

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 200**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/00** (2006.01)  
**A61K 31/191** (2006.01)  
**A61K 31/194** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/375** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2017** **PCT/US2017/014968**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017** **WO17132275**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2017** **E 17744846 (1)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3407900**

54 Título: **Aparato y métodos de aplicación tópica de óxido nítrico**

30 Prioridad:

**27.01.2016 US 201662287755 P**  
**12.12.2016 US 201662432744 P**  
**22.12.2016 US 201662438375 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.05.2024**

73 Titular/es:

**SYK TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)**  
**1102 S. Bayfront**  
**Newport Beach, California 92662, US**

72 Inventor/es:

**MILLER, C. MICHAEL;**  
**HILL, GORDON K.;**  
**PATE, A. JOHN y**  
**BELL, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

ES 2 968 200 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

Aparato y métodos de aplicación tópica de óxido nítrico

## 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un aparato y métodos para aplicaciones tópicas de medios de óxido nítrico, y más específicamente para la absorción transdérmica de óxido nítrico a través del uso de reactivos que producen óxido nítrico en portadores de espuma.

## 10 Antecedentes

Existen numerosos beneficios documentados con respecto al uso de óxido nítrico para ayuda o tratar a seres humanos que tienen una variedad de dolencias, enfermedades, afecciones o aflicciones. El descubrimiento de determinados efectos del óxido nítrico en el tejido vivo obtuvo un Premio Nobel. Se notifican en la bibliografía gran parte del trabajo en la determinación de los mecanismos para implementar, y los efectos de, la administración de óxido nítrico.

Se han desarrollado y comercializado diversos productos que intentan aplicar los beneficios conocidos del óxido nítrico. Están disponibles numerosas patentes y solicitudes de patente que describen los beneficios y usos del óxido nítrico en diversas formas. Por ejemplo: el documento US7048951 B1, el documento US2014/335207 A1, el documento US2014/056957 A1, el documento US2008/317679 A1, la patente estadounidense n.º 5.891.472; la patente estadounidense n.º 6.103.275; la patente estadounidense n.º 8.668.937; la patente estadounidense n.º 8.685.467; la patente estadounidense n.º 8.720.436; la publicación n.º US20020182162 A1; la publicación n.º WO2008116925 A1; la publicación n.º US20130330244 A1; la publicación n.º WO2013085784 A1 y la publicación n.º US20140296773 A1.

De manera similar, están disponibles numerosas patentes y solicitudes de patente que describen diversos métodos de administración de óxido nítrico. Por ejemplo: la patente estadounidense n.º 8.770.440; la publicación n.º US20120048891 A1; y la publicación n.º WO2013119642 A1.

El óxido nítrico se considera una molécula inestable. Esto dificulta el desarrollo de un producto que puede promover que manera consistente la formación de, o proporcionar, óxido nítrico utilizable a una persona. Lo que se necesita es un producto y un método tópico de aplicación que proporcione una manera comparativamente eficiente de promover la producción de óxido nítrico utilizable por células y tejidos humanos y disponible para el tratamiento de diversas enfermedades.

## Sumario de la invención

La invención proporciona una composición en forma de espuma para aplicación tópica en la piel para su uso en el tratamiento de un trastorno de la piel, comprendiendo dicha composición una mezcla espumada de una primera disolución que comprende agua, nitrito de sodio o potasio, y un tensioactivo catiónico y una segunda disolución espumada que comprende agua, un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, láctico, cítrico o ascórbico y el tensioactivo catiónico, produciendo dicha mezcla en la espuma resultante óxido nítrico para absorción transdérmica.

En una realización, los componentes individuales de un producto que proporciona un sistema de aplicación tópica pueden estar contenidos en recipientes independientes. Por ejemplo, una primera disolución puede estar contenida en un primer recipiente y una segunda disolución puede estar contenida en un segundo recipiente. Luego, cada recipiente puede dispensar el respectivo componente tópico en una espuma o suspensión espumosa. Luego, los componentes tópicos en espuma resultantes pueden combinarse y aplicarse a la superficie de la piel de una persona.

Una porción de la primera disolución puede dispensarse desde el primer recipiente de una manera que produce una primera espuma. Una porción de la segunda disolución puede dispensarse desde el segundo recipiente de una manera que produce una segunda espuma. Las espumas primera y segunda pueden mezclarse para producir una espuma resultante. Tras el mezclado de las espumas primera y segunda, comienza a producirse óxido nítrico. La espuma resultante puede aplicarse a una porción de la piel que va a tratarse. Puede dejarse que la espuma resultante permanezca en la porción de la piel durante al menos tres (3) minutos, permitiendo de ese modo que la espuma resultante colapse en la piel. Puede dejarse que la espuma resultante permanezca en la porción de la piel durante mayor cantidad de tiempo. Después de un periodo de tiempo adecuado, puede retirarse cualquier espuma resultante restante de la porción de la piel.

Puede tratarse una variedad de trastornos de la piel de tal manera, incluyendo sin limitación, acné, cortes, rozaduras, quemaduras leves, pelos enquistados, etc.

Puede usarse cualquier recipiente adecuado para contener las disoluciones primera y segunda. En determinadas

realizaciones, puede usarse un recipiente que sea capaz de airear y dispensar la disolución como espuma. Por ejemplo, pueden utilizarse dispensadores como los descritos en la solicitud de patente estadounidense US20130200109 y la patente estadounidense n.º 7.066.356. Además, también puede utilizarse un dispensador como el vendido con el nombre comercial DIAL® Complete, un jabón de manos antibacteriano espumoso.

En una realización, una primera disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, y 1 g del tensioactivo catiónico. Una segunda disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 6 g de ácido cítrico, y 3 g del tensioactivo catiónico.

En una realización, una primera disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, 2 g de bicarbonato de sodio, y 1 g del tensioactivo catiónico. Una segunda disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 8 g de ácido cítrico, y 3 g del tensioactivo catiónico.

