticulados, ácidos poliacrílicos reticulados, polímeros de ácido poliacrílico comercializados por Lubrizol de Wickliffe, Ohio como la marca comercial CARBOPOL® y mezclas de los mismos; y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, una composición hidrofílica comprende una celulosa cargada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los ejemplos de celulosas cargadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas incluyen, aunque sin limitación, celulosas iónicas, carboximetilcelulosa y sus sales, hidroxietilcarboximetilcelulosa, hidroxipropilcarboximetilcelulosa, sulfoetilcelulosa, hidroxietilsulfoetilcelulosa, hidroxipropilsulfoetilcelulosa, etoxilato de hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carragenina, quitosano, goma xantana, alginato sódico, alginato de propilenglicol, ácido alginico y sus sales, y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, una composición hidrofílica puede comprender etoxilato de hidroxietilcelulosa, cuaternizado. En algunas realizaciones, una composición hidrofílica puede comprender quitosano.

Un polímero, tal como, aunque sin limitación, celulosa cargada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede estar presente en una composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición hidrofílica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición hidrofílica. En determinadas realizaciones, un polímero, tal como, aunque sin limitación, celulosa cargada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede estar presente en una composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 0,1 %, 0,3 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % o 15 % en peso de la composición hidrofílica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo.

Una composición hidrofílica puede comprender un alcohol polihídrico. Los ejemplos de alcoholes polihídricos incluyen, aunque sin limitación, glicerol, glicoles, propilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, trietilenglicol, glicoles neopentales, trietanolamina, dietanolamina, etanolamina, butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-dietanolamina, isopropanolamina, sorbitol, arabitól, eritritol, HSH, isomalt, lactitol, maltitol, manitol, xilitol, treitol, ribitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, una composición hidrofílica puede comprender un glicol, tal como hexilenglicol. Un alcohol polihídrico puede estar presente en una composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición hidrofílica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % o de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso de la composición hidrofílica. En determinadas realizaciones, un alcohol polihídrico puede estar presente en una composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 % o 30 % en peso de la composición hidrofílica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo.

Una composición hidrofílica puede comprender un conservante. Un conservante puede estar presente en una composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso de la composición o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1 % o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en peso de la composición hidrofílica. En determinadas realizaciones, un conservante está presente en una composición hidrofílica en una cantidad de aproximadamente 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 % o 2 % en peso de la composición hidrofílica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo. Los conservantes de ejemplo que pueden estar presentes en una composición hidrofílica de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, ácido sórbico, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, metilcloroisotiazolinona, metolisotiazolinona, diazolidinilurea, clorobutanol, triclosán, cloruro de bencetonio, p-hidroxibenzoato, clorhexidina, digluconato, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, alcoholes, cloruro de benzalconio, ácido bórico, bronopol, butilparabeno, acetato de butileno cálcico, cloruro cálcico, lactato de calcio, dióxido de carbono, catiónico y bentonita, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, ácido cítrico monohidrato, cresol, éter dimetilico, etilparabeno, glicerina, hexetidina, imidurea, alcohol isopropílico, ácido láctico, monotioglicerol, ácido pentético, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, propilenglicol, acetato sódico, benzoato sódico, borato sódico, lactato sódico, sulfito sódico, propionato sódico, metabisulfito sódico, xilitol, dióxido de azufre, dióxido de carbono y cualquier combinación de los mismos.

Una composición hidrofílica puede comprender un agente neutralizante. Un agente neutralizante puede estar presente en una composición hidrofílica en una cantidad suficiente para proporcionar a la composición hidrofílica un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. En algunas realizaciones, un agente neutralizante ajusta el pH de la composición hidrofílica. En determinadas realizaciones de la presente invención, un agente neutralizante puede estar presente en una composición hidrofílica de la presente invención en una cantidad suficiente para que la composición hidrofílica tenga un pH de aproximadamente 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 u 8 o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo. Los ejemplos de agentes neutralizantes que pueden estar presentes en una composición hidrofílica incluyen, aunque sin limitación, bases tales como hidróxido de sodio, hidróxido potásico y sus mezclas; ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético y mezclas de los mismos; carbonato sódico; trolamina; trometamina; aminometilpropanol; triisopropanolamina; aminometilpropanol; tetrahidroxipropiletilendiamina; EDTA tetrasódico; sutocida A; y cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con algunas realizaciones, una composición hidrofílica puede ser antimicrobiana. Una composición hidrofílica puede ser estéticamente elegante. "Estéticamente elegante", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición atractiva para su aplicación en la piel, que puede incluir mucosa. En algunas realizaciones, una composición puede ser estéticamente elegante para la piel y/o las mucosas. Una composición estéticamente elegante de la presente invención puede tener una o más de las siguientes propiedades: consistencia o viscosidad adecuada para aplicación tópica (por ejemplo, fácil de extender sobre la piel y no se corre), textura adecuada para

aplicación tópica (por ejemplo, una composición lisa o suave que no es arenosa), capacidad para absorber y/o penetrar en la piel, no pegajoso o no adherente, no deja residuos, deja la piel con buena sensación y, después de la aplicación, no deja la piel grasa ni seca. En algunas realizaciones, una composición hidrofílica puede tener una viscosidad de aproximadamente 5.000 cP (centipoises) a aproximadamente 100.000 cP, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 10.000 cP a aproximadamente 50.000 cP, de aproximadamente 20.000 cP a aproximadamente 40.000 cP, de aproximadamente 30.000 cP a aproximadamente 50.000 cP, de aproximadamente 50.000 cP a aproximadamente 100.000 cP o de aproximadamente 30.000 cP a aproximadamente 75.000 cP.

Una composición hidrofílica tal como, aunque sin limitación, un hidrogel, de la presente invención puede ser adecuado en una mezcla de la presente invención con una o más, tal como, aunque sin limitación, 2, 3, 4 o más, composiciones diferentes. Una composición hidrofílica, tal como, aunque sin limitación, un hidrogel, de la presente invención se puede usar como un sistema de administración de fármacos y/o un sistema de liberación de fármacos cuando está en una mezcla de la presente invención. Por ejemplo, una composición hidrofílica puede configurarse para modular la liberación de un principio farmacéutico activo (API) en una segunda composición cuando se forma y/o administra una mezcla que comprende la composición hidrofílica y la segunda composición. Como alternativa o adicionalmente, una composición hidrofílica puede configurarse para modular el pH de una segunda composición cuando se forma y/o administra una mezcla que comprende la composición hidrofílica y la segunda composición. En algunas realizaciones, una composición hidrofílica puede configurarse para modular el pH de una segunda composición que comprende un API que libera óxido nítrico (NO) y/o la velocidad de liberación de NO de un API que libera NO cuando se forma y/o administra una mezcla que comprende la composición hidrofílica y la segunda composición. En determinadas realizaciones, la segunda composición puede ser una composición hidrofóbica, tal como, aunque sin limitación, una pomada. En algunas realizaciones, se puede configurar una composición hidrofílica para modular el pH de una mezcla en la que está presente dentro de un intervalo de pH deseado.

Una mezcla de la presente invención puede tener cualquier pH adecuado. En algunas realizaciones, la mezcla puede tener un pH de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14. En algunas realizaciones, la mezcla se puede configurar para tener un pH en un intervalo de aproximadamente pH 2 a aproximadamente pH 9, tal como de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 9, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 6, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 5, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 4, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 7, de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 6, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 6, de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 7, o de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8, o cualquier otro intervalo en el mismo. En determinadas realizaciones, una mezcla de la presente invención se tampona a un pH adecuado.

Una mezcla de la presente invención puede comprender un principio farmacéutico activo (API). Cualquier API adecuado o combinaciones de API pueden incluirse en una mezcla de la presente invención. Los ejemplos de API incluyen, aunque sin limitación, agentes antimicrobianos, agentes antiacné, agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos, agentes anestésicos, agentes antihistamínicos, agentes antisépticos, inmunosupresores, agentes antihemorrágicos, vasodilatadores, agentes de cicatrización de heridas, agentes anti-películas biológicas y cualquier combinación de los mismos. Los API de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, los descritos en la solicitud internacional n.º PCT/US2013/028223. En algunas realizaciones, la mezcla y/o API no comprende nitrito acidificado. "Nitrito acidificado", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición de liberación de óxido nítrico donde el mecanismo principal de liberación de óxido nítrico es cuando se reduce un nitrito, en presencia de un ácido, a trióxido de dinitrógeno, que puede disociarse en óxido nítrico y óxido nitroso.

Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen, aunque sin limitación, penicilinas y fármacos relacionados, carbapenems, cefalosporinas y fármacos relacionados, eritromicina, aminoglucósidos, bacitracina, gramicidina, mupirocina, cloranfenicol, tianfenicol, fusidato de sodio, lincomicina, clindamicina, macrólidos, novobiocina, polimixinas, rifampicinas, espectinomisina, tetraciclinas, vancomicina, teicoplanina, estreptograminas, agentes antifolato, incluidas sulfonamidas, trimetoprima y sus combinaciones, y pirimetamina, antibacterianos sintéticos, incluidos nitrofuranos, mandelato de metenamina e hipurato de metenamina, nitroimidazoles, quinolonas, fluoroquinolonas, isoniazida, etambutol, pirazinamida, ácido para-aminosalicílico (PAS), cicloserina, capreomicina, etionamida, protionamida, tiacetazona, viomicina, eveminomicina, glucopéptido, glicilicliclina, cetólidos, oxazolidinona; imipenem, amikacina, netilmicina, fosfomicina, gentamicina, ceftriaxona, Ziracin, linezolid, Synercid, aztreonam y metronidazol, Epiroprim, sanfetrinem sódico, biapenem, dinemicina, cefluprenam, cefoselis, sanfetrinem celexetil, cefpiroma, mersacidina, rifalazilo, Kosan, lenapenem, veneprim, sulopenem, ritipenam acoxilo, ciclotialidina, micacocidina A, carumonam, ceftazopran y cefetamet pivoxil.

Los ejemplos de agentes tópicos anti-acné incluyen, aunque sin limitación, adapaleno, ácido azelaico, peróxido de benzoílo, clindamicina y fosfato de clindamicina, doxiciclina, eritromicina, queratolíticos, tales como ácido salicílico y ácido retinoico (Retin-A[®]), norgestimato, peróxidos orgánicos, retinoides, tales como isotretinoína y tretinoína, sulfacetamida sódica y tazaroteno. Los agentes anti-acné particulares incluyen adapaleno, ácido azelaico, peróxido de benzoílo, clindamicina (por ejemplo, fosfato de clindamicina), doxiciclina (por ejemplo, doxiciclina hclato), eritromicina, isotretinoína, norgestimato, sulfacetamida sódica, tazaroteno, etretinato y acetretina.

