



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016002387-0 B1



(22) Data do Depósito: 08/08/2014

(45) Data de Concessão: 21/05/2019

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TÓPICAS, E MÉTODO PARA SEU ARMAZENAMENTO

(51) Int.Cl.: A61K 47/00.

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2013 US 61/863,541; 21/08/2013 US 61/868,139.

(73) Titular(es): NOVAN, INC..

(72) Inventor(es): RYAN DOXEY; JIAN BAO.

(86) Pedido PCT: PCT US2014050345 de 08/08/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/021382 de 12/02/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/02/2016

(57) Resumo: A presente invenção refere-se de um modo geral a composições tópicas e métodos de uso das mesmas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TÓPICAS, E MÉTODO PARA SEU ARMAZENAMENTO**".

Declaração de Subsídio Governamental

[001] Esta invenção foi desenvolvida com subsídio governamental sob o Contrato N°. W81XWH-11-C-0029 concedido pelo Departamento de Defesa dos Estados Unidos e sob o Subsídio N° 5R43AI096569 concedida pelo National Institutes of Health. O governo possui certos direitos na invenção.

Campo da Invenção

[002] A presente invenção se refere de um modo geral a composições tópicas e métodos de uso das mesmas.

Antecedentes

[003] Princípios farmacêuticos ativos sensíveis à umidade (APIs) podem apresentar desafios quando distribuídos topicamente. Embora o API possa ser incorporado em uma composição tópica hidrofóbica para que tenha estabilidade adequada durante a vida de prateleira, esta mesma estabilidade pode diminuir a capacidade de distribuição da droga se umidade for o agente de ativação.

[004] A presente invenção pode resolver desvantagens anteriores na técnica oferecendo composições tópicas e métodos de uso das mesmas.

Sumário

[005] Um primeiro aspecto da presente invenção compreende uma composição farmacêutica tópica compreendendo um princípio farmacêutico ativo liberador de óxido nítrico em mistura com uma composição hidrofílica e uma composição hidrofóbica.

[006] Um segundo aspecto da presente invenção compreende uma composição compreendendo: um princípio farmacêutico ativo; uma base hidrofóbica; pelo menos um de um composto anfifílico ou um agente emulsificante; um tampão; um polímero; um álcool poli-

hídrico; e água, onde a composição é tamponada para atingir um pH de cerca de 3 a cerca de 9.

[007] Um outro aspecto da presente invenção compreende uma composição para administração tópica compreendendo uma mistura autoemulsificante.

[008] Um outro aspecto da presente invenção compreende um kit compreendendo: uma primeira composição compreendendo uma composição hidrofílica; e uma segunda composição compreendendo um princípio farmacêutico ativo.

[009] Um aspecto adicional da presente invenção compreende um método para aumentar a liberação de óxido nítrico a partir de uma composição hidrofóbica contendo uma macromolécula modificada com diazeniumdiolato compreendendo: misturar uma composição hidrofóbica com uma composição hidrofílica tendo um pH de cerca de 4 a cerca de 8 para formar uma mistura; e aplicar a mistura à pele de um indivíduo.

[0010] Um outro aspecto da presente invenção compreende um método para fornecer uma composição antimicrobiana tópica compreendendo: misturar uma composição hidrofóbica com uma composição hidrofílica tendo um pH de cerca de 4 a cerca de 8 para formar uma mistura; e aplicar a mistura à pele de um indivíduo.

[0011] Um outro aspecto da presente invenção compreende um método para aumentar a taxa de cicatrização de uma ferida compreendendo: aplicar topicamente uma mistura tendo um pH de cerca de 5 a cerca de 8.

[0012] Os aspectos acima e outros aspectos da presente invenção serão agora descritos mais detalhadamente incluindo outras modalidades descritas neste relatório.

Breve Descrição dos Desenhos

[0013] A **Fig. 1** mostra um gráfico da liberação de NO a partir de

diferentes formulações contendo Nitricil™ NVN4 pomada (1.8% p/p de NO).

[0014] A **Fig. 2** mostra um gráfico das contagens bacterianas combinadas de MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC BAA 1686 depois da aplicação do tratamento nos dias 4 e 7.

[0015] A **Fig. 3** mostra um gráfico das contagens bacterianas combinadas de MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC BAA 1686 depois da aplicação do tratamento nos dias 4 e 7.

[0016] A **Fig. 4** mostra um gráfico das contagens bacterianas de *A. baumannii* depois da aplicação do tratamento nos dias 4 e 7.

[0017] A **Fig. 5** mostra um gráfico das contagens bacterianas de *S. aureus* depois da aplicação do tratamento nos dias 4 e 7.

[0018] A **Fig. 6** mostra um gráfico contagens bacterianas de *C. albicans* depois da aplicação do tratamento nos dias 4 e 7.

