



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 278**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777502 .3**

96 Fecha de presentación : **29.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1906938**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Formulación farmacéutica de nitroxi derivado de AINES.**

30 Prioridad: **26.07.2005 EP 05106854**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.03.2011

73 Titular/es: **NICOX S.A.**
Taissounieres HB4 1681 route des Dolines
BP 313 06560 Sophia Antipolis, FR

72 Inventor/es: **Holmberg, Christina y**
Gasslander, Ulla

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen como principio activo un nitrooxiderivado de AINES, y su uso para la preparación de cápsulas de gelatina que muestran entrecruzamiento de gelatina reducido.

Se ha descubierto recientemente que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos que liberan óxido de nitrógeno, abreviados comúnmente como AINES que liberan NO, tienen una buena actividad antiinflamatoria y un perfil de efectos secundarios mejorado tal como la presentación de mejor tolerabilidad gástrica que los AINES asequibles comercialmente, véanse p. ej. las Solicitudes de Patente Internacional Núms. WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 y WO 95/30641.

Los AINES que liberan NO son compuestos lipófilos con escasa solubilidad en agua. Un problema biofarmacéutico con estos compuestos es que su absorción desde el tracto gastrointestinal (GIT) puede estar limitada por la velocidad de disolución, dando como resultado una biodisponibilidad escasa tras su administración oral.

En el documento EP 1267832 y el documento WO 0166087 se describen composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral en forma de una emulsión preconcentrada que comprende uno o más AINES que no liberan NO; dicha composición se puede cargar en formas de dosificación unitaria individuales tales como cápsulas, ampollas bebibles y bolsas dosificadoras.

Las formulaciones farmacéuticas descritas después del contacto con el medio acuoso, tales como los fluidos gastrointestinales o el agua, forman una emulsión de aceite en agua que proporciona una buena biodisponibilidad de AINES que liberan NO.

Se ha encontrado que las cápsulas de gelatina que

contienen la composición farmacéutica descrita en los documentos referidos anteriormente adolecen de un retraso en la disgregación y la disolución con el paso del tiempo y/o en condiciones de almacenamiento aceleradas (alta humedad y/o alta temperatura) o en el embalaje habitual. Estos cambios en la velocidad de disolución de la forma de dosificación dan como resultado una liberación retardada de los AINES que liberan NO contenidos en las cápsulas y una alteración potencial de la disolución y biodisponibilidad *in vivo* del fármaco. No es aceptable un retraso considerable del tiempo de disgregación de la cápsula de gelatina puesto que es importante una alta velocidad de liberación del fármaco y por consiguiente una rápida absorción del principio activo puesto que los AINES que liberan NO se utilizan en el tratamiento del dolor y/o la inflamación y se requiere una acción rápida.

La disgregación y disolución retardadas son debidas a la modificación química de las cubiertas de las cápsulas entrecruzadas y a su consiguiente modificación física. La gelatina se vuelve dura, pero quebradiza, con riesgo de rotura de las cubiertas. Además estos cambios de la forma de dosificación dan como resultado una liberación retardada de los AINES que liberan NO contenidos en las cápsulas y una alteración potencial de la disolución y la biodisponibilidad *in vivo* del fármaco.

Como consecuencia de las consideraciones referidas anteriormente, se debe evitar el entrecruzamiento no deseado de las cápsulas de gelatina que contienen los AINES que liberan NO.

En Drug Development and Industrial Pharmacy, 24(6), 493-500 (1998) se informa de que se cree que la alteración de las cápsulas de gelatina resulta del entrecruzamiento de las cadenas de la gelatina. Una de las posibles causas del entrecruzamiento de las cápsulas

de gelatina es la presencia en la formulación farmacéutica encapsulada de sustancias tales como, por ejemplo, aldehídos (glutaraldehído, formaldehído, gliceraldehídos) glucosa, peróxido de hidrógeno, benceno, ácido sulfónico etc. que se pueden formar mediante auto-oxidación de los excipientes o pueden estar presentes en forma de impurezas.

En las publicaciones especializadas se refieren algunos compuestos eficaces para prevenir el entrecruzamiento de las cápsulas de gelatina; estos inhibidores incluyen hidrocloruro de semicarbazida, hidroxilamina, piridina, piperidina, glicerina y ácido p-aminobenzoico. En particular se informa sobre aminas que son eficaces para prevenir el entrecruzamiento en la gelatina de hecho, actuando como "captadores de carbonilo", las aminas son capaces de reducir las concentraciones de aldehídos.

El documento WO2004/010973 describe una forma de dosificación farmacéutica que comprende un material de carga sellado en una cápsula de gelatina; el material de carga comprende un fármaco inhibidor de COX-2 selectivo de baja solubilidad, y una amina primaria o secundaria en una cantidad suficiente para inhibir el entrecruzamiento de la cápsula de gelatina después del almacenamiento de la forma de dosificación. Los compuestos de aminas primarias o secundarias preferidos descritos en el documento son por ejemplo trometamina, etanolamina, etilendiamina, 1-arginina, 1-lisina, dietanolamina, benetamina, benzetamina.

La solicitud proporciona una forma de dosificación que tiene un entrecruzamiento de gelatina reducido, pero no hace mención al problema de la interacción química entre el principio activo y el agente amínico y la consiguiente degradación del fármaco.