- Los ejemplos de agentes antihistamínicos incluyen, aunque sin limitación, clorhidrato de difenhidramina, salicilato de difenhidramina, difenhidramina, clorhidrato de clorfeniramina, clorhidrato de isotipendilo maleato de clorfeniramina, clorhidrato de tripeleminamina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de metildazina y similares. Los ejemplos de
- 5 agentes anestésicos locales incluyen clorhidrato de dibucaína, dibucaína, clorhidrato de lidocaína, lidocaína, benzocaína, clorhidrato del éster 2-(dietilamino)etilo de ácido p-butilaminobenzoico, clorhidrato de procaína, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de cloroprocaína, clorhidrato de oxiprocaína, mepivacaína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de piperocaína, diclonina y clorhidrato de diclonina.
- 10 Los ejemplos de agentes antisépticos incluyen, aunque sin limitación, alcoholes, compuestos de amonio cuaternario, ácido bórico, clorhexidina y derivados de clorhexidina, yodo, fenoles, terpenos, bactericidas, desinfectantes, incluidos timerosal, fenol, timol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorhexidina, yodo de povidona, cloruro de cetilpiridinio, eugenol y bromuro de trimetilamonio.
- 15 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, aunque sin limitación, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE); derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno y naproxeno; derivados de ácido acético, tales como indometacina; derivados de ácido enólico, tal como meloxicam, paracetamol; salicilato de metilo; salicilato de monoglicol; aspirina; ácido mefenámico; ácido flufenámico; indometacina; diclofenaco; alclofenaco; diclofenaco de sodio; ibuprofeno; ketoprofeno; naproxeno; pranoprofeno; fenoprofeno; sulindaco; fenclofenaco; clidanaco;
- 20 flurbiprofeno; fentiazaco; bufexamaco; piroxicam; fenilbutazona; oxifenbutazona; clofezona; pentazocina; mepirizol; clorhidrato de triamida; esteroides, tales como propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, propionato de halbetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, halcinonida, amcinonida, desoximetasona, acetónido de triamcinolona, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, dipropionato de betametasona, acetónido de triamcinolona, propionato de fluticasona, desonida, acetónido de fluocinolona, valerato de hidrocortisona,
- 25 prednicarboato, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, hidrocortisona y otros conocidos en la técnica, prednisolona, dexametasona, acetónido de fluocinolona, acetato de hidrocortisona, acetato de prednisolona, metilprednisolona, acetato de dexametasona, betametasona, valerato de betametasona, flumetasona, fluorometolona, dipropionato de betametasona, fluocinonida, corticosteroides tópicos y puede ser uno de los corticosteroides de baja potencia, tal como hidrocortisona, hidrocortisona-21-monoésteres (por ejemplo, hidrocortisona-21-acetato,
- 30 hidrocortisona-21-dibutirato, hidrocortisona-21-propionato, hidrocortisona-21-valerato, etc.), hidrocortisona-17,21-diésteres (por ejemplo, hidrocortisona-17,21-diacetato, hidrocortisona-17-acetato-21-butirato, hidrocortisona-17,21-dibutirato, etc.), alclometasona, dexametasona, flumetasona, prednisolona o metilprednisolona, o puede ser un corticosteroide de mayor potencia, tal como propionato de clobetasol, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona.
- 35 Los ejemplos de agentes analgésicos incluyen, aunque sin limitación, alfentanilo, benzocaína, buprenorfina, butorfanol, butamben, capsaicina, clonidina, codeína, dibucaína, encefalina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, indometacina, lidocaína, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nicomorfina, opio, oxibuprocaína, oxicodona, oximorfona, pentazocina, pramoxina, proparacaína, propoxifeno, proximetacaína, sufentanilo, tetracaína y tramadol.
- 40 Los ejemplos de agentes anestésicos incluyen, aunque sin limitación, alcoholes, tales como fenol; benzoato de bencilo; calamina; cloroxilenol; diclonina; ketamina; mentol; pramoxina; resorcinol; troclosán; medicamentos de procaína, tales como benzocaína, bupivacaína, cloroprocaína; cinchocaína; cocaína; dexivacaína; diamocaína; dibucaína; etidocaína; hexilcaína; levobupivacaína; lidocaína; mepivacaína; oxetazaína; prilocaína; procaína; proparacaína; propoxicaína;
- 45 pirrocaína; risocaína; rodocaína; ropivacaína; tetracaína; y derivados, tales como sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, incluyendo bupivacaína HCl, cloroprocaína HCl, ciclamato de diamocaína, dibucaína HCl, diclonina HCl, etidocaína HCl, levobupivacaína HCl, lidocaína HCl, mepivacaína HCl, pramoxina HCl, prilocaína HCl, procaína HCl, proparacaína HCl, propoxicaína HCl, ropivacaína HCl y tetracaína HCl.
- 50 Los ejemplos de agentes antihemorrágicos incluyen, aunque sin limitación, trombina, fitonadiona, sulfato de protamina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, carbazocromo, carbaxocromo sulfanato de sodio, rutina y hesperidina.
- Un API puede estar presente en una cualquiera de las composiciones utilizadas para formar una mezcla de la presente invención. En determinadas realizaciones, al menos una composición usada para formar una mezcla comprende un
- 55 API liberador de óxido nítrico (NO). En algunas realizaciones, al menos la composición utilizada para formar un aditivo no contiene un API, tal como, aunque sin limitación, un API liberador de NO. En algunas realizaciones, una composición utilizada para formar una mezcla puede comprender al menos un API, pero la composición no comprende un API que libera NO. En determinadas realizaciones, una mezcla comprende una composición hidrofílica y la composición hidrofílica no comprende un API que libera NO.
- 60 En determinadas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede comprender al menos un API, tal como, aunque sin limitación, un principio farmacéutico activo que libera óxido nítrico. En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención comprende un principio farmacéutico activo que libera óxido nítrico en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % p/p de óxido nítrico o cualquier intervalo y/o valor individual en el
- 65 mismo, tal como de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,5 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % p/p de óxido nítrico.

"Principio farmacéutico activo que libera óxido nítrico" y "API que libera NO", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto u otra composición que proporciona óxido nítrico a la piel de un sujeto, pero no es óxido nítrico gaseoso. En algunas realizaciones, el API que libera NO incluye un compuesto que libera óxido nítrico, denominado en el presente documento "compuesto que libera NO". Un compuesto que libera NO incluye al menos un donante de NO, que es un grupo funcional que puede liberar óxido nítrico en ciertas condiciones. En algunas realizaciones, el al menos un donante de NO de un compuesto que libera NO libera NO cuando está en contacto con una composición de la presente invención. En determinadas realizaciones, una composición de la presente invención modula la cantidad de NO liberado de un compuesto que libera NO y/o la tasa de NO liberado de un compuesto que libera NO. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención aumenta la cantidad de NO liberado de un compuesto que libera NO y/o la tasa de NO liberado de un compuesto que libera NO.

Puede usarse cualquier compuesto que libera NO adecuado. En algunas realizaciones, el compuesto que libera NO incluye un compuesto de molécula pequeña que incluye un grupo donante de NO. "Compuesto de molécula pequeña", como se usa en el presente documento, se define como un compuesto que tiene un peso molecular de menos de 500 Dalton e incluye compuestos de molécula pequeña orgánicos y/o inorgánicos. En algunas realizaciones, el compuesto que libera NO incluye una macromolécula que incluye un grupo donante de NO. Una "macromolécula" se define en el presente documento como cualquier compuesto que tiene un peso molecular de 500 Dalton o más. Puede usarse cualquier macromolécula adecuada, incluyendo polímeros reticulados o no reticulados, dendrímeros, compuestos metálicos, compuestos organometálicos, compuestos de base inorgánica y otros armazones macromoleculares. En algunas realizaciones, la macromolécula tiene un diámetro nominal que varía de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 100 μ m y puede comprender la agregación de dos o más macromoléculas, de modo que la estructura macromolecular se modifica adicionalmente con un grupo donante de NO.

En algunas realizaciones, el compuesto que libera NO incluye un grupo funcional diolato de diazenio como donante de NO. El grupo funcional diolato de diazenio puede producir óxido nítrico en determinadas condiciones, tal como al exponerse a agua. Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto que libera NO incluye un grupo funcional nitrosotiol como donante de NO. El donante de NO puede producir óxido nítrico en determinadas condiciones, tal como al exponerse a la luz. Los ejemplos de otros grupos donantes de NO incluyen nitrosamina, hidroxilnitrosamina, hidroxilamina e hidroxiurea. También se puede usar cualquier combinación adecuada de donantes de NO y/o compuestos que liberan NO en una segunda composición como se describe en el presente documento. Adicionalmente, el donante de NO se puede incorporar en o sobre la molécula pequeña o macromolécula a través de interacciones covalentes y/o no covalentes.

Una macromolécula que libera NO puede estar en forma de partícula que libera NO, tales como las descritas en la publicación de solicitud de Estados Unidos n.º 2009/0214618 y la patente de Estados Unidos n.º 8.282.967. Otros ejemplos no limitantes de compuestos que liberan NO incluyen zeolitas que liberan NO como se describe en las publicaciones de patente de Estados Unidos números 2006/0269620 o 2010/0331968; marcos orgánicos metálicos (MOF) que liberan NO como se describe en las publicaciones de patente de Estados Unidos números 2010/0239512 o 2011/0052650; compuestos de donantes múltiples que liberan NO como se describe en la publicación internacional no. WO/2013/029009; dendrímeros o estructuras metálicas que liberan NO como se describe en la publicación de Estados Unidos n.º 2009/0214618; recubrimientos que liberan óxido nítrico como se describe en la publicación de Estados Unidos n.º 2011/0086234; y los compuestos descritos en la publicación de Estados Unidos n.º 2010/0098733. Adicionalmente, las macromoléculas que liberan NO pueden fabricarse como se describe en la publicación internacional n. WO/2012/100174.

En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede aumentar la cantidad de NO liberada de la mezcla en comparación con la cantidad de NO liberada de al menos una composición utilizada para formar la mezcla durante el mismo período de tiempo. Por ejemplo, cuando se forma una mezcla que comprende una composición hidrofílica y una composición hidrofóbica, tal como, aunque sin limitación, una pomada, como se describe en el presente documento, la cantidad de NO liberada de la mezcla puede incrementarse en comparación con la cantidad de NO liberada de la composición hidrofóbica sola (es decir, en ausencia de la composición o mezcla hidrofílica). En determinadas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede aumentar la cantidad de NO liberado en al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, o más, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, en comparación con la cantidad de NO liberado de al menos una composición utilizada para formar la mezcla durante el mismo período de tiempo. Una mezcla de la presente invención puede liberar de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 100 veces más NO que la cantidad de NO de al menos una composición utilizada para formar la mezcla durante el mismo período de tiempo, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, pero sin limitaciones, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces más NO o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 veces más NO.

De acuerdo con algunas realizaciones, una mezcla comprende medios para estabilizar y/o mantener el pH de la mezcla. Los medios de ejemplo para estabilizar y/o mantener el pH de la mezcla incluyen, aunque sin limitación, tampones, tales como los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la mezcla puede comprender un principio farmacéutico activo que libera óxido nítrico en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % p/p de óxido nítrico y tener un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9. Una mezcla

de la presente invención puede ser estéticamente elegante y/o antimicrobiana. En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención es autoemulsionante.

En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede comprender una composición hidrofílica como se describe en el presente documento y una composición hidrofóbica. La composición hidrofóbica puede ser líquida, solución, pomada y similares. La composición hidrofóbica comprende al menos un componente hidrofóbico, tal como, aunque sin limitación, una base hidrofóbica. Los ejemplos de composiciones hidrofóbicas incluyen las descritas en las solicitudes internacionales números PCT/US2010/046173 y PCT/US2013/028223. En algunas realizaciones, la composición hidrofóbica es una pomada.

En determinadas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede comprender un polímero, tal como, aunque sin limitación, una celulosa cargada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un alcohol polihídrico; una base hidrofóbica; un API; y, opcionalmente, un compuesto anfifílico o un agente emulsionante. En algunas realizaciones, el API puede comprender un compuesto que libera NO. La mezcla puede comprender además un tampón, tal como, aunque sin limitación, un tampón de fosfato y se tamponará a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo.

Puede estar presente al menos una base hidrofóbica en una mezcla de la presente invención. En algunas realizaciones, una base hidrofóbica puede estar presente en una composición hidrofóbica que puede usarse para formar una mezcla de la presente invención. "Base hidrofóbica", como se usa en el presente documento, se refiere a una grasa natural y/o sintética, cera, aceite y/o similares. Puede usarse cualquier base hidrofóbica adecuada en una mezcla de la presente invención. En determinadas realizaciones, una mezcla comprende dos o más bases hidrofóbicas, tal como, aunque sin limitación, 2, 3, 4, 5 o más bases hidrofóbicas. En determinadas realizaciones, una base hidrofóbica además de tener propiedades hidrofóbicas, también puede tener propiedades hidrofílicas y, por tanto, puede ser una base anfifílica. Los ejemplos de bases hidrofóbicas incluyen, aunque sin limitación, hidrocarburos ramificados y no ramificados, ceras de hidrocarburos ramificados y no ramificados, vaselina, gel de hidrocarburos, parafina líquida, vaselina blanca, vaselina, cera microcristalina, cera de andelilla, cera de carnauba, lanolina (cera de lana), alcohol de cera de lana, cera de hierba de esparto, cera de corcho, cera de Guaruma, cera de salvado de arroz, cera de caña de azúcar, cera de bayas, cera de Ouricury, cera de soja, aceite de jojoba, grasa de rabadilla, cerasina, ceras de parafina, microceras, aceites vegetales, aceites animales, cera de carnauba, cera de abejas, manteca de cacao, grasa dura, aceite mineral, aceite vegetal, aceite de aguacate, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de manzanilla, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de colza, aceite de onagra, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de soja, almendra dulce, aceite de palma, aceite de grano de palma, aceite de semilla de *Arctium lappa*, aceite de sésamo, aceite de semilla de *Borago officinalis*, aceite de *Brassica campestris oleifera*, aceite de *Brevoortia*, aceite de bubulum, aceite de *Cistus ladaniferus*, aceite de *Elaeis guineensis*, aceite de almendra, aceite de pino, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de uva, aceite de cardo, manteca de cerdo, sebo, palmoleína, mantequilla Illipé, manteca de karité, manteca de cacao, mantequilla de kokum, mantequilla salada, lecitina, lanolina de cera de Japón, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, polímeros hidrofóbicos y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, una base hidrofóbica puede comprender un polímero hidrofóbico. Puede usarse cualquier polímero hidrofóbico adecuado en una mezcla de la presente invención. Los ejemplos de polímeros hidrofóbicos incluyen, pero sin limitación, polímeros y/o copolímeros de hidrocarburos, poliuretanos aromáticos, caucho de silicona, polisiloxanos, policaprolactona, policarbonato, cloruro de polivinilo, polietileno, polietilenglicoles (6-4000), poli-L-lactida, poli-DL-glicólido, poliéterétercetona (PEEK), poliamida, poliimida y acetato de polivinilo. En determinadas realizaciones, una base hidrofóbica puede ser una base anfifílica, tal como, aunque sin limitación, un polietilenglicol (6-4000). En realizaciones particulares de la presente invención, una mezcla de la presente invención comprende uno o más polímeros y/o copolímeros de hidrocarburos. En determinadas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede comprender uno o más polímeros y/o copolímeros de hidrocarburos, tal como, aunque sin limitación, los comercializados por Calumet Specialty Products Partners of Indianapolis, IN como la marca comercial Versagel® y/o los comercializados por Croda International Plc de East Yorkshire, Reino Unido como la marca Crodabase SQ.

En algunas realizaciones, una mezcla puede comprender al menos una base hidrofóbica que comprende uno o más aceites vegetales y/o minerales. Cualquier aceite adecuado puede usarse en las mezclas de la presente invención. Los ejemplos de aceites minerales incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral ligero, aceite mineral blanco, aceites de parafina, aceites nafténicos, aceites aromáticos y cualquier combinación de los mismos.