[0019] A **Fig. 7** mostra um gráfico da liberação de óxido nítrico (NO) cumulativo ao longo do tempo para cada uma das três misturas.

[0020] A **Fig. 8** mostra um gráfico da liberação de NO em tempo real ao longo do tempo para cada uma das três misturas.

[0021] A **Fig. 9** mostra um gráfico da liberação de óxido nítrico (NO) cumulativo ao longo do tempo para cada uma das duas pomadas.

[0022] A **Fig. 10** mostra um gráfico da liberação de NO em tempo real ao longo do tempo para cada uma das duas pomadas.

[0023] A **Fig. 11** ilustra um exemplo esquemático de gotas de óleo abrangendo um API com água envolvendo as gotas de óleo.

Descrição Detalhada

[0024] A presente invenção será agora descrita de forma mais completa a seguir. Esta invenção pode, no entanto, ser concretizada de formas diferentes e não deve ser interpretada como limitada às modalidades apresentadas a seguir. Ao contrário, estas modalidades

são oferecidas para deixar esta descrição minuciosa e completa, e transmitir integralmente o âmbito da invenção para os especialistas na técnica.

[0025] A terminologia usada na descrição da invenção destina-se apenas a descrever modalidades particulares e não pretende ser limitativa da invenção. Conforme usado na descrição da invenção e das reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" destinam-se a incluir também as formas plurais, a menos que nitidamente indicado em contrário pelo contexto.

[0026] A menos que definido em contrário, todos os termos (inclusive termos técnicos e científicos) usados neste relatório têm o mesmo significado que aquele comumente conhecido pelo especialista na técnica à qual a invenção pertence. Ficará ainda entendido que termos tais como aqueles definidos em dicionários comumente usados devem ser interpretados como tendo um significado que seja coerente com seu significado no contexto do presente pedido e da técnica pertinente e não devem ser interpretados em um sentido idealizado ou excessivamente formal, a menos que assim expressamente definido neste relatório. A terminologia usada na descrição da invenção destina-se apenas a descrever modalidades particulares e não pretende ser limitativa da invenção. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes e outras referências mencionadas neste relatório estão incorporadas em sua íntegra a título de referência. Em caso de conflito de alguma terminologia, o presente relatório descritivo prevalece.

[0027] Também conforme usado neste relatório, "e/ou" refere-se e abrange toda e qualquer combinação possível de um ou mais dos itens listados associados, assim como a inexistência de combinações quando interpretado na alternativa ("ou").

[0028] A menos que indicado em contrário pelo contexto, é especificamente pretendido que os vários aspectos da invenção descritos

neste relatório possam ser usados em qualquer combinação. Além disso, a presente invenção também contempla que em algumas modalidades da invenção, qualquer aspecto ou combinação de aspectos apresentados neste relatório possam ser excluídos ou omitidos. Para ilustrar, se o relatório descritivo indica que um complexo compreende componentes A, B e C, é especificamente pretendido que qualquer um de A, B ou C, ou uma combinação dos mesmos, possam ser omitidos e desconsiderados.

[0029] Conforme usado neste relatório, a expressão transitiva "consistindo essencialmente em" (e variantes gramaticais) deve ser interpretada como abrangendo os materiais ou etapas elencados "e aqueles que não afetam materialmente as características básicas e novas" da invenção reivindicada. Vide *In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q. 461, 463 (CCPA 1976) (ênfase no original); vide também MPEP § 2111.03. Assim sendo, o termo "consistindo essencialmente em" conforme usado neste relatório não deve ser interpretado como equivalente a "compreendendo."

[0030] O termo "cerca de", conforme usado neste relatório para indicar um valor mensurável tal como uma quantidade ou concentração, entre outros, pretende abranger variações de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$, ou de até mesmo $\pm 0.1\%$ do valor especificado assim como o valor especificado. Por exemplo, "cerca de X" onde X é o valor mensurável destina-se a incluir X assim como variações de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$, ou de até mesmo $\pm 0.1\%$ de X. Uma faixa oferecida neste relatório para um valor mensurável pode incluir qualquer outra faixa e/ou um valor individual.

[0031] De acordo com algumas modalidades da presente invenção, a invenção oferece composições tópicas. Em algumas modalidades, uma composição tópica presente invenção compreende uma mistura. "Mistura" conforme usado neste relatório refere-se a uma combi-