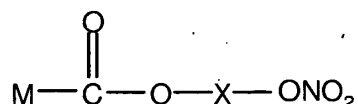
El documento WO 03/103582 se refiere a métodos para reducir el entrecruzamiento en la cubierta de gelatina de las cápsulas de gelatina que contienen cargas hidrófilas y lipófilas, en particular el documento describe la
 5 incorporación de un aminoácido libre a la cubierta de la cápsula combinado opcionalmente con la inclusión de un éster de ácido carboxílico en la carga de la cápsula y/o en el agente lubricante.

Entre los aminoácidos mencionados en el documento se citan el ácido p-aminobenzoico o sus sales.

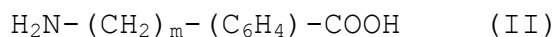
La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado y sorprendente de que entre los "captadores de carbonilo" del grupo de los compuestos aminocarbonílicos, el ácido p-aminobenzoico o sus ésteres
 15 inhiben el entrecruzamiento de la cubierta de la cápsula de gelatina de las cápsulas de gelatina que contienen los AINES que liberan NO sin inducir la degradación de la molécula del principio activo.

Un objeto de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprende:

1. a) uno o más AINES que liberan NO de fórmula (I);



2. b) uno o más tensioactivos, preferiblemente tensioactivos no iónicos, donde la razón
 25 tensioactivo:liberación de NO es de 0,1:1 a 10:1, preferiblemente de 0,3:1 a 3:1;
3. c) un compuesto captador de carbonilo seleccionado entre las formas de ácidos libres, sales, ésteres de ácidos carboxílicos derivados de un compuesto de
 30 fórmula (II)



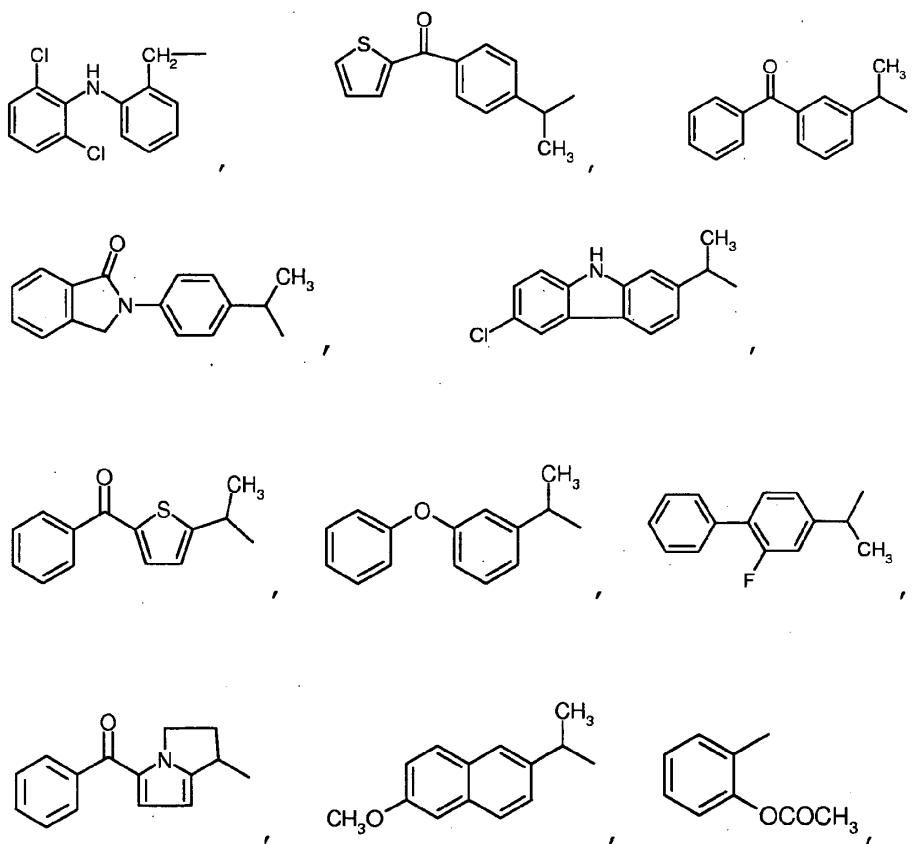
donde $m = 0-10$, preferiblemente m es 0;

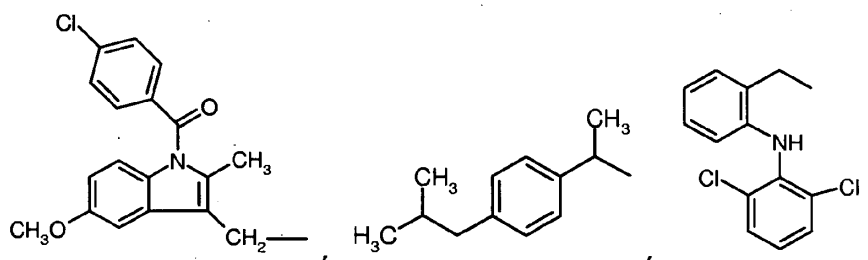
preferiblemente el componente c) es ácido p-aminobenzoico (PABA), donde la cantidad es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso del peso total de la composición, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% en peso del peso total de la composición, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso del peso total de la composición, muy preferiblemente en una cantidad de 0,1% o 0,5% en peso del peso total de la composición;

4. d) opcionalmente un aceite o grasa semisólida y/o un alcohol de cadena corta;

donde en la fórmula (I)

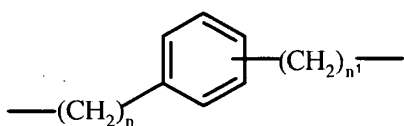
M se selecciona del grupo que consiste en