En una realización, una primera disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, y 2 g del tensioactivo catiónico. Una segunda disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 6 g de ácido cítrico, y 6 g del tensioactivo catiónico.

En una realización, una primera disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, 2 g de bicarbonato de sodio, y 1 g del tensioactivo catiónico. Una segunda disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 8 g de ácido cítrico, y 6 g del tensioactivo catiónico.

En al menos una realización, la mezcla de espuma resultante produce una razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno de entre aproximadamente el 90 % y el 120 % durante el tiempo que la espuma resultante permanece en la porción de la piel. En al menos una realización, la espuma resultante produce una razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno en un promedio de entre aproximadamente el 60 % y el 70 % durante el tiempo que la espuma resultante permanece en la porción de la piel. En al menos una realización, la mezcla produce una razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno en un promedio de entre aproximadamente el 60 % y el 80 % desde aproximadamente 3 minutos después del mezclado hasta aproximadamente 30 minutos después del mezclado.

En una realización, una primera disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, y 2 g de un tensioactivo catiónico. Una segunda disolución puede comprender aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 6 g de ácido cítrico, y 6 g del tensioactivo catiónico. Puede mezclarse una mezcla de una primera porción de la primera disolución y una segunda porción de la segunda disolución, produciendo de ese modo óxido nítrico tras el mezclado de las porciones primera y segunda.

En múltiples realizaciones, la primera disolución puede comprender además un tampón de sal que regula la velocidad de reacción de la producción de óxido nítrico.

La invención proporciona además un aparato para su uso en la aplicación tópica de medios de óxido nítrico para la absorción transdérmica de óxido nítrico, comprendiendo dicho aparato en combinación:

un primer recipiente que contiene una primera disolución que comprende agua, nitrito de sodio o potasio, y un tensioactivo catiónico y dispuesto para dispensar la primera disolución y formar una espuma mediante una acción de bombeo y aireación; y un segundo recipiente que contiene una segunda disolución que comprende agua, un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, láctico, cítrico o ascórbico y el tensioactivo catiónico y dispuesto para dispensar la segunda disolución y formar una espuma mediante una acción de bombeo y aireación, una mezcla de la espuma de la primera disolución y la espuma de la segunda disolución que produce en la espuma resultante óxido nítrico para absorción transdérmica.

### Breve descripción del dibujo

La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra un método para usar óxido nítrico como tratamiento tópico para trastornos de la piel tal como se describe en el presente documento.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Una persona puede obtener los beneficios de la terapia con óxido nítrico utilizando una aplicación tópica que genera óxido nítrico. El óxido nítrico puede afectar a la superficie a la cual se aplica la aplicación tópica, y puede absorberse por una superficie tal como la piel, mediante absorción transdérmica.

Se proporcionan dos medios o disoluciones de componentes individuales, independientes. El primer medio es un medio de nitrito y generalmente proporciona los reactantes de nitrito en alguna forma adecuada, tal como nitrito de sodio, nitrito de potasio, o similares. El segundo medio es un medio acidificado y generalmente proporciona al menos un reactante ácido en alguna forma adecuada, tal como ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, o similares.

El control de la velocidad de reacción y el pH puede lograrse usando una mezcla de múltiples ácidos de calidad alimentaria. También puede controlarse o modificarse por ingeniería la velocidad de reacción incluyendo una cantidad adecuada, suficiente de un tampón de sal en uno o ambos de los medios de componentes. Por ejemplo, y no a modo de limitación, la adición de cloruro de sodio (NaCl), o algún otro compuesto de sal adecuado, puede añadirse a uno o ambos de los medios de componentes. El cloruro de sodio puede reducir la velocidad de reacción produciendo óxido nítrico mediante interferencia con la reducción del compuesto de nitrito. Este tipo de tampón de sal puede describirse como que utiliza el compuesto de sal para aumentar el impedimento estérico y controlar, influir o modificar por ingeniería de ese modo la velocidad de reacción.

Cuando se combinan cantidades aproximadamente iguales de los dos componentes individuales (medios o disoluciones) en una mezcla tópica, se inicia una reacción que produce óxido nítrico.

Pueden proporcionarse dos recipientes, siendo cada recipiente capaz de dispensar una cantidad adecuada de un medio dado (uno de los dos que van a mezclarse). Los recipientes pueden ser idénticos en estructura y composición, pero no necesariamente son así. Los recipientes pueden dispensar el medio mediante una acción de bombeo, tal como es habitual con lociones y jabones. Los recipientes pueden dispensar el medio mediante una acción de apretar o agitar, tal como es habitual con champús viscosos o tixotrópicos, condimentos, suspensiones coloidales, geles, y otras composiciones. Los recipientes pueden dispensar el medio o disolución mediante una acción de bombeo y aireación, tal como es habitual con disoluciones de jabón que se dispensan como jabones espumosos.

El medio puede ser cualquier medio adecuado para contener y dispensar los reactantes, por ejemplo, el medio o portador puede ser una espuma, un gel, un suero, una disolución o una loción.

Puede obtenerse un gel incluyendo un polímero soluble en agua, tal como metilcelulosa disponible como METHOCEL™ en una disolución adecuada. Puede obtenerse un suero incluyendo poliácido en una disolución adecuada. Puede obtenerse una espuma colocando un suero, u otro líquido adecuado, en un dispensador adecuado que puede inyectar aire en el suero o líquido y dispensar los medios como espuma. Una loción usada para suspender los reactantes para un medio de loción de nitrito y un medio de loción acidificado puede seleccionarse tal como la loción corporal y de manos de la marca JERGENS®.

Generalmente, los medios que contienen un par emparejado de reactantes deben ser esencialmente iguales. Las características químicas de los medios pueden no ser estrictamente idénticas, pero las composiciones físicas deben ser esencialmente iguales para mezclarlas fácilmente y no inhibir la reacción.