nação de pelo menos duas composições diferentes. Em algumas modalidades, as pelo menos duas composições diferentes podem ser miscíveis. Em modalidades particulares, o termo mistura refere-se às pelo menos duas composições diferentes sendo mantidas substancialmente isoladas uma da outra até próximo do momento de uso ou aplicação. Em certas modalidades, o termo mistura refere-se às pelo menos duas composições diferentes sendo mantidas substancialmente isoladas uma da outra até sua dispensa, tal como com produtos dispensados pelo farmacêutico. Em algumas modalidades, uma ou mais composições presentes em uma mistura podem ser mantidas substancialmente isoladas de uma ou mais composições presentes em uma mistura. O termo mistura destina-se a indicar uma composição que é criada na hora da produção da composição ou produto, tal como pela combinação de ingredientes para criar a composição. A combinação de duas ou mais composições diferentes, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou mais composições, para formar uma mistura pode ser obtida por misturação, blendagem, contato, aplicação a uma mesma área ou região, emulsificação, entre outros, das duas ou mais composições diferentes. A combinação de duas ou mais composições diferentes pode ser feita de forma a induzir uma reação química. Uma composição pode ser diferente de uma outra composição em termos de quantidade ou concentração de um ou mais componentes, em termos do tipo (por exemplo, composição química) de um ou mais componentes, e/ou em termos da presença e/ou ausência de um ou mais componentes.

[0032] Uma mistura da presente invenção pode compreender pelo menos uma composição que modula uma propriedade de uma outra composição e/ou de um componente presente na mistura. A propriedade modulada pode ser comparada com a propriedade da composição e/ou componente na ausência da mistura. Por exemplo, a mistura pode compreender pelo menos uma composição (i.e., uma primeira

composição) que modula o pH de uma outra composição (i.e., uma segunda composição) e/ou a liberação de um princípio farmacêutico ativo (API) em uma outra composição (i.e., uma segunda composição). Conforme usado neste relatório, liberação do API refere-se à liberação do API propriamente dito e/ou à liberação de um ou mais agentes ativos a partir do API (por exemplo, onde uma pró-droga é o API e a forma ativa da droga pode ser liberada). Por exemplo, nas modalidades em que o API é um API liberador de óxido nítrico, as referências feitas à liberação do API podem indicar a liberação de óxido nítrico a partir do API. O pH da mistura pode ser comparado com o pH da segunda composição quando esta não está em mistura com a primeira composição. A liberação do API a partir da mistura pode ser comparada com a liberação do API na ausência da mistura (i.e., a liberação do componente API individual e/ou a liberação do API a partir da segunda composição quando a segunda composição não está em mistura com a primeira composição).

[0033] "Modular", "modulando", "modulação", e variações gramaticais dos mesmos conforme usado neste relatório referem-se a um aumento ou redução em uma propriedade (por exemplo, o pH e/ou a liberação de um API) em uma mistura da presente invenção em comparação com a propriedade na ausência da mistura. Conforme usado neste relatório, os termos "aumentam", "aumenta", "aumentado", "aumentando" e termos similares indicam uma elevação em uma propriedade (por exemplo, o pH e/ou a liberação de um API) de pelo menos cerca de 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% ou mais em comparação com a propriedade na ausência da mistura. Conforme usado neste relatório, os termos "reduzem", "reduz", "reduzido", "redução" e termos similares indicam uma redução em uma propriedade (por exemplo, o pH e/ou a liberação de um API) de pelo menos cerca de 5%, 10%, 25%, 35%, 50%, 75%, 80%, 85%,

90%, 95%, 97% ou mais em comparação com a propriedade na ausência da mistura.

[0034] Em algumas modalidades, uma mistura pode compreender pelo menos duas composições (i.e., uma primeira composição e uma segunda composição). A primeira composição pode modular o pH da segunda composição e/ou a liberação de um API presente na segunda composição ou vice-versa. Misturas compreendendo duas composições estão descritas neste relatório a título de ilustração, mas fica entendido que a mistura pode compreender mais de duas composições diferentes, tal como, porém sem limitação, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou mais composições. Uma ou mais das composições presentes na mistura podem modular uma propriedade de uma outra composição na mistura. A propriedade modulada pode ser a mesma propriedade ou uma propriedade diferentes. Em algumas modalidades, duas ou mais composições diferentes em uma mistura podem juntas modular uma propriedade de uma outra composição na mistura.

[0035] Uma mistura da presente invenção pode ser formada por exposição direta e/ou indireta de pelo menos um componente em uma primeira composição a pelo menos um componente em uma segunda composição. Por exemplo, uma mistura pode ser formada por misturação e/ou combinação da primeira composição e da segunda composição antes, durante, e/ou depois de aplicação tópica a um indivíduo. A mistura pode compreender uma única fase apesar de poder ser preparada a partir de duas composições diferentes. Um outro exemplo de exposição direta de uma primeira composição e uma segunda composição para formar uma mistura pode ocorrer por aplicação de uma ou mais camadas da segunda composição a um indivíduo e em seguida aplicação de uma ou mais camadas da primeira composição ao indivíduo ou vice-versa. A exposição indireta pode ocorrer por aplicação de uma segunda composição a um indivíduo e em seguida aplicação de

uma primeira composição ao indivíduo através de um substrato, tal como, porém sem limitação, um pano, bandagem, gaze, entre outros, ou vice-versa para formar uma mistura.