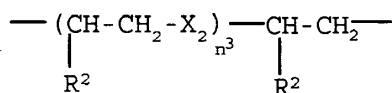
X es un espaciador, esto es, un compuesto que forma un puente entre el grupo donador de óxido de nitrógeno y el AINE, y se selecciona entre

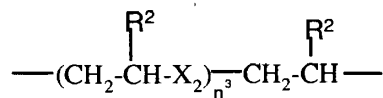
1. i) alquilenos C_1-C_{20} lineal o ramificado, preferiblemente C_1-C_{10} , estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: átomos de halógeno, hidroxilo, $-ONO_2$ o T, donde T es $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$ o $-O(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$;
2. ii) un grupo cicloalquilenos C_5-C_7 sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, preferiblemente CH_3 ;
3. iii)



donde n es un número entero de 0 a 20, preferiblemente n es un número entero de 0 a 5; y n^1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente n^1 es un número entero de 1 a 5; con la condición de que el grupo $-ONO_2$ de fórmula (I) está unido a $-(CH_2)_{n^1}$; y

4. iv)





donde

X₂ es -O- o -S-;

n³ es un número entero de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, y R² es H o CH₃;

El término "captador de carbonilo" hace referencia a derivados de amina primarias de ácido benzoico capaces de reaccionar covalentemente con la sustancia carbonílica tales como los aldehídos.

El término "tensioactivo" se define como compuestos anfífilos tensioactivos tales como los copolímeros de bloques. Los tensioactivos preferidos de acuerdo con la presente invención son los tensioactivos no iónicos, por ejemplo aquellos que contienen cadenas de poletilenglicol (PEG), particularmente copolímeros de bloques tales como poloxámeros.

Los ejemplos de los poloxámeros adecuados son Poloxámero 407 (Pluronic F127[®]); Poloxámero 401 (Pluronic L121[®]); Poloxámero 237 (Pluronic F87[®]); Poloxámero 338 (Pluronic F138[®]); Poloxámero 33.1 (Pluronic L101[®]); Poloxámero 231 (Pluronic L81[®]); copolímeros de bloques de polioxietileno polioxipropileno tetrafuncionales de etilendiamina, conocidos como Poloxamina 908 (Tetronic 908[®]); Poloxamina 1307 (Tetronic 1307[®]); Poloxamina 1107 copolímero de bloques de polioxietileno polioxibutileno, conocido como Polyglycol BM45[®].

Solo se pretende que esta lista sirva como ilustración de los tensioactivos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención, y no se debe considerar de ningún modo que sea exhaustiva o limitante de la invención.

Todos los tensioactivos descritos anteriormente son

asequibles comercialmente p. ej. de BASF, Dow Chemicals, y Gattefossé.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas que comprenden cápsulas de gelatina blanda y dura.

El término forma de "dosificación farmacéutica" se usa para definir una dosis unitaria que comprende una cantidad de compuesto activo administrado en una sola cápsula, o disuelta en un vaso de agua.

La cantidad total de AINES que liberan NO utilizados en la forma de dosificación farmacéutica de la invención se encuentra preferiblemente en el intervalo de 50-1500 mg por dosis unitaria. En una realización más preferida, la cantidad de AINES que liberan NO utilizados en la composición es de 125-800 mg por dosis unitaria.

La cantidad total de tensioactivo o tensioactivos por dosis unitaria puede estar en el intervalo de 12,5-2000 mg, preferiblemente de 100-500 mg.

Adicionalmente, se puede añadir un aceite o grasa semisólida farmacológicamente inertes a la composición farmacéutica por medio de una carga o como un regulador de la viscosidad. Se puede requerir un agente de carga para aumentar la exactitud de la dosificación para compuestos de baja dosificación. Se puede requerir un regulador de la viscosidad con el fin de ajustar la viscosidad óptima para cargar la composición p. ej. en cápsulas. En particular la carga de cápsulas con líquido a alta velocidad requiere el ajuste cuidadoso de la viscosidad dentro de un intervalo que evite las salpicaduras en el extremo de baja viscosidad y la formación de hilos en el extremo de alta viscosidad. Por otra parte, el intervalo de viscosidad se debe elegir de manera que se proporcione una formulación bombeable. El intervalo de viscosidad requerido típicamente para cargar

cápsulas de líquido es de 0,1 a 25 Pa·s.

Si se añade aceite adicional a la composición farmacéutica éste puede ser un aceite con tal que sea inerte y compatible con el material de la cápsula, así como aceptable para su uso en fármacos. Un experto en la técnica apreciará qué aceite seleccionar para el propósito deseado. Los ejemplos de los aceites adecuados que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención son aceites vegetales tales como el aceite de coco, el aceite de maíz, el aceite de soja, el aceite de colza, el aceite de cártamo y el aceite de ricino. También son adecuados para los fines de la presente invención aceites animales tales como aceite de pescado y triglicéridos.

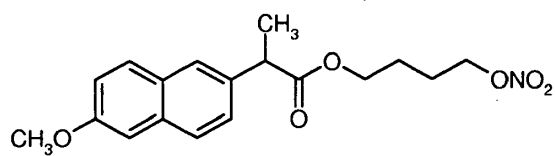
Si se utiliza una grasa semisólida como carga para la composición farmacéutica, ésta se puede seleccionar preferiblemente ente mono-, di- y triglicéridos, y alcoholes de ácidos grasos tales como alcohol estearílico, Gelucires 33/01[®], 39/01[®], 43/01[®], palmitoestearato de glicerilo tal como Precirol AT05[®]. Gelucire es una mezcla obtenida mezclando mono-, di-, y tri-ésteres de glicerol, mono- y di-ésteres de PEG, o PEG libre.