Por ejemplo, un medio de gel o espuma de nitrito puede tener un pH de ligeramente ácido a neutro mientras que un medio de gel o espuma acidificado puede tener un pH más ácido que el medio de gel o espuma de nitrito correspondiente. Usar un medio de gel de nitrito con un medio de loción acidificado puede no proporcionar resultados óptimos. Usar diferentes medios puede no proporcionar las mejores velocidades para los resultados deseados, pero probablemente no sería peligroso.

Generalmente, una aplicación tópica de óxido nítrico puede proporcionarse mezclando cantidades iguales de un medio de nitrito y un medio acidificado. Luego se aplica la mezcla a la superficie prevista. La mezcla puede aplicarse en la piel de una persona, o incluso en una herida abierta.

La mezcla proporciona óxido nítrico a la superficie prevista. A medida que el medio de nitrito se mezcla con el medio acidificado, la reducción del nitrito por el/los ácido(s) conduce a la liberación de óxido nítrico. La exposición a óxido nítrico puede servir a una variedad de propósitos.

Una mezcla tópica que produce óxido nítrico puede usarse para propósitos antimicrobianos, antifúngicos, o de limpieza similares, incluyendo la rotura o dispersión de una biopelícula. Las enfermedades infecciosas son provocadas por patógenos tales como bacterias, virus y hongos. Los jabones antibacterianos pueden destruir algunas bacterias, pero no necesariamente todas las bacterias. Se ha demostrado que una mezcla tópica tal como se describe destruye tantas, y más, bacterias en comparación con jabones antibacterianos o antisépticos instantáneos para manos de uso hospitalario disponibles comercialmente.

Una mezcla tópica que produce óxido nítrico puede usarse para propósitos analgésicos localizados. El óxido nítrico de efecto analgésico puede proporcionarse a través de aplicación tópica.

Una mezcla tópica que produce óxido nítrico puede usarse para propósitos antiinflamatorios.

Una mezcla tópica que produce óxido nítrico también puede usarse para dispersar una biopelícula. Las biopelículas son colonias de organismos distintos que parecen unirse simbióticamente para resistir el ataque de los antibióticos. El óxido nítrico indica a la biopelícula que se dispersa para que los antibióticos puedan penetrar en la biopelícula. También se cree que el óxido nítrico interfiere con la captación de hierro.

Una mezcla tópica que produce óxido nítrico puede usarse para ayudar a curar varias clases de heridas. Se han realizado pruebas en las que una mezcla tópica que produce óxido nítrico tal como se describe en el presente documento se aplica de manera regular a una herida abierta que es generalmente resistente a la curación. Se ha observado que la herida muestra una curación significativa en el plazo de unas pocas semanas.

Por ejemplo, una persona en Canadá tenía mala circulación y úlceras diabéticas resistentes al tratamiento en los pies de la persona. La persona estaba inmovilizada y en una silla de ruedas, y se había programado la amputación para retirar el pie de la persona aproximadamente un mes después de que comenzara este experimento. Una mezcla tópica que produce óxido nítrico se aplicó a las úlceras diabéticas una vez al día. La persona empapó el pie afectado en una disolución para baño de pies que produce óxido nítrico durante aproximadamente veinte minutos una vez cada cuatro días. En el plazo de dos semanas la persona podía caminar y salir en público. En el plazo de 4-6 semanas, la persona tenía movilidad y había logrado una recuperación sustancialmente completa. Mientras tanto, se canceló la amputación programada.

Se ha demostrado que una mezcla tópica que produce óxido nítrico destruirá células escamosas, células precancerosas, si la concentración de óxido nítrico es suficientemente alta. Las pruebas destinadas a demostrar que una mezcla tópica que produce óxido nítrico haría crecer el pelo basándose en parte en el aumento de flujo sanguíneo que acompaña a la aplicación de óxido nítrico demostraron realmente que el óxido nítrico en dosis tan altas proporcionadas tal como se describió anteriormente en el presente documento destruyó de hecho células escamosas.

Una mezcla tópica que produce óxido nítrico puede usarse para propósitos cosméticos adicionales. La dosis de óxido nítrico proporcionada a través de aplicación tópica puede reducir el aspecto de las arrugas.

El medio de nitrito puede formularse en cualquier medio adecuado y la concentración de los reactantes puede ajustarse como se desee siempre que se obtenga la reacción prevista y suficientes concentraciones de óxido nítrico. Por ejemplo, puede cargarse un depósito adecuado con agua destilada/desionizada (94,94 % p/p) a temperatura ambiente (20-25 °C). Pueden disolverse nitrito de sodio (3,00 % p/p) y KATHON CG (0,05 % p/p) en el agua. Puede agitarse METHOCEL™ (HPMC, dispersable en frío; 1,75 % p/p) en el agua hasta que no estén presentes grumos. Puede agitarse rápidamente hidróxido de sodio (10 N a aproximadamente pH 8; 0,09 % p/p) en el agua para espesar, y debe tenerse cuidado para evitar atrapar burbujas de aire lo que puede producirse como resultado de un mezclado de alta cizalladura.

Puede disolverse sal de EDTA, Na4 (0,10 % p/p) en el agua hasta disolverse. Puede añadirse ácido cítrico (cristalino; 0,08 % p/p) para ajustar la mezcla a una pH de 6,0. Pueden usarse pequeñas cantidades de hidróxido de sodio para ajustar el pH según sea necesario. Los porcentajes individuales pueden ajustarse según se desee para los mejores resultados.

El medio acidificado puede formularse en cualquier portador adecuado y la concentración de los reactantes puede ajustarse según se desee siempre que se obtengan la reacción prevista y suficientes concentraciones de óxido nítrico. Por ejemplo, puede cargarse un depósito adecuado con agua destilada/desionizada (89,02 % p/p) a temperatura ambiente (20-25 °C). Puede disolverse KATHON CG (0,05 % p/p) en el agua. Puede agitarse METHOCEL™ (HPMC, dispersable en frío; 1,75 % p/p) en el agua hasta que no estén presentes grumos. Puede agitarse rápidamente hidróxido de sodio (10 N a aproximadamente pH 8; 0,09 % p/p) en el agua para espesar, y debe tenerse cuidado para evitar atrapar burbujas de aire lo que puede producirse como resultado de un mezclado de alta cizalladura.