[0036] Em certas modalidades, a mistura pode ser autoemulsificante. Em modalidades particulares, a mistura autoemulsificante compreende uma primeira composição compreendendo água e uma segunda composição compreendendo um óleo, um agente anfifílico e/ou um agente emulsificante. Exemplos de agentes emulsificantes incluem, porém sem limitação, fosfatidil colinas; lecitina; tensoativos tais como compostos polietoxilados que incluem Tween 80, polissorbato 20, 21, 40, 60, 61, 65, 81, 85, 120 e outros adutos com polioxietileno de sorbitan ésteres, ácidos graxos, álcoois graxos, lanolina, álcoois de lanolina, óleo de rícino (natural ou hidrogenado), ou alquilbenzenos; e qualquer combinação dos mesmos.

[0037] Uma mistura autoemulsificante pode formar uma emulsão espontânea (por exemplo, com a aplicação de energia mecânica mínima ou sem energia mecânica) ao se combinar as pelo menos duas composições da mistura. Em algumas modalidades, a mistura autoemulsificante pode não requerer e/ou precisar de calor para formar uma emulsão espontânea. Em algumas modalidades, uma mistura autoemulsificante pode emulsificar-se espontaneamente via uma reação química sob força mecânica e/ou externa mínima ou força mecânica e/ou externa para formar uma emulsão espontânea. Por exemplo, a mistura autoemulsificante pode ser formada por um indivíduo e/ou outra pessoa por misturação das pelo menos duas composições da mistura com as próprias mãos. Em algumas modalidades, a força mecânica mínima pode proporcionar cisalhamento suficiente para emulsificar as pelo menos duas composições da mistura. Em algumas modalidades, a força mecânica mínima para emulsificar as pelo menos duas composições da mistura pode ter uma taxa de cisalhamento em uma

faixa de cerca de 1 s^{-1} a cerca de 5.000 s^{-1} , tal como, por exemplo, cerca de 10 s^{-1} a cerca de 200 s^{-1} , cerca de 100 s^{-1} a cerca de 1000 s^{-1} , cerca de 500 s^{-1} a cerca de 3000 s^{-1} , ou cerca de 10 s^{-1} a cerca de 2500 s^{-1} .

[0038] A mistura autoemulsificante ao formar uma emulsão pode conter e/ou ser uma única fase. Em algumas modalidades, a mistura autoemulsificante pode ser uma emulsão grosseira, uma microemulsão ou uma nanoemulsão. Em algumas modalidades, a mistura autoemulsificante pode ser uma emulsão que não se separa ou contínua e/ou uma composição homogênea. Em algumas modalidades, uma mistura autoemulsificante pode encapsular um componente hidrofóbico em um componente hidrofílico. Como ilustrado na **Fig. 11**, em algumas modalidades, uma mistura autoemulsificante pode conter gotas de um óleo ou de uma fase hidrofóbica com água ou uma fase hidrofílica envolvendo as gotas, e as gotas podem encapsular um API.

[0039] Em algumas modalidades, uma mistura autoemulsificante pode ser formada por combinação de uma composição hidrofóbica e uma composição hidrofílica. Em algumas modalidades, a composição hidrofílica pode ser um hidrogel. Em algumas modalidades, a composição hidrofóbica pode ser determinante do fato de a composição ser uma composição autoemulsificante. Em algumas modalidades, a composição hidrofóbica pode não compreender um componente com uma propriedade hidrofílica, tal como, por exemplo, um polietileno glicol fortemente hidrofílico (por exemplo, PEG 400). Em algumas modalidades, a composição hidrofóbica não compreende um componente com um equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de valor maior que 15.

[0040] Em algumas modalidades, a mistura é uma emulsão contínua (i.e., uma emulsão que não se separa). Em algumas modalidades, a mistura pode continuar como uma emulsão contínua e/ou pode permanecer unida como uma única fase por pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6,

ou mais dias, ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou mais semanas, ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou mais meses. Em algumas modalidades, a mistura pode ser uma emulsão contínua por um período de tempo suficiente para aplicar a composição a um indivíduo. Uma composição que se separa em duas ou mais fases em 1 dia de combinação de duas ou mais partes da composição não é considerada uma mistura autoemulsificante e/ou uma emulsão contínua.

[0041] Em algumas modalidades, uma mistura autoemulsificante pode ter um tamanho de gota (por exemplo, diâmetro) maior que 100 μm . Em algumas modalidades, a mistura autoemulsificante pode formar ou produzir uma emulsão que pode ter um tamanho de gota de cerca de 100 μm ou menos, tal como, porém sem limitação, cerca de 90 μm , 70 μm , 50 μm , 30 μm ou menos, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentro desses valores. Em algumas modalidades, a mistura autoemulsificante pode formar ou produzir uma emulsão que pode ter um tamanho de gota maior que 1 μm . Em algumas modalidades, a mistura autoemulsificante pode formar ou produzir uma nanoemulsão que pode ter um tamanho de gota de cerca de 400 nm ou menos, tal como, porém sem limitação, cerca de 300 nm, 200 nm, 100 nm, 50 nm ou menos, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentro desses valores. Em algumas modalidades, uma mistura autoemulsificante pode compreender gotas que são substancialmente uniformes em termos de tamanho.