El término "alcoholes de cadena corta" utilizado de acuerdo con la presente invención se define en la presente memoria como mono-, di- o tri-alcoholes lineales o ramificados que tienen 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales alcoholes de cadena corta útiles de acuerdo con la invención son etanol, propilenglicol y glicerol.

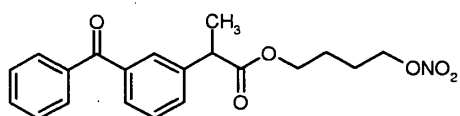
Si se añade un alcohol de cadena corta a la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, aumenta la solubilidad y se requiere una menor cantidad de tensioactivo.

En una realización preferida de la invención, los AINES

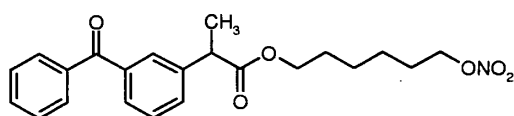
que liberan NO se seleccionan del grupo que consiste en:



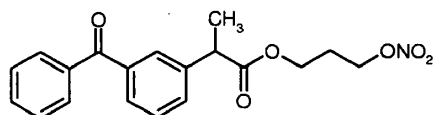
(Ia)



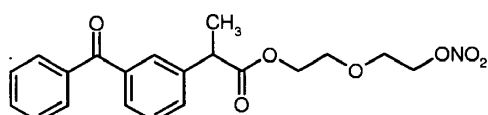
(Ib)



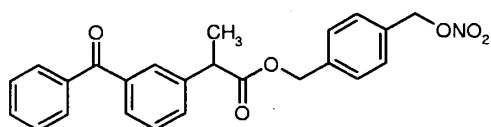
(Ic)



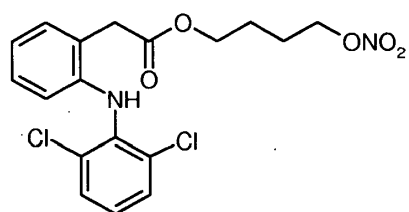
(Id)



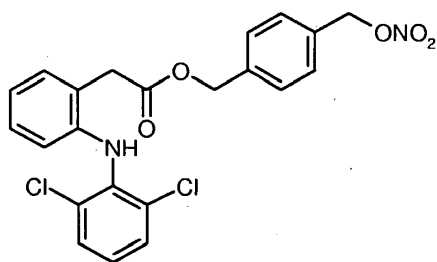
(Ie)



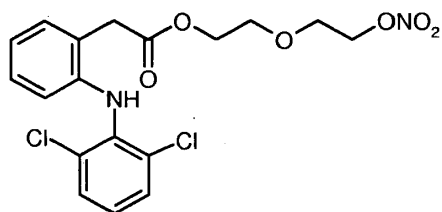
(If)



(Ig)

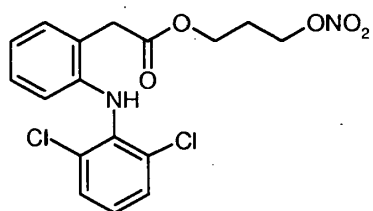


(Ii)

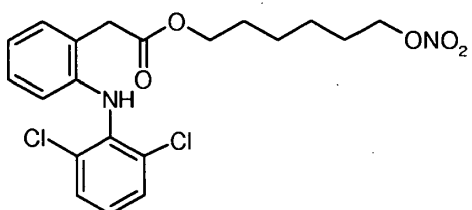


(Ij)

5

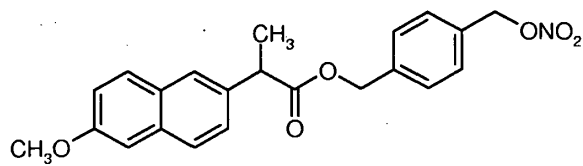


(Ik)

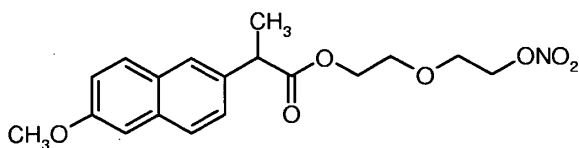


(IL)

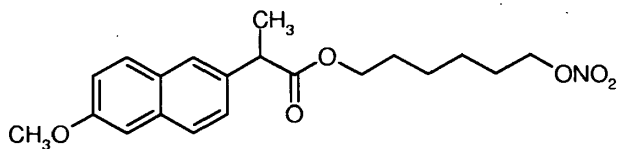
10



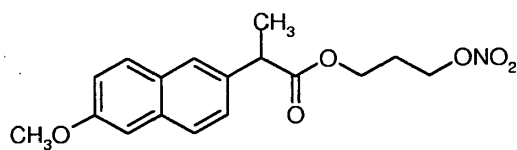
(Im)



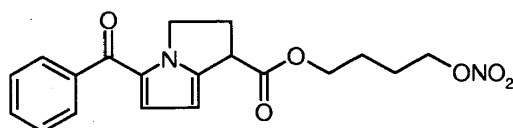
(In)



(Io)



(Ip)



(Iq)

Una composición típica de la invención comprende:

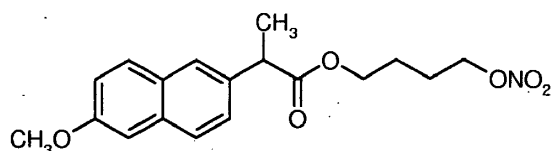
1. a) un AINE que libera NO seleccionado del grupo de compuestos de fórmula (Ia)-(Iq);
2. b) uno o más tensioactivos no iónicos seleccionados del grupo de copolímeros de bloques, donde la razón tensioactivo:liberación de NO es de 0,1:1 a 10:1, preferiblemente de 0,3:1 a 3:1;
3. c) ácido p-aminobenzoico (PABA) en una cantidad de

aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la composición total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% en peso del peso total de la composición, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso del peso total de la composición.