Puede agitarse sal de EDTA, Na4 (0,10 % p/p) en el agua hasta disolverse. La agitación puede continuar hasta que se hidrate completamente el Methocel™. Pueden agitarse ácido láctico (disolución líquida al 85 %; 3,00 % p/p) y ácido ascórbico (USP, cristalino; 3,00 % p/p) hasta disolverse completamente. Puede añadirse ácido cítrico (cristalino; 3,00 % p/p) para ajustar la mezcla a un pH de 6,0. Pueden usarse pequeñas cantidades de hidróxido de sodio para ajustar el pH según sea necesario. Los porcentajes individuales pueden ajustarse según se desee para los mejores resultados.

El uso de al menos dos ácidos en la producción del medio acidificado puede mejorar la vida útil de almacenamiento del medio acidificado. Generalmente se ha hallado que mantener un pH de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 o por encima (siempre que no sea demasiado cáustico para la piel) es muy útil para mantener la vida útil de almacenamiento del producto.

Se ha demostrado que una mezcla tópica que produce óxido nítrico es eficaz en la limpieza y desinfección de las manos. Por ejemplo, tres conjuntos de voluntarios, con aproximadamente 26 personas en cada conjunto, participaron en una prueba para determinar la eficacia del óxido nítrico como agente de limpieza y desinfectante. Las manos derecha e izquierda de cada persona en cada conjunto de voluntarios se frotaron con aplicadores con punta de algodón antes de cualquier tipo de lavado. Se extendieron los aplicadores sobre placas de Petri de agar con sangre nutritivo usando el método de dilución de tres esquinas.

Cada conjunto de voluntarios lavó sus manos usando jabones independientes para lavado. El primer conjunto de voluntarios lavó sus manos durante treinta (30) segundos usando una mezcla tópica de partes iguales de medio de gel de nitrito y medio de gel acidificado tal como se describió anteriormente en el presente documento. El segundo conjunto de voluntarios lavó sus manos durante treinta (30) segundos usando un agente antibacteriano comercial AVAGARD™D. El tercer conjunto de voluntarios lavó sus manos durante quince (15) segundos usando el producto lavado de manos espumoso DIAL® Complete, y luego se enjuagaron durante quince (15) segundos y se secaron.

Las manos derecha e izquierda de cada persona en cada conjunto de voluntarios se frotó de nuevo con aplicadores con punta de algodón después del lavado. Se extendieron los aplicadores sobre placas de Petri de agar con sangre nutritivo usando el método de dilución de tres esquinas. Se incubaron todas las placas de Petri de agar con sangre durante cuarenta y ocho (48) horas a 35 °C. Los resultados se tabularon basándose en una escala de calificaciones de colonización de bacterias. Las pruebas mostraron que la mezcla tópica que produce óxido nítrico redujo el contenido bacteriano relativo en aproximadamente un 62 %. AVAGARD™D redujo el contenido bacteriano relativo en aproximadamente un 75 %. El producto de lavado de manos espumoso DIAL® Complete redujo el contenido bacteriano relativo en aproximadamente un 33 %. Por tanto, se halló que la mezcla tópica que produce óxido nítrico era aproximadamente dos veces más eficaz en la limpieza y desinfección de las manos que el producto de lavado de manos espumoso DIAL® Complete y también casi tan eficaz como AVAGARD™D. Se ha determinado que la dosis requerida para destruir bacterias sobre una superficie, tal como la piel de una persona, es al menos de aproximadamente 320 ppm de óxido nítrico. Se ha demostrado que una mezcla tópica en gel de aproximadamente tres (3) gramos de medio de gel de nitrito y aproximadamente tres (3) gramos de medio de gel acidificado que produce óxido nítrico administra aproximadamente 840 ppm de óxido nítrico. De manera similar, se ha demostrado que una mezcla tópica en gel de aproximadamente tres (3) gramos de medio de loción de nitrito y aproximadamente tres (3) gramos de medio de loción acidificado que produce óxido nítrico administra aproximadamente 450 ppm de óxido nítrico.

Puede obtenerse una variedad de mezclas tópicas combinando uno de diversos tipos de medios de nitrito con uno de diversos tipos de medios acidificados. Por ejemplo y sin limitación, un medio de gel de nitrito puede combinarse con un medio de suero acidificado, o viceversa. Asimismo, son posibles otras combinaciones de medios.

Diferentes formulaciones pueden tener diferentes propósitos previstos. Los intervalos de constituyentes aceptables para cada medio pueden incluir más o menos el 15 % con cualquier constituyente.

En una realización, los medios de componentes, o sólo los principios activos de cada uno de los medios de componentes, puede añadirse a un baño de agua de modo que una zona de la piel puede remojar en el baño y absorber óxido nítrico a través de la piel de esta manera. La piel puede estar no dañada, dañada o alterada de alguna manera.

En una realización, uno o más de los medios de componentes pueden incluir una cantidad eficaz de dimetilsulfóxido (DMSO) para permitir o promover la absorción adicional de óxido nítrico a través de la piel.

En una realización, puede aplicarse un vendaje sobre la mezcla tópica de medios de componentes para permitir o promover la absorción adicional de óxido nítrico a través de la piel.