Pueden estar presentes una o más bases hidrofóbicas en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención. Una o más bases hidrofóbicas pueden estar presentes en una composición hidrofóbica a una concentración de aproximadamente 2 % a aproximadamente 99 % en peso de la composición hidrofóbica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 35 % y aproximadamente 99 % en peso, de aproximadamente 35 % y aproximadamente 90 % en peso, de aproximadamente 25 % y aproximadamente 50 % en peso, de aproximadamente 40 % y aproximadamente 80 % en peso, de aproximadamente 65 % y aproximadamente 95 % en peso, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % en peso o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en peso de la composición hidrofóbica. En determinadas realizaciones, una o más bases hidrofóbicas pueden

estar presentes en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla a una concentración de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en peso de la composición hidrofóbica.

"Compuesto anfífilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que comprende propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas. Un compuesto anfífilo puede comprender dos o más compuestos, cada uno de los cuales puede proporcionar la propiedad hidrofílica y/o la propiedad hidrofóbica. En algunas realizaciones, el compuesto anfífilo puede comprender un compuesto que tenga propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas. En realizaciones particulares de la presente invención, un compuesto anfífilo puede absorber humedad sin absorber sustancialmente humedad vaporosa. Un compuesto anfífilo puede tener un valor de equilibrio hidrófilo-lipofílico (HLB) de 12 a 20 o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de 15 a 20 o de 18 a 20. En determinadas realizaciones de la presente invención, un compuesto anfífilo puede tener un valor de HLB de 19.

Los ejemplos de compuestos anfífilos incluyen, aunque sin limitación, ésteres de ácidos grasos. Uno o más ésteres de ácidos grasos pueden estar presentes en una mezcla de la presente invención, tal como 2, 3, 4 o más ésteres de ácidos grasos. Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos incluyen, aunque sin limitación, ésteres de ácidos grasos de alquilo y/o alqueno C_6-C_{22} , tales como laurato de metilo, laurato de etilo, miristato de etilo, palmitato de etilo, linoleato de etilo, isobutilato de propilo, laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, miristato de oleilo, estearato de oleilo y oleato de oleilo; éter-ésteres, tales como ésteres de ácido graso de alcoholes grasos etoxilados; ésteres de alcohol polihidroxílico tales como ésteres de ácido mono y di-graso de etilenglicol, ésteres de ácido mono y di-grasos de propilenglicol; mono y/o diésteres de ácido graso de polietilenglicol (6-2000), tales como PEG-6-laurato, PEG-6-estearato, PEG-8-dilaurato, PEG-8-di-estearato, etc.; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol, tales como laurato de PEG-20-glicerilo, estearato de PEG-20-glicerilo y oleato de PEG-20-glicerilo; ésteres de ácido mono y di-graso de propilenglicol; monooleato de polipropilenglicol 2000; monoestearato de polipropilenglicol 2000; monoestearato de propilenglicol etoxilado; ésteres de ácidos mono y di-grasos de glicerilo; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, tales como laurato de poligliceril-10, etc.; monoestearato de glicerilo etoxilado; monoestearato de 1,3-butilenglicol; diestearato de 1,3-butilenglicol; éster de ácido graso de poliol de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de sorbitán, incluyendo trioleato de sorbitán y monolaurato de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y sorbitán tales como monooleato de sorbitán PEG-6; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, incluyendo monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán; ésteres de sacarosa de ácidos grasos, tales como monopalmitato de sacarosa y monoestearato de sacarosa; ésteres de cera tales como cera de abejas, espermaceti, miristato de miristilo, estearato de estearilo y behenato de araquidilo; éteres de alquilo de polietilenglicol, tales como éter oleílico de PEG-10 o éter cetílico de PEG-9; polietilenglicol alquilfenoles, tales como PEG-10-100 nonilfenol; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, tales como poloxámero 188; ésteres de esteroles, tales como ésteres de colesterol y ácidos grasos y cualquier combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, un éster de ácido graso puede comprender un glicérido de polietilenglicol (PEG). La parte de polietilenglicol de un glicérido de PEG puede proporcionar la propiedad hidrofílica de un compuesto anfífilo y puede incluir, aunque sin limitación, PEG 5-1000 o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, y cualquier combinación de los mismos. La porción de glicérido de un glicérido de PEG puede proporcionar la propiedad hidrofóbica de un compuesto anfífilo y puede incluir, aunque sin limitación, un aceite natural y/o hidrogenado, tales como, pero sin limitación, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de grano de palma, aceite de hueso de albaricoque, aceite de almendra, etc.), y cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de glicéridos de polietilenglicol (PEG) incluyen, aunque sin limitación, PEG-20 aceite de ricino, PEG-20 aceite de ricino hidrogenado, glicéridos de maíz PEG-20, glicéridos de almendra PEG-20; PEG-23 trioleato, PEG-40 aceite de almendra de palma, glicéridos caprílico/cáprico PEG-8, glicéridos caprílico/cáprico PEG-6, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol, succinato de tocoferil PEG-1000 y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un éster de ácido graso puede comprender un PEG 5-30 (es decir, PEG 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) y un glicérido caprílico/cáprico. En realizaciones particulares, una mezcla puede comprender un glicérido PEG-5-caprílico/cáprico, un glicérido PEG-6-caprílico/cáprico, un glicérido PEG-7-caprílico/cáprico y/o un glicérido PEG-8-caprílico/cáprico. En determinadas realizaciones, una mezcla puede comprender uno o más ésteres de ácidos grasos tales como, aunque sin limitación, los comercializados por Sasol of Hamburg, Alemania como la marca SOFTIGEN®.

Un compuesto anfífilo puede estar presente en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención en una concentración de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición hidrofóbica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición hidrofóbica. En determinadas realizaciones, está presente un compuesto anfífilo en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 10 % en peso de la composición hidrofóbica.

Una mezcla de la presente invención puede comprender además uno o más excipientes. En algunas realizaciones, pueden estar presentes uno o más excipientes en una composición hidrofóbica que pueden usarse para formar una mezcla de la presente invención. Los excipientes para uso en composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica y se pueden encontrar ejemplos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, R.C. et al., APhA

Publications; 5ª ed., 2005). Las clases de excipientes pueden incluir, aunque sin limitación, un emoliente, un humectante, un codisolvente, un modificador del pH, agente repelente del agua, un agente antiespumante, un tensioactivo, un solubilizante, un agente emulsionante, un agente humectante, potenciador de la penetración, un antioxidante y/o un disolvente. Los excipientes pueden estar presentes en una mezcla de la presente invención a cualquier concentración adecuada. En algunas realizaciones, un excipiente puede estar presente en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición hidrofóbica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición hidrofóbica.

En algunas realizaciones, una mezcla puede comprender además un codisolvente. Puede estar presente un codisolvente en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición hidrofóbica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición hidrofóbica. En determinadas realizaciones de la presente invención, un codisolvente puede estar presente en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición hidrofóbica.

Los codisolventes de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, un éster de ácido graso, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, una silicona, tal como ciclometicona y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un codisolvente puede comprender un aceite neutro. En determinadas realizaciones, un codisolvente comprende un éster de ácido graso caprílico y/o cáprico, tal como un triglicérido caprílico y/o cáprico. Los codisolventes de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, los comercializados por Sasol of Hamburg, Alemania, como la marca registrada MIGLYOL®.

Una mezcla puede comprender un humectante. Puede usarse cualquier humectante o combinación de humectantes adecuados. Puede estar presente un humectante en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % en peso de la composición hidrofóbica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % en peso o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición hidrofóbica. En determinadas realizaciones, puede estar presente un humectante en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición hidrofóbica.

Los humectantes de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, alcoholes polihídricos, tales como glicoles, tales como dietilenglicol monoetil éter y metoxipolietilenglicol; gliceroles, tales como propilenglicol, glicerol, isopropanol, etanol, etilenglicol, polietilenglicol, etoxidiglicol o mezclas de los mismos; polioles de azúcar, tal como sorbitol, xilitol y maltitol; polioles, tales como polidextrosas; dimetil isosorbida; quillay; urea; y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones particulares de la presente invención, un humectante comprende un alquilenglicol, tal como hexilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol y cualquier combinación de los mismos.

Una mezcla puede comprender un agente emulsionante. Puede usarse cualquier agente emulsionante adecuado o combinación de agentes emulsionantes. Puede estar presente un agente emulsionante en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 2 % a aproximadamente 97 % en peso de la composición hidrofóbica o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, en peso, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 99 % en peso o de aproximadamente 25 % a aproximadamente 70 % en peso de la composición hidrofóbica. En determinadas realizaciones, puede estar presente un agente emulsionante en una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención a una concentración de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso de la composición hidrofóbica.

Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen, aunque sin limitación, fosfatidilcolinas; lecitina; tensioactivos, tales como compuestos polietoxilados que incluyen polisorbato 20, 21, 40, 60, 61, 65, 81, 85, 120 de Tween 80 y otros aductos de polioxietileno de ésteres de sorbitán, ácidos grasos, alcoholes grasos, lanolina, alcoholes de lanolina, aceite de ricino (natural o hidrogenado) o alquilbencenos; alcoholes grasos, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behenílico, alcohol miristílico y alcohol cetoestearílico; ésteres de ácidos grasos, tales como los comercializados por Sasol of Hamburg, Alemania, como la marca registrada MIGLYOL®; y cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con algunas realizaciones, una composición hidrofóbica usada para formar una mezcla de la presente invención puede comprender al menos una base hidrofóbica en una cantidad de aproximadamente 55 % a

aproximadamente 99 % en peso de la composición hidrofóbica y un API, tal como, aunque sin limitación, un API que libera óxido nítrico. En determinadas realizaciones, la al menos una base hidrofóbica puede estar presente en la composición hidrofóbica en una cantidad de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % en peso de la composición hidrofóbica. En algunas realizaciones, puede estar presente una base anfífilica en la composición hidrofóbica en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 45 % en peso de la composición hidrofóbica. La composición hidrofóbica puede comprender, opcionalmente, un codisolvente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición hidrofóbica, un humectante en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición hidrofóbica, un agente emulsionante en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso de la composición hidrofóbica y/o un compuesto anfífilico en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición hidrofóbica.

En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede comprender una composición hidrofílica, que puede comprender agua, un polímero, tal como, aunque sin limitación, una celulosa cargada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un alcohol polihídrico, en una mezcla con una composición hidrofóbica, que puede comprender al menos una base hidrofóbica. La composición hidrofílica puede estar tamponada y/o puede estar en forma de hidrogel. La composición hidrofóbica puede estar en forma de pomada. En algunas realizaciones, una mezcla de la presente invención puede comprender un hidrogel tamponado mezclado con una composición hidrofóbica que comprende al menos una base hidrofóbica y un API. El API puede comprender una API que libera NO. La composición hidrofóbica puede comprender además uno o más de un compuesto anfífilico, un codisolvente, un humectante y cualquier combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, la mezcla se puede formar mezclando. En algunas realizaciones, la mezcla es autoemulsionante. La mezcla puede comprender una sola fase.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, se puede proporcionar un kit. En algunas realizaciones, el kit puede comprender una primera composición y una segunda composición. La primera composición puede comprender una composición hidrofílica. La segunda composición puede comprender un API, tal como, aunque sin limitación, un API que libera NO. En algunas realizaciones, la segunda composición puede comprender al menos una base hidrofóbica. En realizaciones particulares, la segunda composición comprende una pomada como se describe en el presente documento y/o tal como las descritas en las solicitudes internacionales n.º PCT/US2010/046173 y PCT/US2013/028223.

En algunas realizaciones, un kit puede comprender una primera composición y una segunda composición que se almacenan por separado. En algunas realizaciones, un kit de la presente invención puede comprender medios para formar una mezcla con la primera composición y la segunda composición, tal como, aunque sin limitación, mezclando, combinando, poniendo en contacto, y similares, las composiciones antes de la aplicación a un sujeto. Se puede configurar un kit para mezclar las dos composiciones al dispensarlas y/o para aplicarlas a un sujeto. En algunas realizaciones, un kit puede configurarse para proporcionar una mezcla con mayor rendimiento y/o actividad del API en comparación con el rendimiento y/o actividad del API en ausencia de una o más de las composiciones en la mezcla.

Cuando está en uso, se puede formar una mezcla con una primera composición y una segunda composición y, luego, aplicar a la piel de un sujeto, y, en algunas realizaciones, incluida la mucosa. Por ejemplo, la mezcla se puede administrar tópicamente a una o más de las manos de un sujeto, los dedos de las manos, los pies, los dedos de los pies, los brazos, las piernas, el tronco, el ano, los genitales, la cara, una membrana mucosa (incluyendo una cavidad corporal), las uñas, etc. En otras realizaciones, se puede aplicar al menos una composición del kit a la piel de un sujeto y luego se puede aplicar al menos una composición diferente del kit a la misma piel del sujeto.

En algunas realizaciones, la mezcla comprende una primera composición que comprende una composición hidrofílica y una segunda composición que comprende una composición hidrofóbica. La relación entre la composición hidrofílica y la composición hidrofóbica puede ser de aproximadamente 5:1 o menos, en realizaciones adicionales, de aproximadamente 4:1 o menos, de aproximadamente 3:1 o menos, de aproximadamente 2:1 o menos o de aproximadamente 1:1. En determinadas realizaciones, la relación es de aproximadamente 3:1. En realizaciones adicionales, la relación es de aproximadamente 1:1. La mezcla se puede aplicar a un sujeto en tal relación. En determinadas realizaciones, un kit de la presente invención comprende medios para dispensar y/o administrar la primera y segunda composiciones en las cantidades apropiadas para lograr la relación deseada. En algunas realizaciones, la relación entre la primera composición y la segunda composición en la mezcla puede ajustarse y/o modificarse para lograr un patrón de liberación de API deseado.