4. d) opcionalmente un aceite o grasa semisólida y/o un alcohol de cadena corta;

Otra composición preferida de la invención comprende:

1. a) un AINE que libera NO de fórmula (Ia)



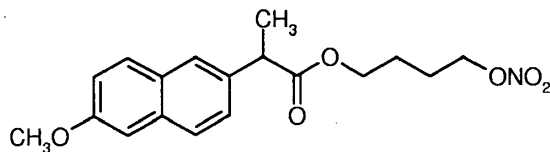
2. b) uno o más tensioactivos no iónicos seleccionados del grupo de copolímeros de bloques, donde la razón tensioactivo:compuesto de fórmula (Ia) es de 0,1:1 a 10:1, preferiblemente en una razón de 0,3:1 a 3:1;

3. c) ácido para-aminobenzoico (PABA), en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% en peso de la composición total, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso del peso total de la composición;

4. d) opcionalmente un aceite o grasa semisólida y/o un alcohol de cadena corta;

Otra composición preferida de la invención comprende:

1. a) un AINE que libera NO de fórmula (Ia)



2. b) uno o más tensioactivos no iónicos seleccionado del grupo de los poloxámeros, donde la razón

tensioactivo: compuesto de fórmula (Ia) es de 0,3:1 a 3:1;

3. c) ácido para-aminobenzoico (PABA), en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% en peso del peso total de la composición, muy preferiblemente en una cantidad de 0,1% o 0,5% en peso del peso total de la composición;

4. d) opcionalmente un aceite o grasa semisólida y o un alcohol de cadena corta.

En otro aspecto de la invención, se utilizan dos o más AINES que liberan NO como ingredientes activos, donde no puede estar presente ninguno de dichos fármacos en forma de aceite o en forma de semisólido, o donde al menos uno de dichos fármacos está presente en forma de aceite o en forma de semisólido y el otro o los otros pueden estar presentes en forma de sólido que se disuelve o suspende en el compuesto oleoso o semisólido. Pueden ser ventajosas combinaciones de dos o más AINES que liberan NO en caso de que se desee complementar una alta dosis de AINE que libera NO poco potente con una baja dosis de AINE que libera NO muy potente.

Parte experimental

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe en las Solicitudes de Patente Internacional Núms. WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 y WO 95/30641. El ácido 4-aminobenzoico (PABA) es asequible comercialmente, Procedimiento general para preparar la composición de la invención y las cápsulas de gelatina

a) Preparación de la composición de la invención

La sustancia fármaco se pesa en un recipiente de acero inoxidable termostático y eventualmente se calienta. Después se añade ácido 4-aminobenzoico (PABA) o

ácido p-aminoalquilbenzoico. La formulación se agita hasta la completa disolución del PABA o del ácido p-aminoalquilbenzoico. Después se añaden tensioactivo y opcionalmente uno o más aceites y la mezcla se agita.

5 **b) Preparación de las cápsulas de gelatina**

La solución en bruto se debe agitar y mantener a una temperatura que permita que tenga una viscosidad adecuada para la carga de la cápsulas. La mezcla reblandecida se carga en cápsulas de gelatina dura. La operación de carga se realiza con una máquina para rellenar cápsulas automática convencional.

Ejemplo 1

El compuesto de fórmula (Ia) (93,75 g) se pesó en un recipiente de acero inoxidable termostático y se calentó a una temperatura de 62°C. Después se añadió ácido p-aminobenzoico (PABA) (0,15 g). La formulación se agitó hasta la completa disolución del PABA. Después se añadió Poloxámero 407 (56,1 g) y la mezcla se agitó, siempre a una temperatura que no sobrepasara los 62°C.

20 **Preparación de la forma de dosificación: cápsulas de gelatina dura**

La mezcla reblandecida se carga en cápsulas de gelatina dura (250 unidades). La solución en bruto se debe agitar y mantener a una temperatura que permita que tenga una viscosidad adecuada para la carga de las cápsulas. La temperatura de la mezcla no debe sobrepasar los 62°C. La operación de carga se realiza con una máquina para cargar cápsulas automática convencional.

Sellado: Las cápsulas cargadas se sellan, pulverizando una solución de agua/etanol sobre la cápsula. La solución de sellado se evapora después mediante tratamiento con aire mientras las cápsulas pasan a través de un túnel giratorio con flujo de aire de aproximadamente 45°C.

Ejemplo 2

35

Comparación del perfil de disolución de una formulación que contiene el compuesto de fórmula (Ia) con y sin ácido p-aminobenzoico (PABA).

El perfil de disolución de las cápsulas que contienen una formulación de la invención (forma de dosificación A) y de las cápsulas cargadas con una formulación que no contiene ácido p-aminobenzoico (PABA) (forma de dosificación B) se sometió a ensayo al cabo de 3 meses a 40°C/HR de 75%.