El uso de un portador de espuma puede proporcionar numerosos beneficios. El portador de espuma puede proporcionar una especie de "vendaje" o barrera que ayuda a promover la absorción de óxido nítrico a través de la piel. La espuma, y/o burbujas, pueden actuar como barrera que mantiene el gas de óxido nítrico producido como resultado de la reacción más cerca de la piel. Una burbuja que contiene gas de óxido nítrico puede estallar cerca de la piel permitiendo que el óxido nítrico se absorba por vía transdérmica. La espuma puede colocarse en la piel y luego dejar que se colapse en lugar de frotarla. El portador de espuma puede proporcionar un procedimiento relativamente sencillo para dosificar cada uno de los medios de componentes y dosificar de ese modo la cantidad de óxido nítrico disponible. El portador de espuma también puede proporcionar un método que usa menos medios en comparación con otros medios.

Pueden proporcionarse dos medios de componentes individuales, independientes. El primer medio puede ser un medio de nitrito y generalmente proporciona los reactantes de nitrito en alguna forma adecuada, tal como nitrito de sodio, nitrito de potasio, o similares. El segundo medio es un medio acidificado y generalmente proporciona al menos un reactante ácido en alguna forma adecuada, tal como ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico o similares. Los medios primero y segundo pueden proporcionarse en disolución en un dispensador de bomba que produce una espuma, o un dispensados capaz de airear la disolución y producir espuma a partir de las respectivas disoluciones.

En una realización, puede añadirse un tensioactivo adecuado para permitir o promover la formación de espuma de los respectivos medios de componentes. Generalmente, el tensioactivo puede ser un tensioactivo catiónico que funciona en niveles de pH más ácidos, y/o a través de un intervalo más amplio de niveles de pH.

Un tensioactivo adecuado puede incluir betaína de coco o cocamidopropil betaína.

Los respectivos medios pueden usarse junto una formulación de formación de espuma mecánica.

En una realización, un primer medio, o disolución de nitrito de sodio, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 10 g de nitrito de sodio ( $NaNO_2$ ) y 1 g de betaína de coco.

5 En una realización, un segundo medio, o disolución de ácido, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 5 g de ácido láctico ( $CH_3CH(OH)CO_2H$ ), 6 g de ácido cítrico ( $C_6H_8O_7$ ), y 3 g de betaína de coco.

10 En una realización, un primer medio, o disolución de nitrito de sodio, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 10 g de nitrito de sodio ( $NaNO_2$ ), y 2 g de betaína de coco.

En una realización, un segundo medio, o disolución de ácido, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 5 g de ácido láctico ( $CH_3CH(OH)CO_2H$ ), 6 g de ácido cítrico ( $C_6H_8O_7$ ), y 6 g de betaína de coco.

15 Los respectivos medios pueden usarse junto con una formulación de formación de espuma química.

En una realización, un primer medio, o disolución de nitrito de sodio, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 10 g de nitrito de sodio ( $NaNO_2$ ), 2 g de bicarbonato sódico (bicarbonato de sodio,  $NaHCO_3$ ), y 1 g de betaína de coco.

20 En una realización, un segundo medio, o disolución de ácido, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 5 g de ácido láctico ( $CH_3CH(OH)CO_2H$ ), 8 g de ácido cítrico ( $C_6H_8O_7$ ), y 3 g de betaína de coco.

25 En una realización, un primer medio, o disolución de nitrito de sodio, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 10 g de nitrito de sodio ( $NaNO_2$ ), 2 g de bicarbonato sódico (bicarbonato de sodio,  $NaHCO_3$ ), y 2 g de betaína de coco.

En una realización, un segundo medio, o disolución de ácido, puede formularse para incluir 100 ml de agua ( $H_2O$ ), 5 g de ácido láctico ( $CH_3CH(OH)CO_2H$ ), 8 g de ácido cítrico ( $C_6H_8O_7$ ), y 6 g de betaína de coco.

30 Las cantidades en las respectivas formulaciones pueden ajustarse en más o menos el 10 %. Además, pueden añadirse otros componentes a cualquiera de las formulaciones para los respectivos medios sin alterar o cambiar la eficacia de los medios. Por ejemplo, pueden añadirse aceites esenciales u otras fragancias a un primer medio, un segundo medio, o ambos. Otros componentes pueden incluir aditivos para aumentar la tensión superficial y/o reducir la presión de vapor. Por ejemplo, pueden añadirse glicerol o componentes similares a glicerol en cantidades adecuadas. Pueden añadirse otros componentes o ingredientes dependiendo del efecto deseado en los respectivos medios.

40 Cuando se combinan cantidades aproximadamente iguales de los dos componentes individuales (medios) en una mezcla tópica, se inicia una reacción que produce óxido nítrico.

Los respectivos medios pueden estar contenidos en dos recipientes independientes. Cada recipiente es capaz de dispensar una cantidad adecuada de un medio dado (uno de los dos que van a mezclarse). Los recipientes pueden ser idénticos en estructura y composición, pero no necesitan ser necesariamente así. Los recipientes pueden dispensar el medio mediante una acción de bombeo y aireación de la disolución, iniciando o proporcionando de ese modo la formación de espuma de los respectivos medio.

50 La producción y el uso de burbujas más apretadas y pequeñas en el portador de espuma/medios puede ayudar a producir menos dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ). La espuma mantiene el óxido nítrico ( $NO$ ) más cerca de la piel, permitiendo de ese modo que el óxido nítrico se absorba por vía transdérmica mientras que el dióxido de nitrógeno escapa porque no se absorbe fácilmente por vía intradérmica. Puede ser que las burbujas más apretadas y pequeñas ayuden a mejorar la terapia con óxido nítrico.

55 El tamaño de las burbujas en la espuma resultante puede verse influido por el tipo de dispensador de espuma usado. El tamaño de las burbujas en la espuma resultante también verse influido por componentes adecuados que se añaden a uno o ambos de los medios de disolución.

60 En una realización, puede usarse un ácido más fuerte o incluirse en un segundo medio, disolución de ácido. Por ejemplo, puede usarse ácido clorhídrico ( $HCl$ ) en un segundo medio, disolución de ácido, para permitir una mejor producción de óxido nítrico.