[0042] A primeira composição na mistura pode ser configurada para modular a liberação de um API presente na segunda composição tal como, porém sem limitação, um API liberador de NO. Em algumas modalidades, quando é formada uma mistura compreendendo a primeira e a segunda composições, a água presente na primeira composição pode contactar a segunda composição para modular a liberação de um API presente na segunda composição, tal como, porém sem

limitação, um API liberador de NO. Alternativamente ou adicionalmente, em algumas modalidades, a primeira composição em uma mistura pode modular o pH da segunda composição na mistura, dessa forma modulando a liberação de um API presente na segunda composição, tal como, porém sem limitação, um API liberador de NO. Em algumas modalidades, a primeira composição em uma mistura pode ser configurada para fornecer água para a segunda composição na mistura e/ou configurada para modular o pH da segunda composição na mistura. Em algumas modalidades, uma mistura da presente invenção pode aumentar a solubilidade de um API (por exemplo, um API liberador de NO) e/ou pode aumentar a biodisponibilidade de um API ou de um componente ativo de um API (por exemplo, NO).

[0043] Os inventores da presente invenção descobriram surpreendentemente que era possível preparar uma mistura compreendendo uma emulsão de água (i.e., uma fase hidrofílica) e óleo (i.e., uma fase hidrofóbica) que proporcionaria liberação de NO suficiente. Foi ainda surpreendentemente descoberto pelos inventores que era possível preparar uma mistura tendo uma única fase por combinação de uma composição hidrofóbica e uma composição hidrofílica, e que tal composição poderia proporcionar liberação de NO suficiente. Misturas autemulsificantes como as descritas neste relatório também foram surpreendentemente descobertas pelos inventores.

[0044] Uma mistura da presente invenção pode proporcionar um padrão de liberação particular para um API presente na mistura. O padrão de liberação de API pode ser determinado comparando-se a quantidade ou concentração de API liberado durante um período de tempo e/ou a taxa de liberação de API a partir da mistura durante um período de tempo. Em algumas modalidades, as pelo menos duas composições diferentes presente na mistura são selecionadas de forma a proporcionar um padrão de liberação de API particular. O padrão

de liberação de API pode ser desejável para uma lesão, doença, distúrbio, ou indicação de tratamento particular. Em algumas modalidades, a mistura pode ser configurada para proporcionar padrão de liberação particular de um API presente na mistura.

[0045] Em algumas modalidades, as pelo menos duas composições diferentes presente na mistura podem ser selecionadas para proporcionar à mistura um pH inferior a cerca de pH 11, tal como, porém sem limitação, cerca de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, ou menos. Em algumas modalidades, as pelo menos duas composições diferentes presente na mistura podem ser selecionadas para proporcionar à mistura um pH superior a cerca de pH 4, tal como, porém sem limitação, cerca de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ou mais. Em certas modalidades, o pH da mistura pode variar entre cerca de pH 4 e cerca de pH 11, tal como, porém sem limitação, cerca de pH 4 e cerca de pH 9, cerca de pH 7 e cerca de pH 9, cerca de pH 4 e cerca de pH 8, pH 7 e cerca de pH 10, ou cerca de pH 5 e cerca de pH 7. Em algumas modalidades, pelo menos uma das composições presentes na mistura pode manter o pH da mistura em uma faixa de pH particular. O pH da mistura pode variar com o tempo e isto pode fazer com que a taxa de liberação do API a partir da mistura varie com o tempo. Para misturas onde o pH muda com o tempo, o pH da mistura pode ser medido dentro de cerca de 30 minutos depois da combinação, em algumas modalidades, dentro de cerca de 10 minutos depois da combinação, e em algumas modalidades, 2 minutos depois da combinação. Em algumas modalidades o pH da mistura pode ser medido cerca de 5 minutos, 30 minutos, 1 hora, e/ou 24 horas depois da combinação.

[0046] Uma mistura da presente invenção pode proporcionar liberação imediata do API a partir da mistura e/ou liberação sistemática do API a partir da mistura. Conforme usado neste relatório, liberação imediata refere-se à liberação de 50% ou mais do API dentro de 4 horas

da misturação e liberação sistemática refere-se à liberação de 50% do API dentro de 4 horas da misturação. Em algumas modalidades, uma mistura da presente invenção pode aumentar a quantidade de API liberado e/ou a potência de um API presente em pelo menos uma composição na mistura mantendo o da pH mistura em uma faixa de pH particular em comparação com a liberação e/ou a potência do API na composição na ausência da mistura. Em certas modalidades o pH da mistura é mantido abaixo de pH 9.