Las dos formulaciones se prepararon como se ha descrito en el ejemplo 1 y la composición de las dos formulaciones se refiere en la tabla 1:

Tabla 1

	Formulación sin PABA		Formulación con PABA	
Forma de dosificación	B) Cápsula de gelatina dura		A) Cápsula de gelatina dura	
Formulaciones	Compuesto (Ia)	375 mg	Compuesto (Ia)	375 mg
	Poloxámero 407	225 mg	Poloxámero 407	225 mg
			PABA (0,5%)	3 mg

Condiciones del ensayo de disolución

El ensayo se realizó con el aparato y las condiciones siguientes:

Aparato: aparato USP 2 (Método de paleta), Medio Sotax AT7: 1000 ml de tampón de fosfato de pH 6,8 + 8,8 g de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)

Velocidad: 75 rpm

Temperatura: 37±0,5°C

La absorbancia se mide con un detector UV a 273 nm con la siguiente frecuencia: 20, 40, 60, 80 min.

Los resultados referidos en la tabla 2 del ensayo de disolución muestran que el perfil de disolución de las cápsulas que contienen la formulación de la invención se mejoró al cabo de 3 meses a 40°C/HR de 75% y la disolución in vitro no mostró signos de retrasarse debido al entrecruzamiento. Tabla 2: (n=3)

Tabla 2

Minutos	% de Forma de dosificación disuelta A) Cápsula con PABA	% de Forma de dosificación disuelta B) Cápsula sin PABA
20	18	Por debajo del límite de detección
40	52	<5
60	83	5
80	100	6

Ejemplo 3

Se seleccionaron tres aminas como compuestos de ensayo basándose en su solubilidad y compatibilidad con la formulación:

- una amina alifática primaria: 4-amino-1-butanol
 - una amina alifática secundaria: dietanolamina
 - un aminoácido aromático primario: ácido 4-aminobenzoico (PABA).

Se preparó un conjunto de 4 formulaciones en una escala de 20 g que contenían 2,5% del peso total del lote de las aminas referidas anteriormente como aditivos y también se preparó una formulación de referencia sin el aditivo:

lote 1: 4-amino-1-butanol,

lote 2: dietanolamina y

lote 3: ácido p-aminobenzoico,

lote 4: una formulación de referencia.

Las formulaciones se prepararon como sigue: Se pesó el compuesto de fórmula (Ia) (12,2 g) en un recipiente de acero inoxidable termostático y se calentó a una temperatura de 62°C. Después se añadió la amina (0,5 g). La formulación se agitó hasta la completa disolución de la amina. Después se añadió el Poloxámero 407 (7,3 g) y la mezcla se agitó, siempre a una temperatura de 62°C.

La mezcla reblandecida se carga en cápsulas de gelatina (33 unidades). La solución a granel se debe agitar y mantener a una temperatura que permita que tenga una viscosidad adecuada para la carga de la cápsula. La operación de carga se realiza con una máquina para cargar cápsulas automática convencional.

Sellado: Las cápsulas cargadas se sellan, pulverizando una solución de agua/etanol sobre la cápsula. La solución de sellado se evapora después mediante tratamiento con aire mientras las cápsulas pasan a través de un túnel giratorio con flujo de aire de aproximadamente 45°C.

Las cápsulas se colocaron a 40°C/HR de 75% durante 1 mes y se sometieron a ensayo para la disgregación y las impurezas orgánicas totales relacionadas con el compuesto (Ia).

Los resultados referidos en la Tabla 3 indicaron que las dos aminas alifáticas generaron niveles inaceptables de impurezas/productos de reacción.

Tabla 3

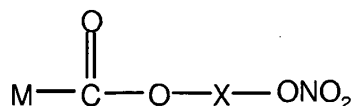
Lote	Amina	Disgregación (minutos)	Impurezas orgánicas totales
1	4-amino-1-butanol	10	11

Lote	Amina	Disgregación (minutos)	Impurezas orgánicas totales
2	dietanolamina	>20*	7,7
3	ácido p-amino- benzoico	9	0,7
4	referencia	9	0,4
* no completamente disuelta a los 20 min, permaneciendo velo			

REIVINDICACIONES

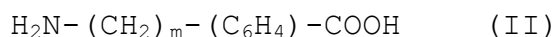
1. Una formulación farmacéutica que comprende:

a) uno o más AINES que liberan NO de fórmula (I);



b) uno o más tensioactivos donde la razón tensioactivo:AINES que liberan NO es de 0,1:1 a 10:1;

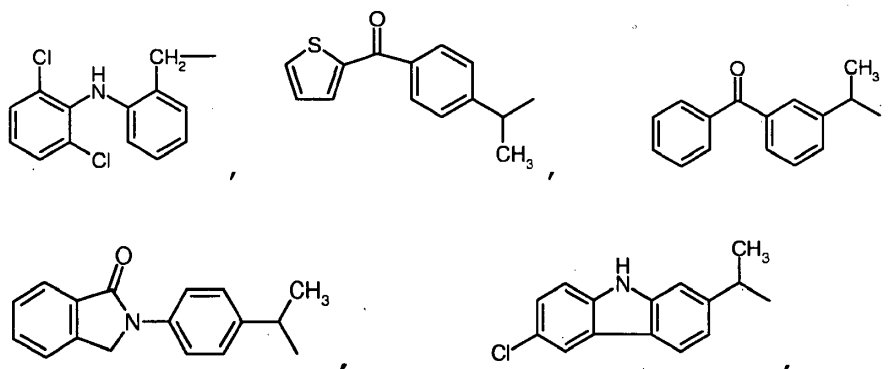
c) un compuesto captador de carbonilo seleccionado entre las formas de ácidos libres, sales, ésteres de ácidos carboxílicos derivados de un compuesto de fórmula (II)