65 Incluso el uso del tampón de sal puede proporcionar beneficios adicionales. El uso de diversos productos cosméticos del Mar Muerto está bien publicitado. El uso de un tampón de sal permite controlar la velocidad de la reacción que se produce con o dentro de medios o portadores menos viscosos, como una disolución o un portador de espuma, a diferencia de otros procedimientos que usan medios tixotrópicos o de viscosidad aumentada para controlar la velocidad de la reacción.

Se ha demostrado que el uso de tensioactivo catiónico adicional en medios de espuma o portadores de espuma produce menos dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) cuando se compara con otros medios, como medios de gel. Esto puede considerarse extremadamente beneficioso puesto que el dióxido de nitrógeno se considera un contaminante y puede provocar irritación cuando se inhala.

5 Se han realizado determinadas pruebas con respecto a la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno usando diferentes tipos de medios. Generalmente, un medio de nitrito y un medio acidificado pueden mezclarse entre sí en un recipiente cerrado y la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno puede medirse a lo largo del tiempo.

10 Ejemplo 1,

Se mezclan entre sí un medio de gel de nitrito a una primera concentración y un medio de gel acidificado a una primera concentración en un recipiente cerrado y se mide la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno. La producción de óxido nítrico promedió entre aproximadamente 20 ppm y 40 ppm a lo largo de 60 minutos. La producción de dióxido de nitrógeno promedió entre aproximadamente 60 ppm y 80 ppm a lo largo de 60 minutos. Después de aproximadamente 5 minutos, la razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno era de aproximadamente el 40,0 % durante hasta 60 minutos. Dicho de otro modo, mezclar un gel de nitrito y un gel acidificado produjo más del doble de dióxido de nitrógeno en comparación con óxido nítrico.

20 Ejemplo 2,

Se mezclan entre sí un medio de espuma de nitrito a una primera concentración y un medio de espuma acidificado a una primera concentración en un recipiente cerrado y se mide la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno. La producción de óxido nítrico promedió entre aproximadamente 20 ppm y 40 ppm a lo largo de 60 minutos. La producción de dióxido de nitrógeno promedió entre aproximadamente 20 ppm y 40 ppm a lo largo de 60 minutos. Después de aproximadamente 5 minutos, la razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno era de aproximadamente el 110,0 % durante hasta 60 minutos. Dicho de otro modo, mezclar una espuma de nitrito y una espuma acidificada produjo cantidades aproximadamente iguales de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno.

30 Ejemplo 3,

Se mezclan entre sí un medio de gel de nitrito a una segunda concentración, mayor que la primera concentración, y un medio de gel acidificado a una segunda concentración, mayor que la primera concentración, en un recipiente cerrado y se mide la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno. La producción de óxido nítrico promedió entre aproximadamente 50 ppm y 100 ppm a lo largo de 60 minutos. La producción de dióxido de nitrógeno promedió entre aproximadamente 120 ppm y 80 ppm a lo largo de 60 minutos. Después de aproximadamente 5 minutos, la razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno era de entre aproximadamente el 50,0 % y el 60,0 % durante hasta 60 minutos. Dicho de otro modo, mezclar un gel de nitrito más concentrado y un gel acidificado más concentrado produjo más del doble de dióxido de nitrógeno en comparación con óxido nítrico.

40 Ejemplo 4,

Se mezclan entre sí un medio de espuma de nitrito a una segunda concentración, mayor que una primera concentración, y un medio de espuma acidificado a una segunda concentración, mayor que una primera concentración, en un recipiente cerrado y se mide la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno. La producción de óxido nítrico promedió aproximadamente 100 ppm a lo largo de 60 minutos, estando la producción de óxido nítrico casi continuamente por encima de 60 ppm y hasta 150 ppm durante ese tiempo. La producción de dióxido de nitrógeno promedió entre aproximadamente 100 ppm y 60 ppm a lo largo de 60 minutos, casi continuamente por encima de 60 ppm y hasta 225 ppm durante ese tiempo. Después de aproximadamente 5 minutos, la razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno era de entre aproximadamente el 60,0 % y el 100,0 % durante hasta 60 minutos. Dicho de otro modo, mezcla una espuma de nitrito más concentrada y una espuma acidificada más concentrada produjo ligeramente más dióxido de nitrógeno en comparación con óxido nítrico.

55 También se ha demostrado que una cantidad aumentada de tensioactivo catiónico en las disoluciones produce más óxido nítrico que el dióxido de nitrógeno, especialmente en las etapas iniciales de la reacción.

Ejemplo 5,

60 Se mezclan entre sí un medio de espuma de nitrito que tiene una primera concentración de tensioactivo catiónico y un medio de espuma acidificado que tiene una primera concentración de tensioactivo catiónico en un recipiente cerrado y se mide la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno. La producción de óxido nítrico durante los primeros cinco (5) minutos promedió aproximadamente 10 ppm. La producción de óxido nítrico para los siguientes cinco (5) minutos promedió aproximadamente 60 ppm. La producción de dióxido de nitrógeno promedió entre aproximadamente 10 ppm y 0 ppm a lo largo de los mismos diez (10) minutos.

## Ejemplo 6,

Se mezclan entre sí un medio de espuma de nitrito que tiene una segunda concentración de tensioactivo catiónico, el doble que la primera concentración, y un medio de espuma acidificado que tiene una segunda concentración de tensioactivo catiónico, el doble que la primera concentración, en un recipiente cerrado y se mide la producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno. La producción de óxido nítrico promedió entre aproximadamente 40 ppm y 70 ppm a lo largo de los primeros diez (10) minutos. La producción de dióxido de nitrógeno promedió entre aproximadamente 10 ppm y 0 ppm a lo largo de los mismos diez (10) minutos. Por tanto, el uso de un tensioactivo adicional en la disolución de nitrito para producir una espuma y la disolución acidificada para producir una espuma no obstaculizó, o incluso ayudó, la producción de óxido nítrico, sino que también produjo niveles sustancialmente menores de dióxido de nitrógeno producido.