[0047] O API presente na mistura pode ser liberado da mistura de forma substancialmente contínua durante um período de tempo. "De forma substancialmente contínua" e variantes gramaticais da mesma conforme usado neste relatório referem-se a uma liberação de API a partir da mistura durante todo ou parte do tempo para que em média a liberação do API transmita um efeito benéfico geral ao indivíduo. Por conseguinte, pode haver um ou mais períodos de tempo intermitentes e/ou regulares curtos, nos quais o API não é liberado, mas o efeito benéfico geral do API no indivíduo continua. Em algumas modalidades, a mistura pode proporcionar um padrão de liberação de API que é substancialmente contínuo durante um período de tempo e proporcionar uma quantidade terapeuticamente eficaz do API durante o período de tempo. Em algumas modalidades, a quantidade de API liberado e/ou a taxa de liberação do API pode variar durante um período de tempo. Em certas modalidades, a mistura pode compreender duas ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5 ou mais) taxas de liberação para o API.

[0048] A mistura pode proporcionar um padrão de liberação de API que é substancialmente constante durante um período de tempo. "Substancialmente constante" conforme usado neste relatório refere-se a um valor mensurável, tal como a quantidade de API ou a taxa de liberação de API, em média, variando menos de cerca de 20%, 15%, 10%, 5%, 1% ou menos durante um período de tempo. Em algumas

modalidades, a taxa de liberação de API pode ser substancialmente constante taxa de liberação de API e pode variar durante um outro período de tempo consecutivo ou não consecutivo e vice-versa.

[0049] Em algumas modalidades, a mistura pode proporcionar um padrão de liberação de API tendo uma porção de liberação rápida e uma porção de liberação substancialmente constante. A porção de liberação rápida pode compreender uma quantidade de API liberado a partir da administração (i.e., $t=0$) até 2 horas depois da administração ou qualquer faixa dentro desta, tal como, porém sem limitação, 0 a 1 hora ou 0 a 30 minutos depois da administração. A porção de liberação substancialmente constante pode compreender a quantidade de API liberado desde imediatamente depois da porção de liberação rápida até que a quantidade final de API seja liberada. Um API pode ser liberado de uma mistura da presente invenção por qualquer período de tempo. Em algumas modalidades, um API pode ser liberado da mistura por pelo menos cerca de 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, ou mais, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentro destes. O API liberado da mistura pode ser liberado em uma quantidade que ao todo proporciona um efeito benéfico ao indivíduo e/ou proporciona uma quantidade terapeuticamente eficaz do API durante o período de tempo.

[0050] Em algumas modalidades, uma quantidade ou concentração mais alta do API pode ser liberada durante a porção de liberação rápida em comparação com a porção de liberação substancialmente constante ou vice-versa. Em algumas modalidades, a quantidade de API liberado da mistura durante a porção de liberação rápida pode ser de cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, ou mais, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentro destes, da quantidade de API liberado durante a porção de liberação substancialmente constante. Em outras modalida-

des, a quantidade de API liberado da mistura durante a porção de liberação substancialmente constante pode ser de cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, ou mais, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentro destes, da quantidade de API liberado durante a porção de liberação rápida.

[0051] Em modalidades particulares, uma primeira composição em uma mistura pode modular o pH de uma segunda composição na mistura para que quando a mistura for formada e/ou aplicada à pele de um indivíduo, o pH da mistura seja inferior a cerca de 9, em outras modalidades, inferior a cerca de 8.5, em ainda outras modalidades, inferior a cerca de 7, e em ainda outras modalidades, entre cerca de 5 e cerca de 8. Em algumas modalidades, uma primeira composição em uma mistura pode ser configurada para manter e/ou estabilizar o pH da mistura em uma faixa de pH desejada, tal como, porém sem limitação, uma faixa de pH de cerca de 3 a cerca de 11, cerca de 3 a cerca de 9, cerca de 4 a cerca de 7, ou cerca de 5 a cerca de 8.

[0052] Uma mistura da presente invenção pode ser adequada para administração tópica. A mistura pode compreender uma única fase embora ela possa ser preparada ou formada a partir de duas ou mais composições diferentes. A mistura pode ser tamponada. Em algumas modalidades, a mistura pode compreender uma composição hidrofóbica and uma composição hidrofílica. Em certas modalidades, uma composição hidrofóbica e/ou uma composição hidrofílica pode ser um único agente ou composto (i.e., componente). Em outras modalidades, uma composição hidrofóbica e/ou uma composição hidrofílica pode compreender uma composição tendo dois ou mais agentes ou compostos. Em algumas modalidades, uma mistura pode compreender um hidrogel e uma pomada. O hidrogel e a pomada podem formar uma mistura tendo uma única fase que é opcionalmente tamponada. Em

algumas modalidades, a mistura compreende um hidrogel e uma pomada, e a mistura pode estar na forma de um creme. Em algumas modalidades, a mistura pode ser uma mistura autoemulsificante e pode compreender um hidrogel e uma pomada.