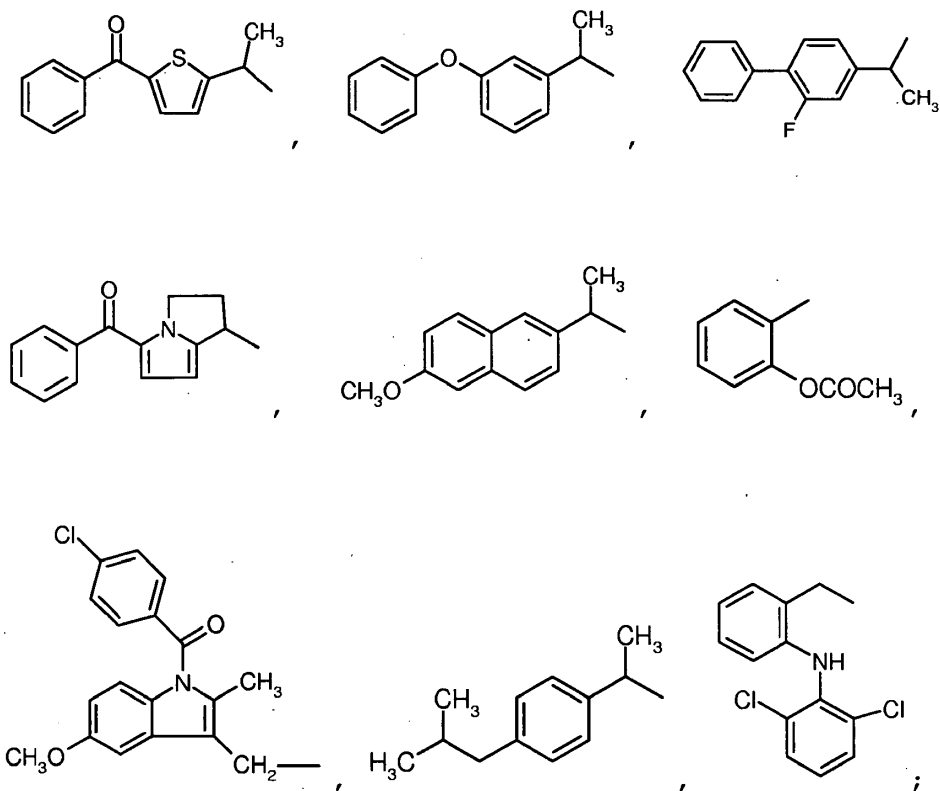


donde m = 0-10 donde la cantidad del compuesto de fórmula (II) es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso del peso total de la composición;

donde en fórmula (I)

M se selecciona del grupo que consiste en

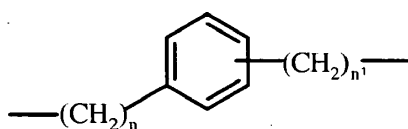




5

X es un espaciador, es decir, un compuesto que forma un puente entre el grupo donador de óxido de nitrógeno y el AINE, y se selecciona entre

- 10 i) alquileo C_1-C_{20} lineal o ramificado, preferiblemente C_1-C_{10} , estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: átomos de halógeno, hidroxilo, $-ONO_2$ o T, donde T es $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$ o $-O(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$;
- 15 ii) un grupo cicloalquileo C_5-C_7 sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, preferiblemente CH_3 ;
- iii)



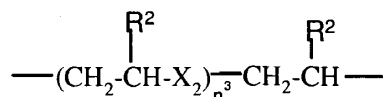
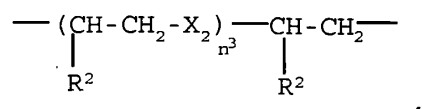
20

donde n es un número entero de 0 a 20,

preferiblemente n es un número entero de 0 a 5; y
 n^1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente n^1
 es un número entero de 1 a 5; con la condición de
 que el grupo $-\text{ONO}_2$ de fórmula (I) está unido a

5 $-(\text{CH}_2)_{n^1};$ y

iv)



10 donde

X_2 es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

n^3 es un número entero de 1 a 6, preferiblemente de
 1 a 4,

y R^2 es H o CH_3 .

15 2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la
 reivindicación 1 donde la cantidad del compuesto de
 fórmula (II) es de aproximadamente 0,01% a
 aproximadamente 2% en peso del peso total de la
 20 composición.

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la
 reivindicación 1 o 2 donde la cantidad del compuesto de
 fórmula (II) es de aproximadamente 0,01% a
 aproximadamente 1% en peso del peso total de la
 25 composición.

4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la razón
 tensioactivo:AINES que liberan NO es de 0,3:1 a 3:1.

5. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con una
 30 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el
 tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

6. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 5, donde el tensioactivo es un poloxámero.

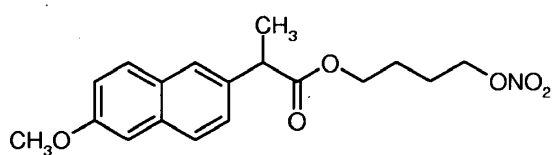
7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de fórmula (II) es ácido p-aminobenzoico.

8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que también comprende un aceite o grasa semisólida y/o un alcohol de cadena corta.

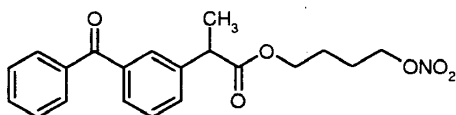
9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, donde la grasa semisólida se selecciona entre mono-, di- y triglicéridos, y alcoholes de ácidos grasos.