Se ha hallado que los niveles de producción de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno siguen siendo eficazmente coherentes si la espuma se coloca en la superficie de la piel (es decir, la palma de la mano o el brazo) o en una bandeja de plástico.

Tal como se muestra en la figura 1, en una realización, un método 10 para la terapia tópica con óxido nítrico puede incluir las siguientes etapas: (1) proporcionar 12 una disolución de nitrito adecuada; (2) proporcionar 14 una disolución acidificada adecuada; (3) dispensar 16 una porción de la disolución de nitrito como primera espuma en un recipiente adecuado; (4) dispensar 18 una porción de la disolución acidificada como segunda espuma en un recipiente adecuado; (5) mezclar 20 entre sí las dos espumas; (6) aplicar 22 la espuma mezclada con un aplicador adecuado (es decir, una almohadilla de gasa o un bastoncillo de algodón) en una zona de la piel prevista para la terapia con óxido nítrico; y (7) dejar 24 que la espuma mezclada permanezca en la piel durante al menos tres (3) minutos (o entre aproximadamente tres (3) y cinco (5) minutos y quince (15) minutos). Después de dejarse reposar la espuma mezclada en la piel y colapsar o licuarse, puede limpiarse 26 cualquier resto. La espuma mezclada puede aplicarse con un dedo, o un dedo de una mano enguantada, pero se ha hallado que aplicar la espuma usando un bastoncillo de algodón permite una mejor transferencia mecánica de la espuma a la zona de la piel prevista.

Otros métodos sustancialmente similares de uso también pueden proporcionar beneficios similares a los descritos.

Se ha hallado que el uso de una espuma que produce óxido nítrico proporciona resultados beneficiosos para una variedad de trastornos de la piel, incluyendo sin limitación, acné, cortes, rozaduras, quemaduras, pelos enquistados, etc. Generalmente, una porción de una espuma de nitrito y una porción de una espuma acidificada se colocan en un recipiente adecuado y se mezclan. Luego se coloca la espuma mezclada resultante en una zona de la piel prevista para la terapia con óxido nítrico. Se dejar que la espuma resultante permanezca en la piel durante al menos tres (3) minutos, pero generalmente no más de quince (15) minutos. Este procedimiento se repite dos veces al día.

Se halló que un procedimiento de este tipo elimina sustancialmente pelo enquistado en el plazo de aproximadamente dos semanas. También se halló que este procedimiento promueve sustancialmente la curación de heridas por rasguños en piel que ha permanecido abierta durante aproximadamente cinco (5) meses, pero se curaron sustancialmente después de aproximadamente dos semanas de terapia con espuma de óxido nítrico. También se halló que este procedimiento elimina sustancialmente espinillas que aparecen cerca de la línea de nacimiento del cabello después de un corte de pelo en el plazo de aproximadamente diez (10) días. También se halló que este procedimiento promueve sustancialmente la curación de un nuevo corte en un dedo en el plazo de aproximadamente una semana.

La presente invención puede llevarse a cabo en otras formas y combinaciones específicas sin apartarse de sus características esenciales. Las realizaciones descritas deben considerarse en todos los aspectos sólo como ilustrativas, y no restrictivas. Por tanto, el alcance de la invención se indica mediante las reivindicaciones adjuntas, en lugar de mediante la descripción anterior. Todos los cambios que entren dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones deben incluirse en su alcance.

REIVINDICACIONES

1. Composición en forma de una espuma para aplicación tópica en la piel para su uso en el tratamiento de un trastorno de la piel, comprendiendo dicha composición  
5 una mezcla espumada de una primera disolución que comprende agua, nitrito de sodio o potasio, y un tensioactivo catiónico y  
10 una segunda disolución espumada que comprende agua, un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, láctico, cítrico o ascórbico y el tensioactivo catiónico,  
produciendo dicha mezcla en la espuma resultante óxido nítrico para absorción transdérmica.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, para el tratamiento de acné, cortes, heridas por rasguños, quemaduras leves, pelos enquistados o inflamación o para analgesia localizada.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que  
20 la primera disolución comprende 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, y 1 g del tensioactivo catiónico; y  
la segunda disolución comprende 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 6 g de ácido cítrico, y 3 g del tensioactivo catiónico.
4. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que:  
25 la primera disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, 2 g de bicarbonato de sodio, y 1 g del tensioactivo catiónico; y  
30 la segunda disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 8 g de ácido cítrico, y 3 g del tensioactivo catiónico.
5. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que:  
35 la primera disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, y 2 g del tensioactivo catiónico; y  
la segunda disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 6 g de ácido cítrico, y 6 g del tensioactivo catiónico.
- 40 6. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que:  
la primera disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, 2 g de bicarbonato de sodio, y 2 g del tensioactivo catiónico; y  
45 la segunda disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 8 g de ácido cítrico, y 6 g del tensioactivo catiónico.
7. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior para la aplicación en la piel durante al menos tres minutos seguido de la retirada de cualquier espuma resultante de la piel.
- 50 8. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, para producir en la espuma resultante una razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno en un promedio de entre el 90 % y el 120 % durante el tiempo que la espuma resultante permanece en la porción de la piel.
- 55 9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para producir en la espuma resultante una razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno en un promedio de entre aproximadamente el 60 % y el 70 % durante el tiempo que la espuma resultante permanece en la porción de la piel.
- 60 10. Aparato para su uso en la aplicación tópica de medios de óxido nítrico para absorción transdérmica de óxido nítrico, comprendiendo dicho aparato en combinación:  
65 un primer recipiente que contiene una primera disolución que comprende agua, nitrito de sodio o potasio, y un tensioactivo catiónico y dispuesto para dispensar la primera disolución y formar una espuma mediante una acción de bombeo y aeración; y

un segundo recipiente que contiene una segunda disolución que comprende agua, un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, láctico, cítrico o ascórbico y el tensioactivo catiónico y dispuesto para dispensar la segunda disolución y formar una espuma mediante una acción de bombeo y aireación,

5 una mezcla de la espuma de la primera disolución y la espuma de la segunda disolución que produce en la espuma resultante óxido nítrico para absorción transdérmica.