Proporcionar una composición hidrofílica y una composición hidrofóbica que se mezclan tras la aplicación a la piel de un sujeto puede permitir una vida útil más larga de un kit de la presente invención que si las composiciones se almacenan y/o mezclan juntas en el kit. Por ejemplo, la formulación y carga de un API en una composición hidrofóbica puede proporcionar un producto estable con una vida útil prolongada. Por tanto, por ejemplo, el pH y/o el contenido de agua de la composición hidrofóbica se pueden ajustar para reducir o minimizar la liberación del API, tal como API activada por agua, para proporcionar una composición que sea estable a temperatura ambiente. A continuación, la composición hidrofílica puede combinarse con la composición hidrofóbica para ajustar el pH combinado y/o proporcionar agua para activar el API. La composición hidrofóbica se puede combinar con la composición hidrofílica en diferentes relaciones para proporcionar una liberación, pH y/o dosis deseadas en la mezcla. Dicho abordaje puede

permitir un solo proceso de fabricación a usar para la producción de una composición hidrofóbica más compleja y costosa y, después, productos concretos definidos por la composición y/o cantidad de la composición hidrofílica con la que se mezcla la composición hidrofóbica.

5 Como se usan en el presente documento, la expresión "vida útil" se refiere al periodo de tiempo en que un producto (por ejemplo, una composición y/o kit de la presente invención) mantiene la capacidad para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un API, tal como, aunque sin limitación, óxido nítrico, en un envase sin abrir en las condiciones de almacenamiento recomendadas. La vida útil puede, por ejemplo, manifestarse en la fecha de "usar antes de" o "mejor usar antes de" para el producto, la fecha de caducidad del fabricante del producto y/o las características reales del producto después del periodo de tiempo especificado. Por consiguiente, la expresión "vida útil", como se usa en el presente documento, debe interpretarse como que incluye tanto una vida útil "real" del producto como una vida útil "prevista" del producto a menos que se indique lo contrario. Como reconocerá un experto en la materia, la tasa de liberación de óxido nítrico en una composición en condiciones de envasado y/o almacenado puede ser diferente (es decir, más rápida o más lenta) que la tasa de liberación de óxido nítrico cuando la composición está en uso (por ejemplo, cuando la composición que comprende el API que libera NO está mezclada con otra composición). En determinadas realizaciones, la tasa de liberación de óxido nítrico desde una composición de la presente invención puede ser más rápida cuando la composición está en uso en comparación con la tasa de liberación de óxido nítrico cuando se envasa y/o almacena una composición que comprende el API.

20 En algunas realizaciones, la vida útil del producto es el tiempo que el producto mantiene la capacidad de liberar al menos el 50 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar cuando se envasa. En realizaciones adicionales, la vida útil del producto es el tiempo que el producto mantiene la capacidad de liberar al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar cuando se envasa. En algunas realizaciones, la vida útil del producto es el tiempo que el producto mantiene la capacidad de liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de óxido nítrico durante un periodo de tiempo deseado. En algunas realizaciones, las condiciones de almacenamiento recomendadas son temperatura ambiente. En algunas realizaciones, las condiciones de almacenamiento recomendadas son las condiciones de almacenamiento en refrigeración. En realizaciones particulares, las condiciones de almacenamiento en refrigeración están entre 1 °C y 12 °C, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo.

30 Otras realizaciones pueden proporcionar composiciones envasadas de la presente invención que tienen una vida útil de al menos aproximadamente 7 días después de abrir el envase. En realizaciones adicionales, la vida útil es de al menos aproximadamente 30 días, al menos aproximadamente de 60 días o al menos aproximadamente de 90 días. En otras realizaciones adicionales, las composiciones envasadas tienen una vida útil de al menos aproximadamente 60 días a al menos aproximadamente 730 días. Como se usan en el presente documento, la expresión "vida útil" se refiere al periodo de tiempo que el producto mantiene la capacidad de liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de óxido nítrico de un envase abierto cuando se aplica según las recomendaciones y cuando se almacena en las condiciones de almacenamiento recomendadas. La vida útil puede, por ejemplo, ponerse de manifiesto por el tiempo recomendado por el fabricante para desechar el producto después de abrirlo o medir las características del producto después de abrirlo.

45 Por consiguiente, la expresión "vida útil", como se usa en el presente documento, debe interpretarse como que incluye tanto una vida útil "real" del producto como una vida útil "prevista" del producto, a menos que se indique lo contrario. En algunas realizaciones, la vida útil del producto es el tiempo que el producto mantiene la capacidad de liberar al menos un 50 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar cuando se abre el envase. En realizaciones adicionales, la vida útil del producto es el tiempo que el producto mantiene la capacidad de liberar al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % de la cantidad inicial de óxido nítrico que el producto puede liberar cuando se abre el envase. En algunas realizaciones, las condiciones de almacenamiento recomendadas después de la apertura son la temperatura ambiente. En realizaciones particulares, las condiciones de almacenamiento recomendadas después de la apertura son condiciones de refrigeración.

50 Como apreciarán los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación, una composición hidrofílica, tal como las descritas en el presente documento, puede proporcionar medios para ajustar el pH de una composición farmacéutica así como medios para activar un API de una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un hidrogel, tal como las descritas en el presente documento, puede proporcionar medios para mantener y/o estabilizar el pH de una composición hidrofóbica cuando se usa para formar una mezcla con el hidrogel. Los medios para mantener y/o estabilizar el pH de una mezcla pueden configurarse para activar y/o iniciar la liberación de un API. En realizaciones particulares, un hidrogel de la presente invención puede proporcionar medios para mantener y/o estabilizar el pH de una mezcla que comprende una macromolécula de polisiloxano cocondensado modificada con diolato de diazenio. En algunas realizaciones, el pH puede mantenerse y/o estabilizarse dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8. En realizaciones adicionales, un hidrogel de la presente invención puede proporcionar un medio para liberar óxido nítrico de una composición farmacéutica que comprende una macromolécula de polisiloxano cocondensado modificado con diolato de diazenio.

65 De acuerdo con algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar una composición de la presente invención a la piel de un sujeto, incluida la mucosa. Por ejemplo, la composición puede administrarse

a uno o más de las manos de un sujeto, los dedos de las manos, los pies, los dedos de los pies, los brazos, las piernas, el tronco, el ano, los genitales, la cara, una membrana mucosa (incluyendo una cavidad corporal), las uñas, etc. En determinadas realizaciones, la composición puede administrarse por vía tópica. En algunas realizaciones, una composición hidrofílica de la presente invención puede administrarse tópicamente a la piel de un sujeto. En determinadas realizaciones, una mezcla que comprende una composición hidrofóbica y una composición hidrofílica puede administrarse tópicamente a la piel de un sujeto. La mezcla puede comprender al menos un API, tal como, aunque sin limitación, un API que libera NO.

Un método de la presente invención puede comprender formar una mezcla antes y/o durante la etapa de administración. Se puede preparar una mezcla mezclando, combinando, poniendo en contacto, aplicando a una misma área o región, emulsionando y similares una composición hidrofílica tal como, aunque sin limitación, un hidrogel y un componente hidrofóbico, tal como, pero sin limitación, una pomada.

En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de óxido nítrico a la piel de un sujeto. Como se usan en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un API, tal como, aunque sin limitación, óxido nítrico, que provoca una respuesta terapéuticamente útil en un sujeto. Los expertos en la materia apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos ni curativos, siempre y cuando se brinde algún beneficio al sujeto.

La presente invención encuentra utilidad en aplicaciones tanto veterinarias como médicas. Los sujetos adecuados para ser tratados con una realización del método de la invención incluyen, aunque sin limitación, sujetos aviares y mamíferos. Los mamíferos de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, cánidos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores (por ejemplo, ratas y ratones), lagomorfos, primates (por ejemplo, simios y seres humanos), primates no humanos (por ejemplo, monos, babuinos, chimpancés, gorilas) y similares, y mamíferos en el útero. Es adecuado cualquier sujeto mamífero que necesite ser tratado de acuerdo con la presente invención. Sujetos humanos de ambos sexos y en cualquier estadio de desarrollo (es decir, neonatal, lactante, juvenil, adolescente, adulto) pueden tratarse de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones de la presente invención, el sujeto es un mamífero y, en determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Los sujetos humanos incluyen tanto varones como mujeres de todas las edades, incluyendo fetos, neonatos, lactantes, jóvenes, adolescentes, adultos y ancianos, así como embarazadas. En realizaciones particulares de la presente invención, el sujeto es un adolescente y/o adulto humano.

Aves ilustrativas según la presente invención incluyen pollos, patos, pavos, gansos, codornices, faisanes, ratites (por ejemplo, avestruz) y aves domesticadas (por ejemplo, loros y canarios) y aves *in ovo*.

Los métodos de la presente invención también se pueden llevar a cabo en sujetos animales, particularmente sujetos mamíferos, tales como ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos con fines veterinarios y/o con fines de detección y desarrollo de medicamentos.

En realizaciones particulares de la presente invención, el sujeto "necesita" un método de la presente invención, por ejemplo, el sujeto ha sido diagnosticado, tiene riesgo y/o se cree que tiene una enfermedad o trastorno que puede tratarse usando un método de la presente invención. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un trastorno de la piel, tal como, aunque sin limitación, acné, dermatitis atópica y/o psoriasis. En otras realizaciones, el sujeto tiene una herida, tal como, aunque sin limitación, una llaga por presión, una quemadura, una úlcera venosa crónica en la pierna y/o una úlcera del pie diabético. En algunas realizaciones de la presente invención, el sujeto tiene una afección o trastorno inflamatorio de la piel. En algunas realizaciones de la presente invención, el sujeto tiene una infección, tal como una infección vírica, bacteriana o fúngica, y, en realizaciones particulares, una infección con un síntoma cutáneo. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una afección estética, tal como una cicatriz, patas de gallo, etc. En otras realizaciones adicionales, el sujeto tiene un cáncer de piel.

"Tratar", "que trata" o "tratamiento de" (y variaciones gramaticales de los mismos) como se usa en el presente documento se refiere a cualquier tipo de tratamiento que imparte un beneficio a un sujeto y puede significar que la gravedad de la afección del sujeto se ha reducido, ha mejorado al menos parcialmente o ha mejorado y/o que se logra algún alivio, mitigación o disminución en al menos un síntoma clínico y/o hay un retraso en la progresión de la enfermedad o trastorno. En realizaciones particulares, la gravedad de un trastorno cutáneo puede reducirse en un sujeto en comparación con la gravedad del trastorno cutáneo en ausencia de un método de la presente invención. En otras realizaciones, un método de la presente invención puede mejorar la cicatrización de heridas y/o prevenir infecciones.

Una composición de la presente invención se puede aplicar tópicamente a cualquier parte de la piel de un sujeto. Sin embargo, en algunas realizaciones, la cara del sujeto se trata mediante un método descrito en el presente documento. Adicionalmente, en algunas realizaciones, el tronco del sujeto se trata mediante un método descrito en el presente documento. En determinadas realizaciones, se aplica una composición de la presente invención a una herida presente en un sujeto.

De acuerdo con algunas realizaciones, puede proporcionarse un método para aumentar la liberación de óxido nítrico

de una composición hidrofóbica que contiene una macromolécula modificada con diolato de diazenio. El método puede comprender formar una mezcla; y aplicar la mezcla a la piel de un sujeto. La mezcla puede comprender al menos una composición hidrofílica y al menos una composición hidrofóbica que comprende la macromolécula modificada con diolato de diazenio. En algunas realizaciones, la composición hidrofílica puede tener un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. La etapa de formación o etapa de mezcla se puede llevar a cabo en la piel del sujeto o se puede llevar a cabo antes de la aplicación de la mezcla a la piel del sujeto.

Un método de la presente invención puede aumentar la cantidad de óxido nítrico liberado en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 % o más, o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo comparado con la cantidad de NO liberado en ausencia de un método de la presente invención durante el mismo período de tiempo. Un método de la presente invención puede proporcionar una liberación de NO que se incrementa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 100 veces la cantidad de NO liberada en ausencia de un método de la presente invención durante el mismo período de tiempo o cualquier intervalo y/o valor individual en el mismo, tal como, pero sin limitación, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 veces.

En realizaciones adicionales, puede proporcionarse un método para proporcionar una composición antimicrobiana tópica. El método puede comprender formar una mezcla; y aplicar la mezcla a la piel de un sujeto. La mezcla puede comprender al menos una composición hidrofílica y al menos una composición hidrofóbica que comprende una macromolécula modificada con diolato de diazenio. En algunas realizaciones, la composición hidrofílica puede tener un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. La etapa de formación o etapa de mezcla se puede llevar a cabo en la piel del sujeto o se puede realizar antes de la aplicación de la mezcla a la piel del sujeto. Un método de la presente invención puede inhibir el crecimiento de un patógeno, tal como en aproximadamente un 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90, 100 %, 150 %, 200 % o más en comparación con el crecimiento de un patógeno en ausencia de un método de la presente invención.

También se desvela un método para aumentar la velocidad de curación de una herida. El método puede comprender aplicar tópicamente una mezcla de la presente invención a una herida. La mezcla puede comprender al menos una composición hidrofílica y al menos una composición hidrofóbica que comprende la macromolécula modificada con diolato de diazenio. En algunas realizaciones, la composición hidrofílica puede tener un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. La mezcla puede ser antimicrobiana y/o puede configurarse para tamponar la herida a un pH por debajo de 7. En algunas realizaciones, un método de la presente invención puede aumentar la tasa de curación de una herida en al menos aproximadamente un 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90, 100 %, 150 %, 200 % o más en comparación con la tasa de curación de una herida similar en ausencia de un método de la presente invención. En algunas realizaciones, un método de la presente invención puede aumentar la disponibilidad de oxígeno en los tejidos y/o reducir la histotoxicidad de un producto final bacteriano.