10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, donde los alcoholes de cadena corta son mono-, di- o tri-alcoholes lineales o ramificados que tienen 1-6 átomos de carbono.

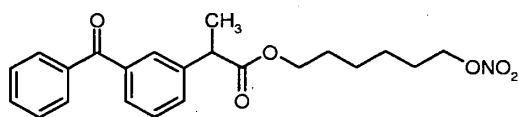
11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde el AINE que libera NO de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



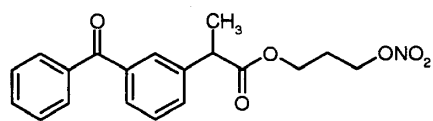
(Ia)



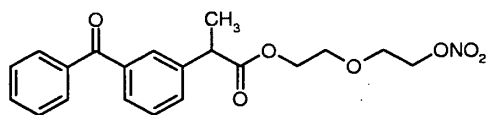
(Ib)



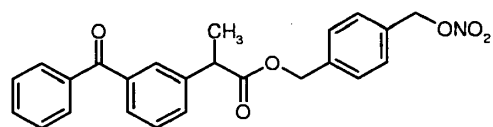
(Ic)



(Id)

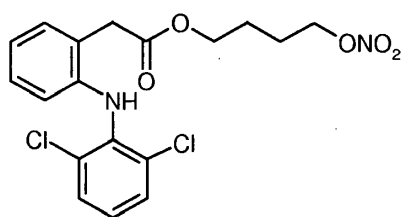


(Ie)

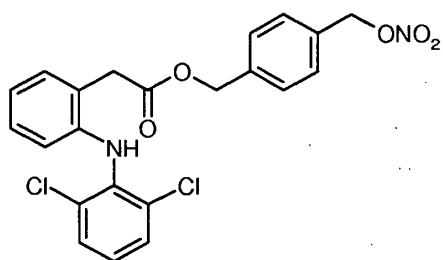


(If)

5

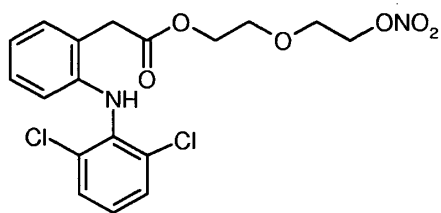


(Ig)

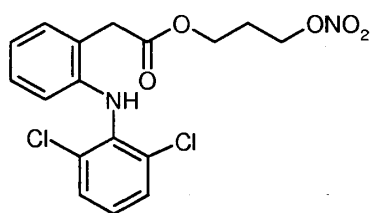


(Ii)

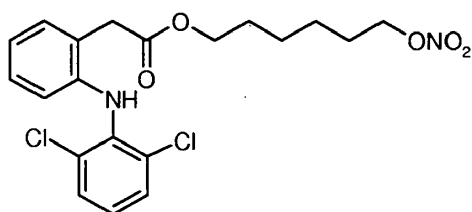
10



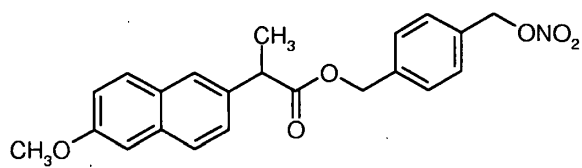
(Ij)



(Ik)

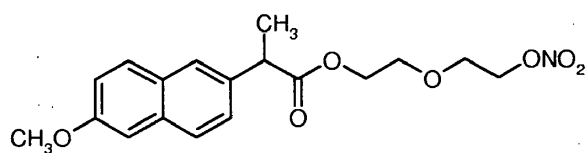


(IL)

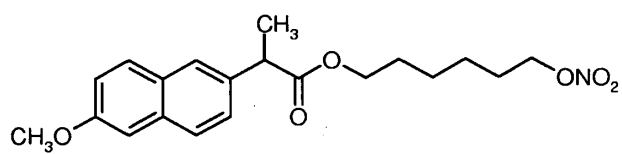


(Im)

5

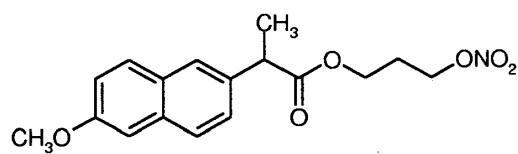


(In)

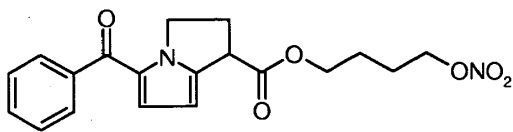


(Io)

10

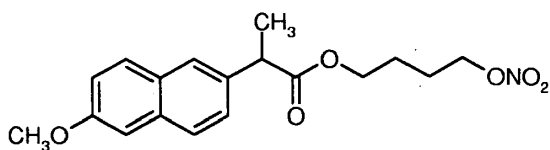


(Ip)



(Iq)

12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 7 donde el AINE que libera NO de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 donde

b) el tensioactivo es poloxámero 407 y la razón tensioactivo:compuesto (Ia) es 0,6;

c) el compuesto de fórmula (II) es ácido p-aminobenzoico y la cantidad de ácido p-aminobenzoico es aproximadamente el 0,1% en peso del peso total de la composición.

14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 donde

b) el tensioactivo es poloxámero 407 y la razón tensioactivo:compuesto (Ia) es 0,6;

c) el compuesto de fórmula (II) es ácido p-aminobenzoico y la cantidad de ácido p-aminobenzoico es aproximadamente el 0,5% en peso del peso total de la composición.

15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 que también comprende un aceite o grasa semisólida y/o un alcohol de cadena corta.