11. Aparato según la reivindicación 10, en el que se aplica cualquiera de los siguientes:

10 (a) la primera disolución comprende 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, y 1 g del tensioactivo catiónico, y la segunda disolución comprende 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 6 g de ácido cítrico, y 3 g del tensioactivo catiónico;

15 (b) la primera disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, 2 g de bicarbonato de sodio, y 1 g del tensioactivo catiónico, y la segunda disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 8 g de ácido cítrico, y 3 g del tensioactivo catiónico;

20 (c) la primera disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, y 2 g del tensioactivo catiónico, y la segunda disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 6 g de ácido cítrico, y 6 g del tensioactivo catiónico; o

25 (d) la primera disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 10 g de nitrito de sodio, 2 g de bicarbonato de sodio, y 2 g del tensioactivo catiónico, y la segunda disolución comprende aproximadamente 100 ml de agua, 5 g de ácido láctico, 8 g de ácido cítrico, y 6 g del tensioactivo catiónico.

12. Aparato según la reivindicación 10 u 11, en el que la mezcla de la espuma de la primera disolución y la espuma de la segunda disolución produce en la espuma resultante una razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno en un promedio de entre el 90 % y el 120 % durante el tiempo que la espuma resultante permanece en la porción de la piel.

30 13. Aparato según la reivindicación 10 u 11, en el que la mezcla de la espuma de la primera disolución y la espuma de la segunda disolución produce en la espuma resultante una razón de óxido nítrico con respecto a dióxido de nitrógeno en un promedio de entre el 60 % y el 70 % durante el tiempo que la espuma resultante permanece en la porción de la piel.

35

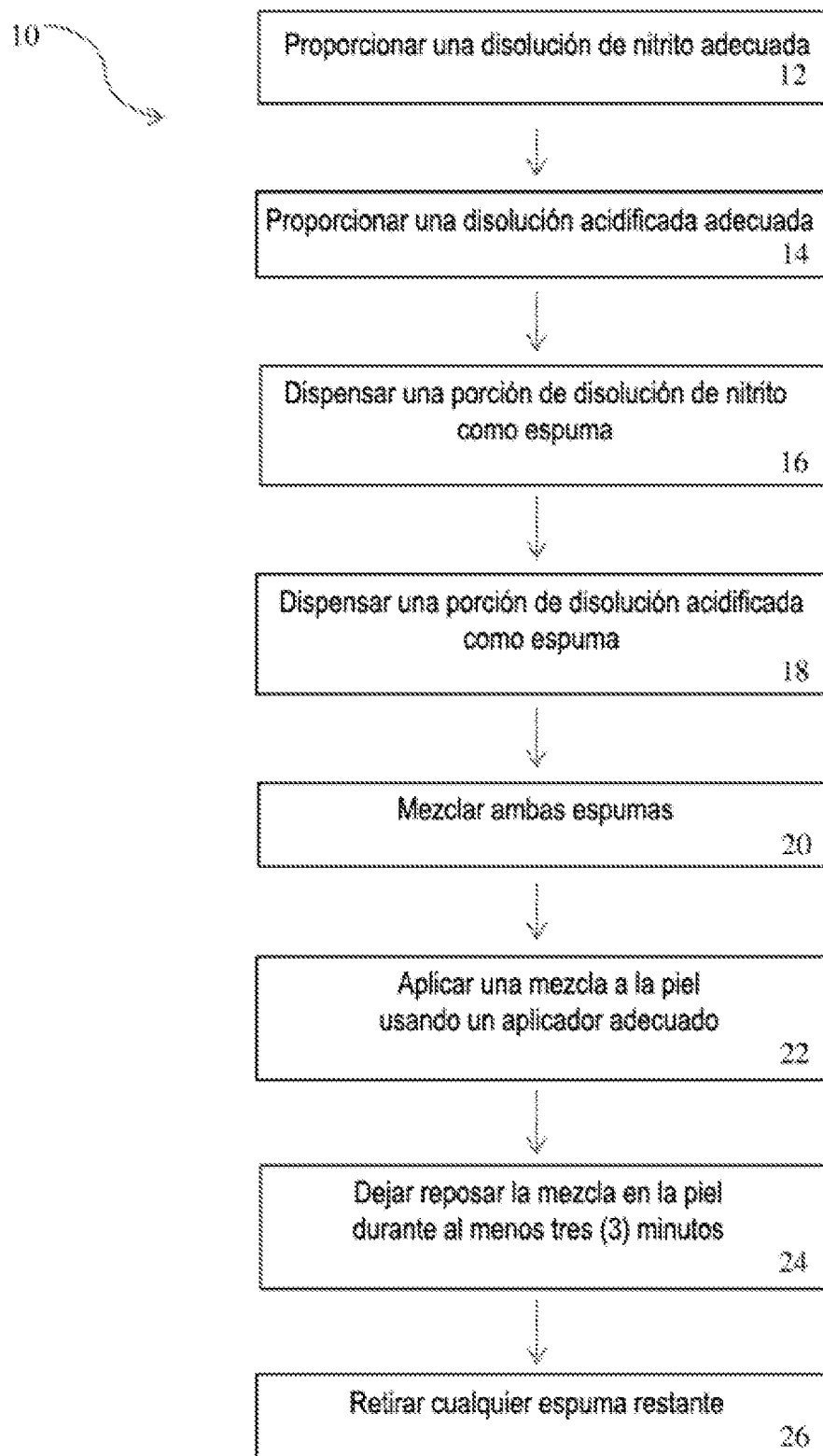


FIGURA 1