Una composición, kit y/o método de la presente invención puede minimizar y/o prevenir la degradación de al menos un API, tal como, aunque sin limitación, un API liberador de NO. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención puede configurarse para proporcionar una tasa y/o patrón de liberación de NO repetibles a diversos sitios terapéuticos con un contenido variable de humedad. En determinadas realizaciones, una composición de la presente invención puede configurarse para proporcionar una tasa de liberación de NO que es independiente del contenido de humedad presente en un sitio terapéutico.

La presente invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se realizó una prueba *in vitro* comparando la liberación de óxido nítrico de una pomada en combinación con diferentes fases hidrofílicas. La pomada se combinó con nitrógeno húmedo (es decir, neto), agua en una relación de 1:2 (pomada;agua) o un hidrogel en una relación 1:1. La formulación para la pomada y el hidrogel se proporcionan en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Formulación de pomada e hidrogel.

Pomada	%	Hidrogel	%
Crodabase SQ, Aceite mineral/Polietileno	55,5	Glicerol anhidro	10,0
Aceite mineral ligero	13,5	Trietanolamina	1,2
Miglyol 812 Triglicérido caprílico/cáprico	12,0	Carbopol® 974P, Homopolímero de carbómero tipo A	0,6
Softigen 767 PEG-6-Glicéridos caprílico/cáprico	10,0	Agua desionizada	88,2
Hexilenglicol	8,0		
Nitricil™ NVN1	1,0		
Total	100	Total	100

La prueba *in vitro* de liberación de óxido nítrico mostró una diferencia significativa antes y después de la adición de la fase hidrofílica incluso en gas portador con contenido de humedad total. La capacidad de la fase hidrofílica para promover la liberación de óxido nítrico de la fase hidrofóbica, especialmente con una carga menor de Nitricil™ NVN1, es significativamente más alta que la del agua sola. Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, los resultados sugieren que la eficiencia para proporcionar acceso de los protones al fármaco en la fase hidrofóbica aumenta notablemente con los excipientes de capacidad emoliente y solubilizante (**Tabla 2**).

Tabla 2: Liberación de óxido nítrico de una pomada de Nitricil™ NVN1 al 1 % en combinación con diferentes fases hidrofílicas.

Parámetro	N ₂ húmedo	Agua	Hidrogel
Peso de la muestra de pomada (mg)	52,0	44,2	46,2
C _{máx} (ppb)	307,0	2.600,0	13.700,0
T _{máx} (min)	6,7	30,0	1,1
Liberación total de óxido nítrico en la primera hora (PPB)	976.055,0	4.385.884,0	14.926.266,0
Liberación total de óxido nítrico en la primera hora por peso de muestra (PPB/mg)	18.770,0	99.228,0	323.079,4

Los resultados demuestran que el hidrogel funciona bien para promover la liberación de óxido nítrico de la pomada hidrofóbica con una carga más baja de Nitricil™ NVN1. Sin embargo, cuando aumenta la potencia del medicamento, la cinética de liberación no sigue la capacidad de carga (es decir, la liberación de óxido nítrico no aumenta proporcionalmente con el porcentaje del fármaco). La liberación lenta se vuelve más significativa con la carga de sustancia farmacológica superior al 10 % en peso. Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, se cree que el pH de la formulación final es demasiado alto para que el producto farmacológico de mayor carga se libere eficazmente.

Ejemplo 2

Los presentes inventores descubrieron que para mantener una liberación controlada de óxido nítrico del producto farmacéutico a diferentes cargas, la concentración del reactivo clave, protones, tiene que mantenerse. Esto significa que el pH final de una composición que comprende una fase hidrofílica (por ejemplo, un hidrogel) y una fase hidrofóbica (por ejemplo, una pomada) debe permanecer dentro de un intervalo especificado a través de diferentes potencias. Para conseguir esto, la fase hidrofílica de la composición puede diseñarse para que tenga una capacidad tampón mayor que la fase hidrofóbica a la potencia del producto farmacológico diana más alta.

Para tener una gran capacidad tampón y un intervalo deseado de la formulación final a pH 5-8, se seleccionó ácido fosfórico monobásico como tampón para el hidrogel. Para el ion [H₂PO₄]⁻, el pK_a es 7,2. De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch (**Ecuación 1**), el pH de la solución a una concentración igual del ácido y la base estará en la condición neutra óptima como el medicamento, (pH = 7,2), lo que le confiere una gran capacidad tampón. **Ecuación 1** Ecuación de Henderson-Hasselbalch.

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right)$$

Se preparó un hidrogel con 400 mmol de ácido fosfórico monobásico (es decir, hidrogel tamponado con fosfato) y que tenía un valor de pH de 4,8 (+/- 0,1) (**Tabla 3**). A continuación, el hidrogel se mezcló con una pomada Nitricil™ NVN4 que tenía un 0,9 % en peso de carga de óxido nítrico para determinar los resultados de la liberación de óxido nítrico. La **Tabla 3** proporciona las formulaciones de la pomada y el hidrogel.

Tabla 3: Formulaciones de pomada e hidrogel.

Pomada	%	Hidrogel tamponado con fosfato	%
Crodabase SQ, Aceite mineral/Polietileno	55,9	Agua, desionizada	71,8
Aceite mineral ligero	4,7	Fosfato de potasio monobásico	5,2
Miglyol 812 Triglicérido caprílico/cáprico	11,9	Hexilenglicol	19
Softigen 767 PEG-6-Glicéridos caprílico/cáprico	9,9	Etoxilato de hidroxietilcelulosa, cuaternizado	3
Hexilenglicol	7,9		
Nitricil™ NVN4	9,7		
Total	100	Total	100

Cuando el hidrogel tamponado con fosfato se mezcló con la pomada, el pH aumentó, pero en un grado mucho menor en comparación con la formulación de hidrogel sin fosfato descrita en el Ejemplo 1. La **Tabla 4** proporciona los resultados de liberación de óxido nítrico *in vitro* de una pomada/hidrogel tamponado con fosfato combinados a tres cargas de NO diferentes. La pomada/hidrogel tamponado con fosfato combinados se compara con dos combinaciones separadas de la pomada con una de las dos formulaciones de hidrogel no tamponado a diferentes valores de pH. Las

formulaciones de hidrogel no tamponado tienen una composición como se indica en la **Tabla 1** y un pH de 4 y 6, respectivamente. Los resultados muestran claramente que el hidrogel tamponado con fosfato puede estabilizar el pH de la formulación final en el intervalo deseado y promover altos niveles de liberación de óxido nítrico en las tres cargas.

5 **Tabla 4:** Liberación de óxido nítrico *in vitro* y datos de pH para las mezclas de pomada Nitricil™ NVN4.

Pomada	Fase hidrofílica	C _{máx} pmol/mg	NO acumulado nmol/mg	pH
3,2 % de Nitricil™ NVN4 (0,3 % de NO)	Hidrogel tamponado con fosfato pH 4,8 (Phogel48)	30	54	6,1
	PH 4 no tamponado (AH-002)	13	39	6,1
	PH 6 no tamponado (AH-001)	9,8	16	9,1
9,7 % de Nitricil™ NVN4 (0,9 % de NO)	Hidrogel tamponado con fosfato pH 4,8 (Phogel48)	30	108	6,9
	PH 4 no tamponado (AH-002)	6,6	48	9,0
	PH 6 no tamponado (AH-001)	2,6	23,2	9,9
19,4 % de Nitricil™ NVN4 (1,8 % de NO)	Hidrogel tamponado con fosfato pH 4,8 (Phogel48)	13	114	7,9
	PH 4 no tamponado (AH-002)	6,8	62,0	9,5
	PH 6 no tamponado (AH-001)	5,9	25,5	10,1

Ejemplo 3

10 Se realizó una comparación de la liberación de óxido nítrico de una pomada Nitricil™ NVN4 con una carga de NO al 1,8 % en ausencia y con diferentes fuentes de humedad (es decir, fases hidrofílicas). La formulación de la pomada se proporciona en la **Tabla 3**. Se combinaron dos fuentes de humedad diferentes con la pomada. La primera fuente fue un hidrogel neutro con un pH de 6 y con una formulación como se describe en el Ejemplo 1, la **Tabla 1** y el segundo era un hidrogel tamponado con fosfato que tenía una formulación como se describe en el Ejemplo 2, **Tabla 3**. La **Figura 1** muestra la liberación de NO de la pomada sola y la liberación de NO de las mezclas de pomada/fase hidrofílica y los resultados se muestran en la **Tabla 5**.

15 **Tabla 5:** Parámetros de liberación de NO para diferentes formulaciones que contienen pomada Nitricil™ NVN4 (1,8 % p/p de NO).

Fase hidrofóbica	Fase hidrofílica	C _{máx} (pmol/mg)	NO acumulado (nmol/mg)	T ₅₀ (min)
Pomada	N/A	0,55	29	777
Pomada	Hidrogel neutro (AH-001)	1,6	95	609
Pomada	Hidrogel tamponado con fosfato (Phogel48)	15,2	191	421

20 Ejemplo 4

Se combinaron tres formulaciones de pomada Nitricil™ NVN4 que tenían diferentes cargas de NO con un hidrogel tamponado con fosfato en una relación de 1:1 para formar una mezcla. Las formulaciones para la pomada y el hidrogel se proporcionan en la **Tabla 6**.

25 **Tabla 6:** Formulaciones de pomada e hidrogel.

Formulación de pomada (TO-007)				Formulación de hidrogel (Phogel48)	
Componente	3,2 %	9,7 %	19,4 %	Componente	%
Crodabase SQ, Aceite mineral/Polietileno	61,1	55,9	48,9	Agua, desionizada	71,8
Aceite mineral ligero	6,0	4,7	2,0	Fosfato de potasio monobásico	5,2
Miglyol 812	11,9	11,9	11,9	Hexilenglicol	19
Triglicérido caprílico/cáprico				Hidroxietilcelulosa	3,0
Softigen 767	9,9	9,9	9,9	etoxilato, cuaternizado	
Glicéridos caprílico/cáprico PEG-6					
Hexilenglicol	7,9	7,9	7,9		
Nitricil™ NVN4	3,2	9,7	9,7		
Total	100	100	100	Total	100

La pomada del vehículo no contenía el producto farmacéutico, Nitricil™ NVN4, pero contenía todos los demás componentes en las formulaciones de pomada Nitricil™ NVN4. Se usó mupirocina como control positivo. A continuación, se ensayó la eficacia de estas formulaciones (es decir, los artículos de prueba) contra *Staphylococcus aureus* MRSA en un modelo animal porcino. Se tomaron recuentos bacterianos ATCC BAA 1686 los días 4 y 7 después

de la aplicación del tratamiento.

Se anestesiaron tres cerdos libres de patógenos específicos (Loopier Farms, NC) y se hicieron 51 heridas rectangulares (10 mm x 7 mm x 0,5 mm de profundidad) en el área paravertebral y torácica con un electroquerátomo. Las heridas se separaron con 15 mm de piel sana y se cubrieron individualmente. Se asignaron al azar ocho heridas a cada grupo de tratamiento (6) y al inicio. Se preparó un cultivo reciente de la cepa BAA-1686 de *S. aureus* a partir de una placa de TSA cultivada durante la noche a 37 °C. Se resuspendió *S. aureus* del cultivo de una noche en 4,5 ml de solución salina hasta que se obtuvo una solución correspondiente a 10^{10} UFC/ml. Se realizó una dilución en serie para crear una concentración inicial de inóculo de 10^6 UFC/ml. Se inocularon 25 µl de suspensión de inóculo en cada herida frotando con una espátula estéril durante 10 segundos. Todas las heridas se cubrieron individualmente con un apósito de película de poliuretano (TEGADERM™). Se dejó que las biopelículas bacterianas se formaran durante 48 horas antes del tratamiento. Los grupos de tratamiento se trataron con aproximadamente 200 mg de artículo de prueba y se extendieron para cubrir la herida y el área no herida circundante con una espátula estéril y se cubrieron con un apósito de película. En el momento de la evaluación, se recuperaron 4 heridas por grupo de tratamiento en 1 ml de solución de neutralización y se diluyeron en serie. Posteriormente, se sembraron diluciones en serie en agar de detección de resistencia a oxacilina (ORSA) y se incubaron durante 24 horas a 37 °C antes del recuento de colonias viables. Los recuentos bacterianos de MRSA BAA-1686 después del tratamiento se proporcionan en las **figuras 2 y 3**.

Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, los datos sugieren que las macromoléculas de Nitricil™ exhiben una fuerte actividad antimicrobiana contra *S. aureus* incrustado en biopelículas. A diferencia de los antibióticos tradicionales, Nitricil™ NVN4 fue eficaz para reducir las poblaciones de biopelículas. Las macromoléculas Nitricil™ pueden ser una terapia eficaz para el tratamiento de infecciones crónicas por *S. aureus* y pueden ser un agente antimicrobiano eficaz *in vivo* utilizando un modelo de herida de espesor parcial.

Ejemplo 5

Las formulaciones de pomadas se prepararon como sigue en las **Tablas 7 y 8**, que enumera el porcentaje de cada componente en peso de la respectiva formulación de pomada. Se prepararon formulaciones de hidrogel tamponado como sigue en la **Tabla 9**, que enumera el porcentaje de cada componente en peso de la respectiva formulación de hidrogel tamponado y el pH de cada formulación de hidrogel tamponado.

Tabla 7: Composición de formulaciones de pomadas de ejemplo.