[0053] Em certas modalidades, uma mistura da presente invenção compreende uma composição hidrofílica. A composição hidrofílica compreende pelo menos um componente hidrofílico. A composição hidrofílica pode ser uma solução, suspensão, loção, gel, creme, hidrogel, entre outros. Em algumas modalidades, a composição hidrofílica está na forma de um hidrogel. "Hidrogel," conforme usado neste relatório, refere-se a um gel hidrofílico compreendendo uma matriz gelatinosa e água. A água pode estar presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 50% a cerca de 99% em peso da composição hidrofílica, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 70% a cerca de 99% ou cerca de 80% a cerca de 85% em peso da composição hidrofílica.

[0054] A composição hidrofílica pode compreender meios para manter e/ou estabilizar o pH de uma mistura da presente invenção. Os meios para manter e/ou estabilizar o pH de uma mistura podem ser configurados para controlar o pH da mistura dentro de uma faixa de pH desejada. Exemplos de meios para manter e/ou estabilizar o pH de uma mistura incluem, porém sem limitação, tampões. Exemplos de tampões que podem ser usados em uma composição hidrofílica incluem, porém sem limitação, tampões ácido acético/acetato; tampões ácido clorídrico/citrato; tampões citro-fosfato; tampões fosfato; tampões ácido cítrico/citrato; tampões ácido láctico; tampões ácido tartárico; tampões ácido málico; tampões glicina/HCl; tampões solução salina tal como solução salina tamponada com fosfato (PBS), solução salina tamponada com Tris (TBS), Tris-HCl, NaCl, solução salina tamponada com Tween (TNT), solução salina tamponada com fosfato, Triton

X-100 (PBT) e misturas das mesmas; tampões cacodilato; tampões barbital; tampões tris; e qualquer combinação dos mesmos.

[0055] Um tampão pode estar presente na composição hidrofílica a uma concentração de cerca de 5 mmol a cerca de 2 moles ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 10 mmoles a cerca de 1 mole, cerca de 100 mmoles a cerca de 750 mmoles, ou cerca de 200 mmoles a cerca de 500 mmoles. Em algumas modalidades, um tampão pode estar presente na composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 0.1% a cerca de 20% em peso da composição hidrofílica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 0.1% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 15%, ou cerca de 1% a cerca de 5% em peso da composição hidrofílica.

[0056] Em algumas modalidades, a composição hidrofílica pode compreender um tampão fosfato. Exemplos de tampões fosfato podem incluir pelo menos um sal de fosfato tal como, porém sem limitação, fosfato de sódio (por exemplo, di-hidrogenofosfato de sódio, hidrogenofosfato dissódico, fosfato trissódico e fosfato misto de sódio e alumínio), fosfato de potássio (por exemplo, fosfato de potássio monobásico e fosfato de potássio dibásico), fosfato de rubídio, fosfato de célio, e fosfato de amônio, e/ou pelo menos um ácido fosfórico tal como, porém sem limitação, ácido pirofosfórico, ácido trifosfórico, e ácido ortofosfórico. A composição hidrofílica pode ter uma concentração de fosfato total de cerca de 5 mmoles a cerca de 1 mole de fosfato ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 10 mmoles a cerca de 750 mmoles, cerca de 150 mmoles a cerca de 500 mmoles, ou cerca de 200 mmoles a cerca de 400 mmoles. Em certas modalidades, a composição hidrofílica pode ter um tampão fosfato presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 20% em peso da composição hidrofílica, tal como, porém

sem limitação, cerca de 1% a cerca de 15% em peso, cerca de 5% a cerca de 15% em peso, cerca de 5% a cerca de 10% em peso, ou cerca de 4% a cerca de 8% em peso da composição hidrofílica.

[0057] Em certas modalidades, uma composição hidrofílica pode compreender um agente tampão. Exemplos de agentes tampão incluem, porém sem limitação, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido bórico, ácido succínico, ácido málico, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e qualquer combinação dos mesmos. Um agente tampão pode estar presente em uma composição hidrofílica da presente invenção em uma quantidade de cerca de 0.01% a cerca de 5% em peso da composição hidrofílica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 0.05% a cerca de 3%, cerca de 1% a cerca de 4%, ou cerca de 1.5% a cerca de 3.5% em peso da composição hidrofílica.