Componente	TO-008	TO-009	TO-010	TO-011	TO-012	TO-013	TO-014	TO-015	TO-016	TO-018
PEG400	-	89,0	-	-	-	20,0	20,0	-	38,0	-
Crodabase SQ	60,0	-	79,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	53,0
Vaselina, Blanca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,0
Aceite mineral ligero	13,0	-	8,0	11,0	11,0	13,0	13,0	-	-	-
Aceite mineral	-	-	-	-	-	-	-	13,0	-	10,0
Miglyol® 812	12,0	-	6,0	12,0	12,0	-	-	12,0	-	12,0
Miglyol® 840	-	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-
Ciclometicona	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-
PEG 3350	-	9,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Hexilenglicol	8,0	-	-	-	-	-	-	8,0	-	-
Alcohol cetílico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,0
Softigen® 767	5,0	-	5,0	5,0	5,0	-	5,0	5,0	-	2,0
Nitricil™ NVN1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Tabla 8: Composición de otros ejemplos de formulaciones de pomadas.

Componente	TO-017									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Crodabase SQ	-	26,7	40,0	13,3	0,00	80,0	13,3	40,0	53,4	-
Vaselina, Blanca	-	26,7	40,0	13,3	40,0	-	53,4	-	13,3	80,0
Alcohol cetílico	80,0	26,6	-	53,4	40,0	-	13,3	40,0	13,3	-
Miglyol® 812	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Aceite mineral	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Softigen® 767	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Nitricil™ NVN1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Tabla 9: Composición de ejemplos de formulaciones de hidrogel tamponado.

Componente	Sin tamponar	Tamponado					
	AH-010 (pH 6)	CA-001 (pH 5,5)	CA-002 (pH 6,5)	CA-003 (pH 5,5)	PHO-002 (pH 5)	PHO-003 (pH 6)	PHO-004 (pH 7)
Agua purificada	87,1	83,0	83,0	83,7	80,6	85,0	73,5
Glicerina	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Fosfato de potasio monobásico	-	-	-	-	5,9	1,3	5,8
Fosfato de potasio dibásico	-	-	-	-	-	0,2	7,2
Carboximetilcelulosa sódica	2,8	4,0	-	1,5	3,5	3,5	3,5
Alginato de sodio	-	-	4,0	-	-	-	-
Ácido cítrico, Anhidro	-	2,0	1,8	1,8	-	-	-
Hidróxido de sodio	-	0,8	1,0	1,0	-	-	-
Fenoxietanol	-	-	-	0,6	-	-	-
Trolamina	-	-	-	0,6	-	-	-
Carbopol® 974P	-	-	-	0,4	-	-	-
Ácido sórbico	-	0,2	-	-	-	-	-
Ácido benzoico	0,1						
Metilparabeno	-	-	0,1	0,2	-	-	-
Propilparabeno	-		0,1	-	-	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo 6

- 5 Se anestesiaron tres cerdos libres de patógenos específicos (Looper Farms, NC) por microorganismo y se realizaron 51 heridas rectangulares (10 mm x 7 mm x 0,5 mm de profundidad) en el área paravertebral y torácica con un electroquerátomo. Las heridas se separaron con 15 mm de piel sana y se cubrieron individualmente. Se asignaron al azar ocho heridas a cada grupo de tratamiento y al inicio. Después de la creación de las quemaduras/heridas, se usaron 25 µl de *Acinetobacter baumannii* (AB 09-001*), *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA USA300) y *Candida albicans* (CA 09-024 *) para inocular cada herida frotando inóculos (10⁶ UFC/ml) en cada herida con una espátula de teflón durante aproximadamente 30 segundos. Todas las heridas se cubrieron individualmente con un apósito de película de polietileno (TEGADERM™). Se dejó que las biopelículas bacterianas se formaran durante 48 horas antes del tratamiento.
- 10
- 15 Los grupos de tratamiento se trataron con aproximadamente 200 mg de artículo de prueba y se extendieron para cubrir la herida y el área no herida circundante con una espátula estéril y se cubrieron con el apósito de película. Los artículos de prueba incluyen las tres formulaciones de pomada Nitricil™ NVN4 que tienen diferentes cargas de NO descritas en la **Tabla 6** del Ejemplo 4, que se combinaron cada una con el hidrogel tamponado con fosfato descrito en la **Tabla 6** del Ejemplo 4. La pomada del vehículo no contenía el producto farmacéutico, Nitricil™ NVN4, pero contenía todos los demás componentes en las formulaciones de pomada Nitricil™ NVN4. Se utilizó sulfadiazina de plata como control positivo.
- 20

En el momento de la evaluación, se recuperaron 4 heridas por grupo de tratamiento en 1 ml de solución de neutralización y se diluyeron en serie. Posteriormente, se sembraron diluciones en serie en medios selectivos y se incubaron durante 24 horas a 37 °C antes de la enumeración de las colonias viables. Se contaron las colonias y las unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml), Log UFC/ml, se calculó la media de Log UFC/ml y la desviación estándar. Se utilizó un análisis de la varianza unidireccional (ANOVA) para el análisis estadístico. Un valor p menor que 0,05 se consideró significativo. La **figura 4** muestra los resultados para *A. baumannii*, la **figura 5** muestra los resultados para *S. aureus* y la **figura 6** muestra los resultados para *C. albicans*.

25

Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, los datos sugieren que las macromoléculas de Nitricil™ son un antibacteriano eficaz contra *A. baumannii*, *S. aureus* y *C. albicans* incrustado en biopelículas. Por tanto, las macromoléculas de Nitricil™ pueden ser una terapia eficaz para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* crónica, *S. aureus* y *C. albicans* y puede ser un agente antimicrobiano eficaz *in vivo* utilizando un modelo de herida de espesor parcial.

30

35

Ejemplo 7

Se comparó la liberación de óxido nítrico de tres mezclas diferentes. Las mezclas se formaron con una formulación de pomada, TO-007b como se proporciona en la **Tabla 10**, con concentraciones variables de Nitricil™ NVN4 y una formulación de hidrogel, Phogel48 como se proporciona en la **Tabla 6** del Ejemplo 4. Las formulaciones de pomadas

40

tenían 3,2 % de Nitricil™ NVN4 (0,3 % de contenido de NO), 6,4 % de Nitricil™ NVN4 (0,9 % de contenido de NO) o 12,8 % de Nitricil™ NVN4 (1,8 % de contenido de NO) y se combinaron con el hidrogel en una relación de 1:1.

Tabla 10: Formulación de pomada.

Componente	Formulaciones de pomadas (T0-007b)		
	3,2 % de Nitricil™ NVN4	6,4 % de Nitricil™ NVN4	12,8 % de Nitricil™ NVN4
Crodabase SQ	60,0	60,0	58,0
Miglyol® 812	12,0	12,0	12,0
Hexilenglicol	8,0	8,0	8,0
Softigen® 767	5,0	5,0	5,0
Aceite mineral ligero	11,8	8,6	4,2
Nitricil™ NVN4	3,2	6,4	12,8
Total	100	100	100

La liberación de NO en tiempo real y el NO acumulado para las diferentes mezclas se proporcionan en la **Tabla 11**. La liberación de NO acumulado a lo largo del tiempo para las mezclas se proporciona en la **Figura 7** y la concentración en tiempo real de la liberación de NO a lo largo del tiempo para las mezclas se proporciona en la **Figura 8**.

Tabla 11: Propiedades de liberación de NO de la mezcla.

Tiempo (h)	Liberación de NO en tiempo real (pmol/mg)			Tiempo (h)	NO acumulado (nmol/mg)		
	3,2 %	6,4 %	12,8 %		3,2 %	6,4 %	12,8 %
0,50	7,15	17,63	7,89	0,50	28,13	46,90	15,33
1,0	2,03	7,47	6,18	1,0	35,39	66,88	27,80
2,0	0,49	2,76	4,42	2,0	38,95	85,29	45,47
3,0	0,29	1,80	2,94	3,0	40,09	93,60	57,89
4,0	0,17	1,15	2,34	4,0	40,89	98,89	67,19
8,0	0,00	0,48	1,48	8,0	42,55	109,88	93,19
12,0			0,93	12,0			110,52
18,0			0,11	18,0			121,81

Ejemplo 8

Se comparó la liberación de óxido nítrico de dos pomadas diferentes. La formulación de la pomada fue TO-007b, como se proporciona en la **Tabla 12**, que contiene 12,8 % de Nitricil™ NVN4 (1,8 % de contenido de NO) o 2 % de Nitricil™ NVN1 (0,3 % de contenido de NO). La liberación de NO en tiempo real y el NO acumulado para las diferentes pomadas se proporcionan en la **Tabla 13**. La liberación de NO acumulado a lo largo del tiempo para las mezclas se proporciona en la **Figura 9** y la concentración en tiempo real de la liberación de NO a lo largo del tiempo para las mezclas se proporciona en la **Figura 10**.

Tabla 12: Formulaciones de pomadas.

Componente	Formulaciones de pomadas (TO-007b)	
	2 % de Nitricil™ NVN1	12,8 % de Nitricil™ NVN4
Crodabase SQ	60,0	58,0
Miglyol® 812	12,0	12,0
Hexilenglicol	8,0	8,0
Softigen® 767	5,0	5,0
Aceite mineral ligero	13,0	4,2
Nitricil™ NVN1	2,0	-
Nitricil™ NVN4	-	12,8
Total	100	100

Tabla 13: Propiedades de liberación de NO de la pomada.

Tiempo (h)	Liberación de NO en tiempo real (pmol/mg)		Tiempo (h)	NO acumulado (nmol/mg)	
	2 % NVN1	12,8 % NVN4		2 % NVN1	12,8 % NVN4
0,50	0,53	0,35	0,50	0,75	0,40
1,00	0,67	0,35	1,00	1,86	1,06
2,00	0,63	0,26	2,00	4,29	2,17
3,00	0,59	0,24	3,00	6,48	3,03
4,00	0,50	0,21	4,00	8,38	3,92
8,00		0,33	8,00		7,89
12,00		0,40	12,00		13,26
18,00		0,46	18,00		22,51
21,50		0,50	21,50		28,54

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica que comprende una composición hidrofóbica mezclada con una composición hidrofílica, en la que la composición hidrofóbica comprende un compuesto que libera óxido nítrico que tiene un grupo funcional diolato de diazenio y
5 en la que la composición hidrofílica es un hidrogel que tiene un pH en un intervalo de 4 a 6 y el hidrogel comprende un tampón.
2. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1, en la que la composición hidrofílica comprende un tampón
10 fosfato o el tampón comprende ácido acético y/o un acetato.
3. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la composición hidrofílica comprende un polímero, opcionalmente celulosa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, quitosano, un polímero de ácido acrílico o cualquier combinación de los mismos, y
15 además, opcionalmente, en donde la composición hidrofílica comprende un alcohol polihídrico.
4. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición farmacéutica tópica es antimicrobiana y/o autoemulsionante.
- 20 5. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición tiene una viscosidad de 5.000 cP a 100.000 cP.
6. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el compuesto que libera óxido nítrico comprende una partícula de sílice cocondensada que libera NO.
25
7. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición farmacéutica tópica tiene un pH de 3 a 9.
8. Una composición que comprende una mezcla de una primera composición y una segunda composición, en donde
30 la primera composición comprende:
 - un principio farmacéutico activo que libera óxido nítrico presente en la primera composición a una concentración del 0,1 % al 30 % en peso de la primera composición;
 - 35 una base hidrofóbica presente en la primera composición a una concentración del 50 % al 70 % en peso de la primera composición; y
 - un compuesto anfifílico presente en la primera composición a una concentración del 2 % al 10 % en peso de la primera composición; y
 - en donde la segunda composición es un hidrogel que tiene un pH en un intervalo del 4 al 6 y comprende:
 - 40 un tampón presente en la segunda composición a una concentración del 4 % al 8 % en peso de la segunda composición;
 - un polímero presente en la segunda composición a una concentración del 2 % al 5 % en peso de la segunda composición;
 - 45 un alcohol polihídrico presente en la segunda composición a una concentración del 15 % al 20 % en peso de la segunda composición; y
 - agua en una cantidad para equilibrar la segunda composición; y
 - en la que la composición está tamponada a un pH de 3 a 9.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que el principio farmacéutico activo que libera óxido nítrico comprende un compuesto que libera óxido nítrico que tiene un grupo funcional de diolato de diazenio, y
50 opcionalmente en donde el compuesto que libera óxido nítrico comprende una partícula de sílice cocondensada que libera NO.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en donde la composición tiene un pH de 4 a 8.
55
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde la composición es estéticamente elegante y/o autoemulsionante.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en la que la primera composición y la segunda
60 composición están presentes en la composición en una relación de 2:1; 1:1, 1:2, 1:3 o 1:4.
13. Un kit que comprende:
 - 65 una primera composición que comprende una composición hidrofílica, en donde la composición hidrofílica es un hidrogel que tiene un pH en un intervalo de 4 a 6 y el hidrogel comprende un tampón; y
 - una segunda composición que comprende una composición hidrofóbica, comprendiendo la segunda composición

un principio farmacéutico activo que libera óxido nítrico que tiene un grupo funcional diolato de diazenio.

14. Un método para almacenar de forma estable una macromolécula modificada con diolato de diazenio en una composición hidrofóbica y liberar óxido nítrico de la macromolécula modificada con diolato de diazenio, comprendiendo el método:
- 5 mezclar la composición hidrofóbica con una composición hidrofílica para formar una mezcla, en donde la composición hidrofóbica comprende la macromolécula modificada con diolato de diazenio y la composición hidrofílica es un hidrogel que tiene un pH en un intervalo de 4 a 6 y el hidrogel comprende un tampón.
- 10 15. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el hidrogel mantiene el pH de la mezcla en el intervalo de 4 a 7 durante 24 horas después de la combinación.

Fig. 1

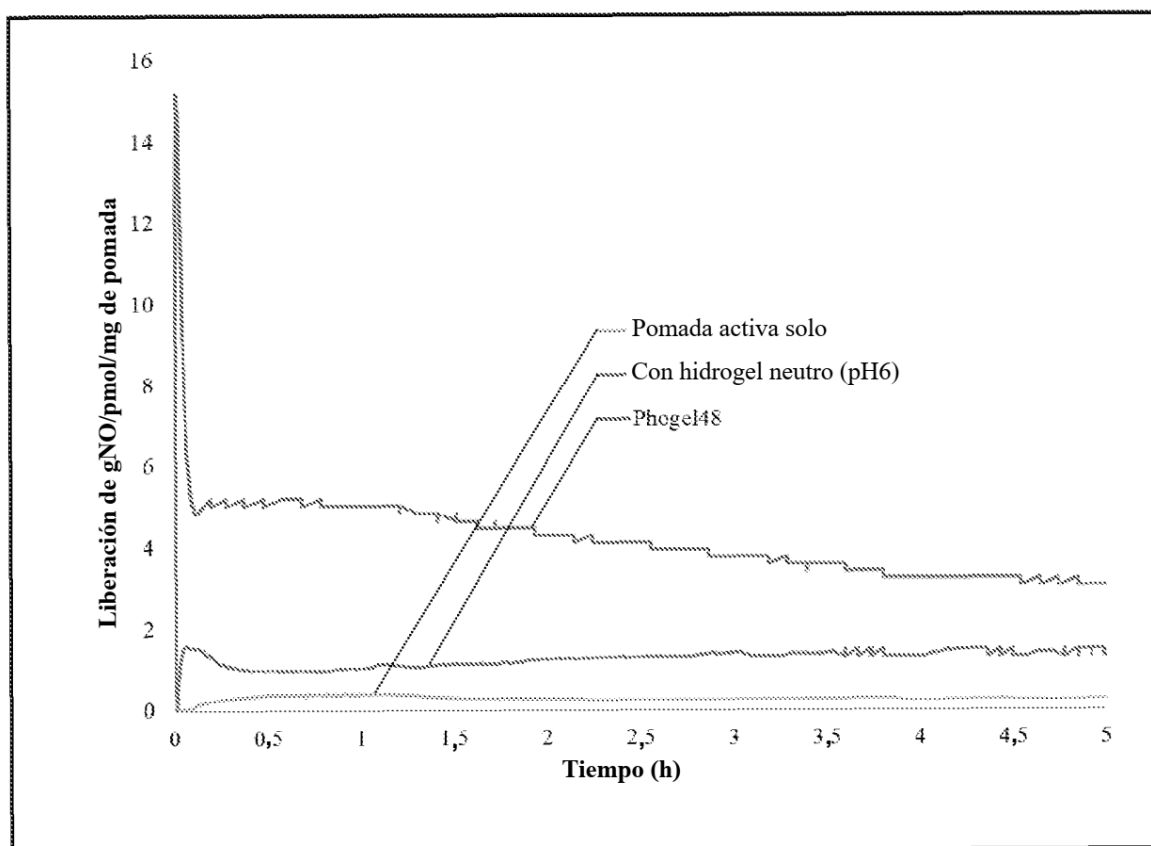
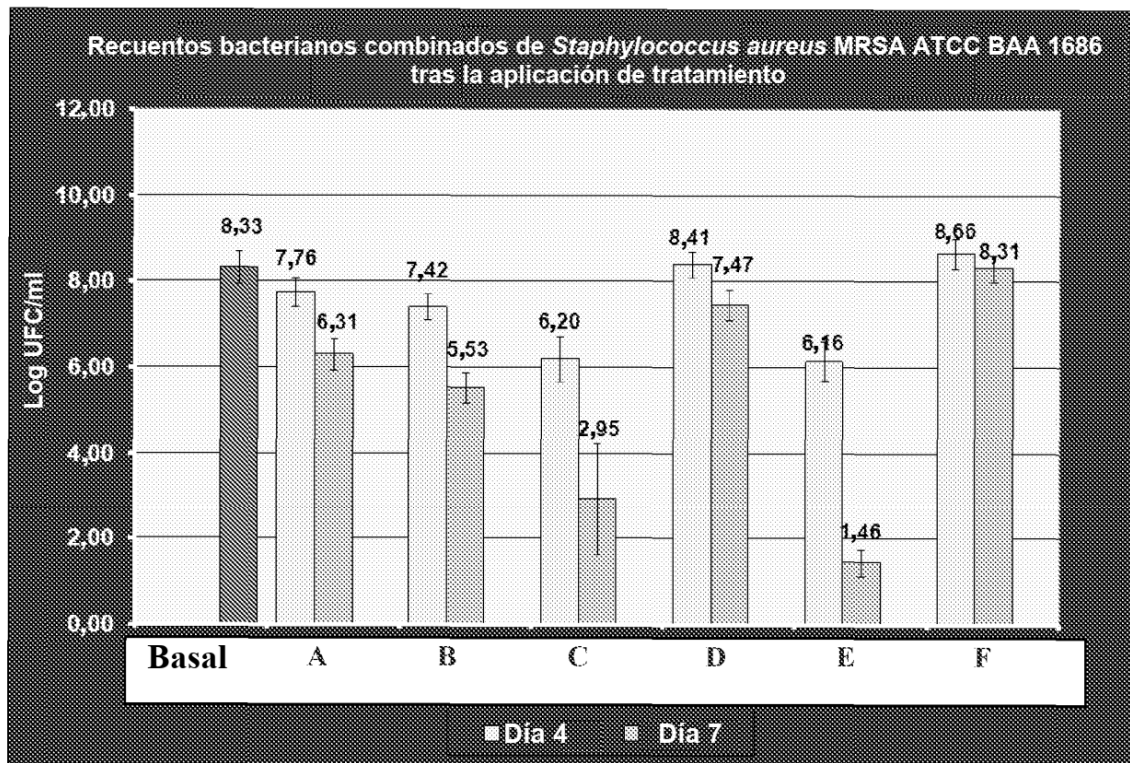


Fig. 2



A – 3,2% Nitricil™ NVN4

B – 9,73% Nitricil™ NVN4

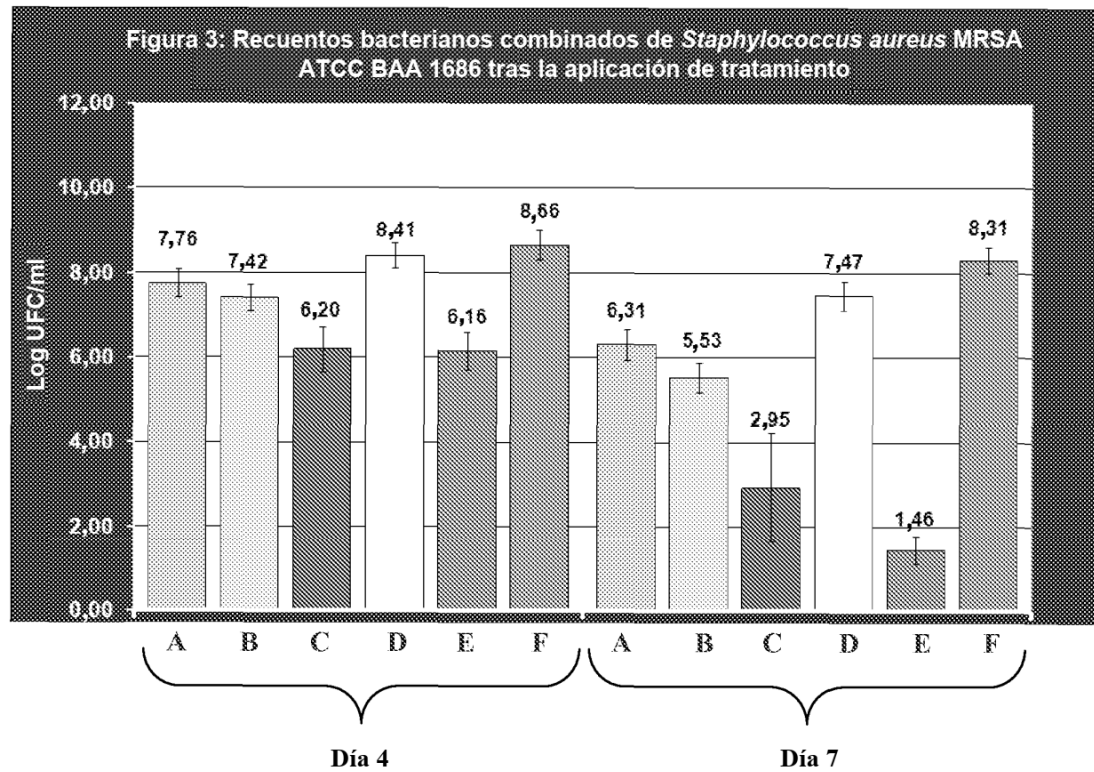
C – 19,4% Nitricil™ NVN4

D – Vehículo

E – Mupirocina

F – Control sin tratar

Fig. 3



A – 3,2% Nitricil™ NVN4

B – 9,73% Nitricil™ NVN4

C – 19,4% Nitricil™ NVN4

D – Vehículo

E – Mupirocina

F – Control sin tratar

Fig. 4

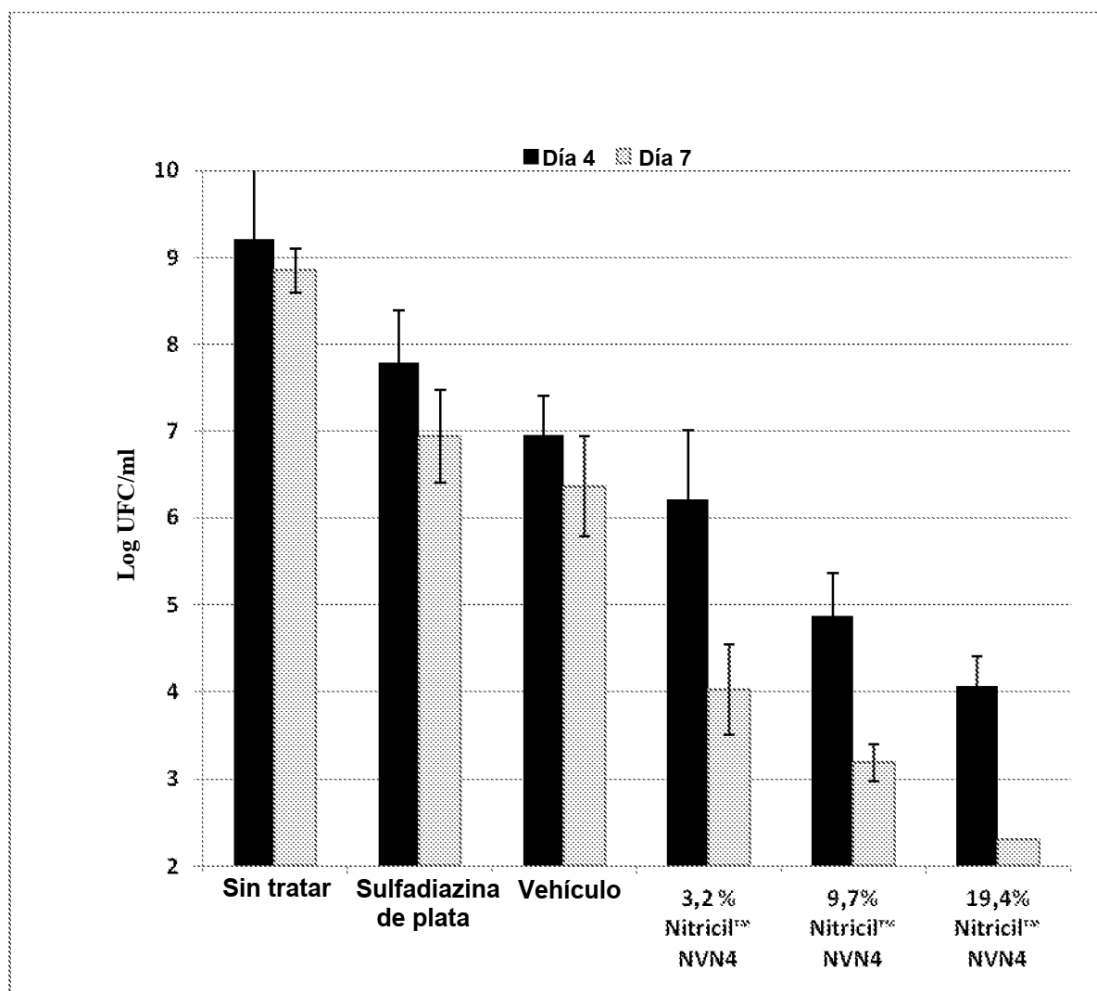


Fig. 5

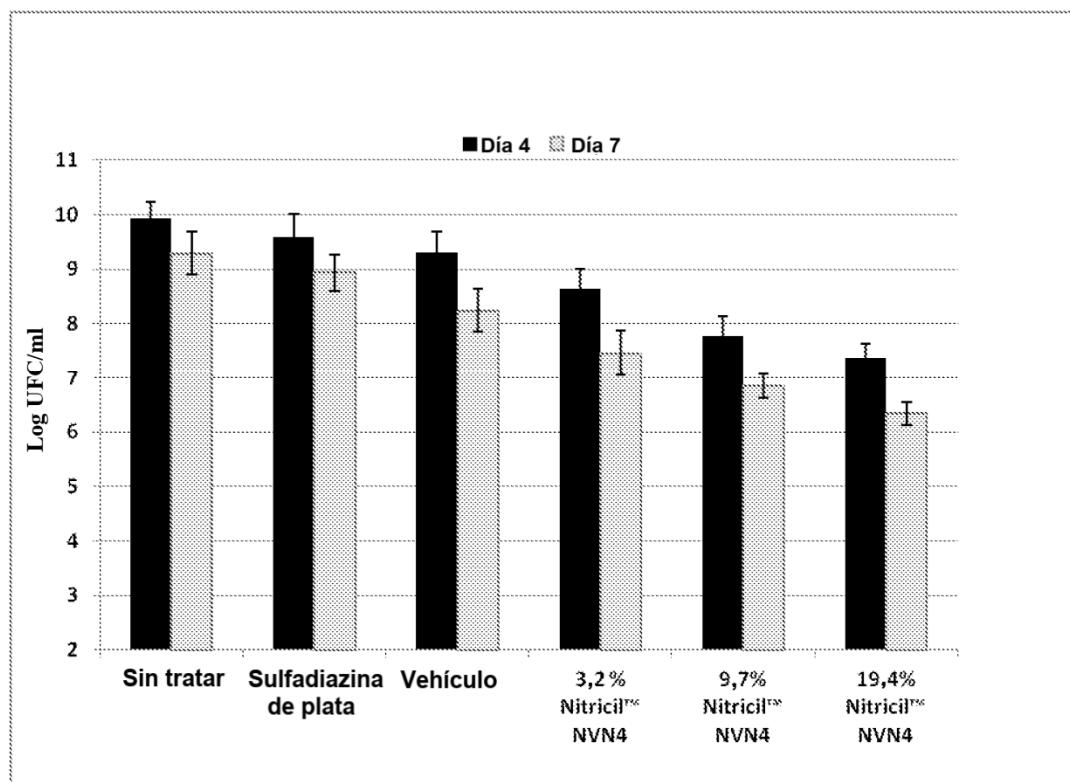


Fig. 6

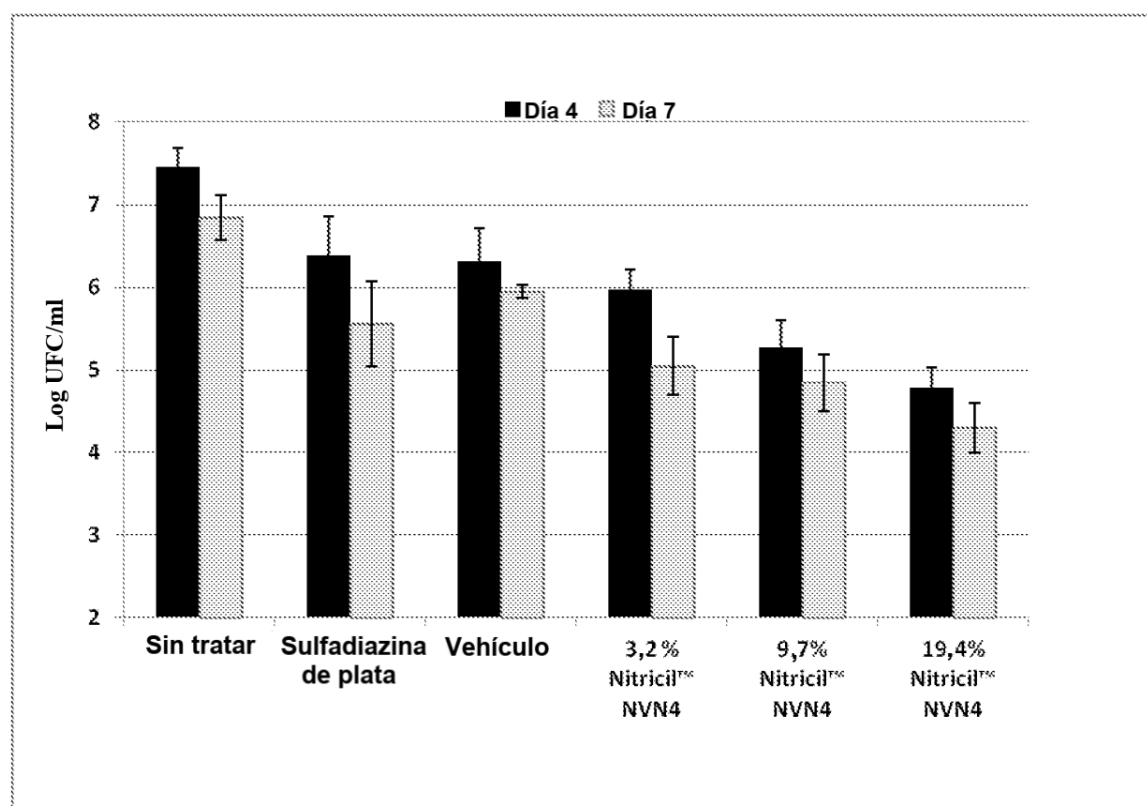


Fig. 7

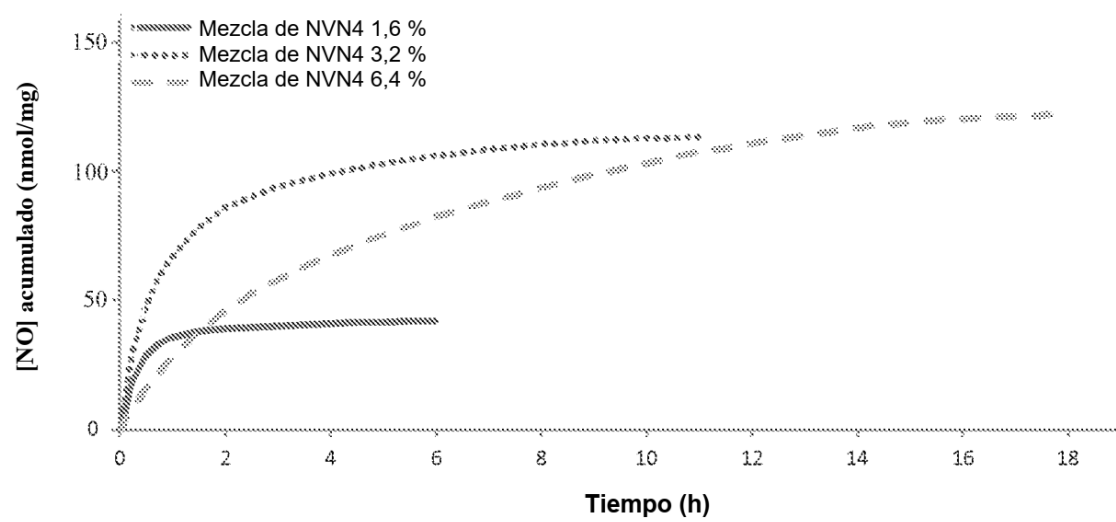


Fig. 8

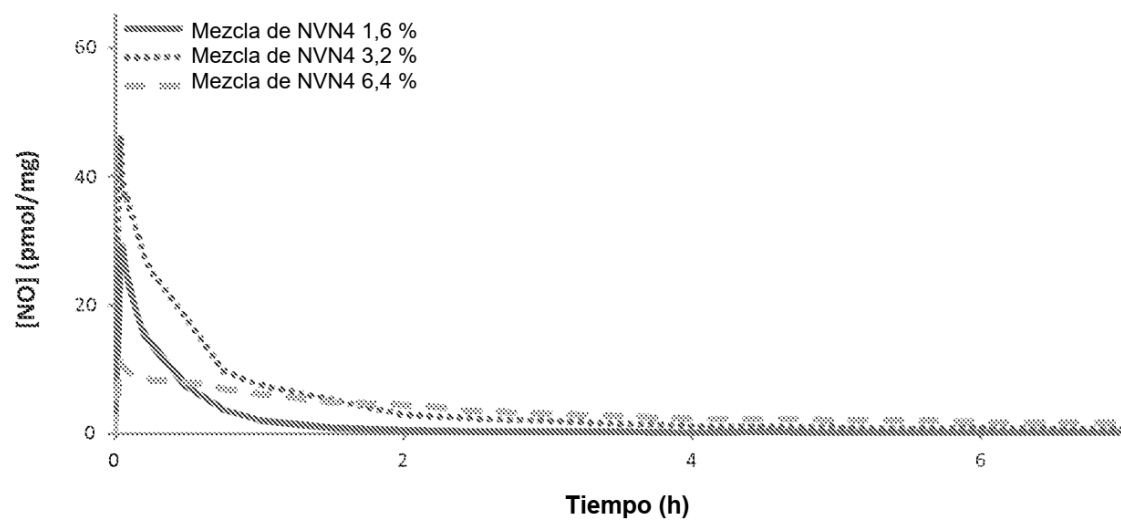


Fig. 9

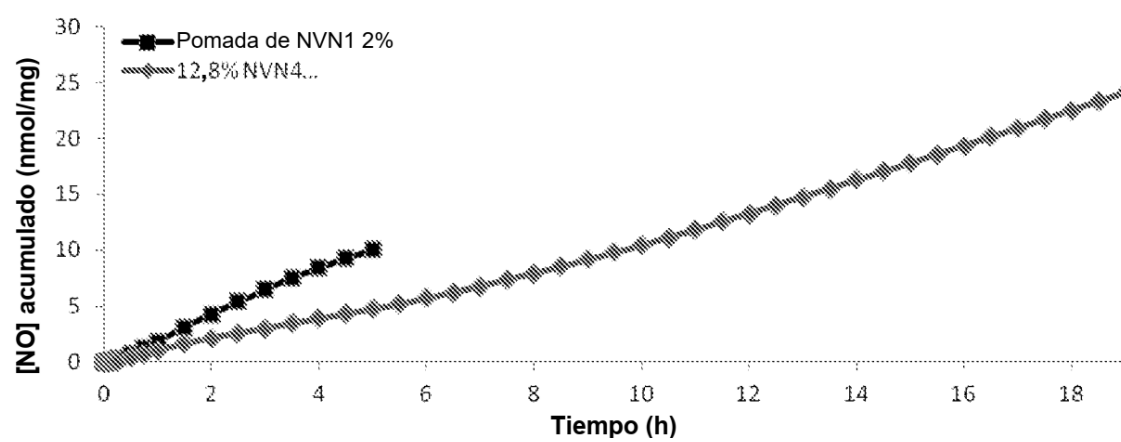


Fig. 10

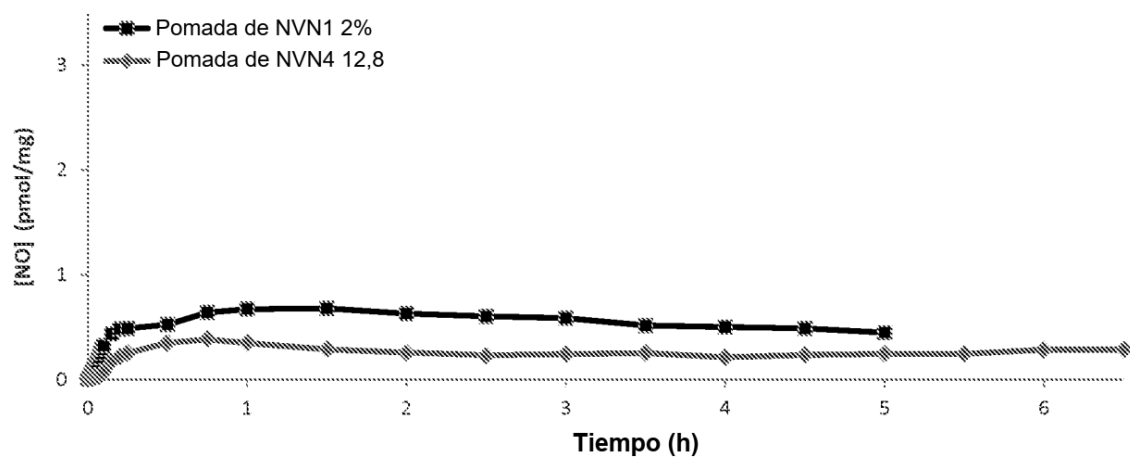
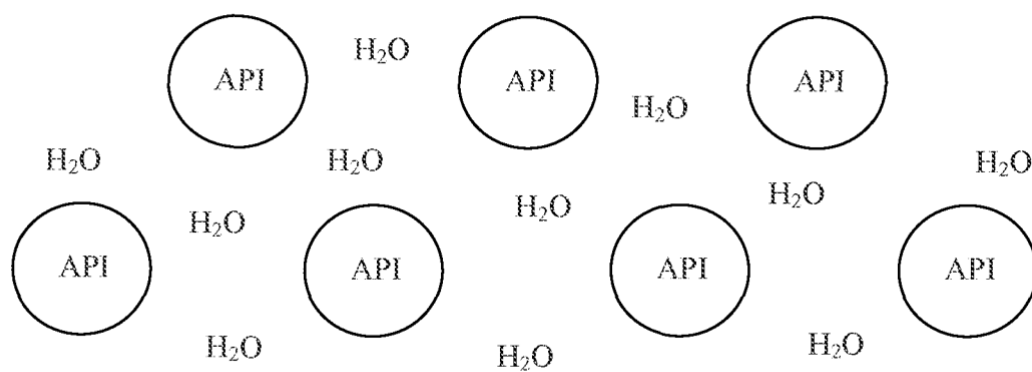


Fig. 11



○ = Gotículas de aceite