[0058] Portanto, em certas modalidades, uma mistura da presente invenção pode compreender uma composição hidrofílica tal como, porém sem limitação, um hidrogel, que é opcionalmente tamponado. A composição hidrofílica pode ser dependente do pH. A composição hidrofílica pode ser configurada de forma a ter uma capacidade tampão de pelo menos cerca de 4 a cerca de 8, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 4 a cerca de 7, cerca de 5 a cerca de 6, cerca de 5 a cerca de 8, ou cerca de 6 a cerca de 8. A composição hidrofílica pode ser configurada para manter e/ou estabilizar o pH de uma mistura dentro de cerca de 0.5 ou mais unidades de pH tal como, por exemplo, cerca de 1, 2, ou 3 unidades de pH, do pH da composição hidrofílica. O pH da mistura pode ser mantido e/ou estabilizado quando a mistura é formada e/ou no sítio de aplicação (por exemplo, a pele de um indivíduo e/ou o leito de uma ferida) da mistura. Por exemplo, quando uma mistura compreendendo uma composição hidrofílica tendo um pH de cerca de 5 é formada com

uma composição adicional e aplicada à pele de um indivíduo, a composição hidrofílica pode ser configurada para manter e/ou estabilizar o pH da mistura dentro de cerca de 0.5 unidades de pH do pH da composição hidrofílica (i.e., a composição hidrofílica pode manter o pH da mistura em uma faixa de pH de cerca de 4.5 a 5.5). Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode ser configurada para manter e/ou estabilizar o pH de uma mistura em uma faixa de pH de cerca de pH 3 a cerca de pH 6, cerca de pH 3 a cerca de pH 5, cerca de pH 3 a cerca de pH 4, cerca de pH 4 a cerca de pH 8, cerca de pH 4 a cerca de pH 7, cerca de pH 4 a cerca de pH 6, cerca de pH 5 a cerca de pH 7, cerca de pH 5 a cerca de pH 6, cerca de pH 6 a cerca de pH 7, ou qualquer faixa dentro destas. A mistura pode portanto proporcionar um pH particular ao sítio de aplicação (por exemplo, leito de ferida), que pode aumentar ou diminuir o pH do sítio de aplicação na ausência da mistura.

[0059] Uma composição hidrofílica da presente invenção pode ter qualquer pH adequado, tal como um pH de cerca de 1 ou mais (por exemplo, cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14). Em algumas modalidades, a composição hidrofílica pode ser configurada de forma a ter um pH em uma faixa de cerca de 3 a cerca de 8 ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como cerca de 3 a cerca de 4 ou cerca de 4 a cerca de 6. Em certas modalidades, a composição hidrofílica pode ser configurada de forma a ter um pH de cerca de 5. Em algumas modalidades, a composição hidrofílica pode ser tamponada.

[0060] Uma composição hidrofílica pode compreender um polímero natural e/ou sintético. Exemplos de polímeros incluem, porém sem limitação, polissacarídeos tais como quitosano e quitina; celuloses carregadas e sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas; ácidos acrílicos tais como polímeros poliacrílicos tais como ácido poliacrílico,

polímeros de poliacrilato, polímeros de poliacrilato reticulado, ácidos poliacrílicos reticulados, polímeros de ácido poliacrílico comercialmente disponíveis na Lubrizol of Wickliffe, Ohio sob a marca comercial CARBOPOL[®], e misturas dos mesmos; e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica compreende uma celulose carregada ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Exemplos de celuloses carregadas ou sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas incluem, porém sem limitação, celuloses iônicas, carboximetil celulose e seus sais, hidroxietil carboximetil celulose, hidroxipropil carboximetil celulose, sulfoetil celulose, hidroxietil sulfoetil celulose, hidroxipropil sulfoetil celulose, hidroxietil celulose etoxilada, hidroxipropilmetil celulose, metil celulose, etil celulose, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, carragenana, quitosano, goma xantana, alginato de sódio, alginato de propileno glicol, ácido alginico e seus sais, e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode compreender hidroxietil celulose etoxilada, quaternizada. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode compreender quitosano.

[0061] Um polímero, tal como, porém sem limitação, a celulose carregada ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode estar presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 0.1% a cerca de 15% em peso da composição hidrofílica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 0.3% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 10% ou cerca de 1% a cerca de 5% em peso da composição hidrofílica. Em certas modalidades, um polímero, tal como, porém sem limitação, a celulose carregada ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode estar presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 0.1%, 0.3%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, ou 15% em peso da compo-

sição hidrofílica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes.

[0062] Uma composição hidrofílica pode compreender um álcool poli-hídrico. Exemplos de álcoois poli-hídricos incluem, porém sem limitação, glicerol, glicóis, propileno glicol, hexileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, trietileno glicol, neopental glicóis, trietanolamina, dietanolamina, etanolamiona, butileno glicol, polietileno glicol, n-metil dietanolamina, isopropanolamina, sorbitol, arabitól, eritritol, HSH, isomalte, lactitol maltitol, manitol, xilitol, treitol, ribitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode compreender um glicol, tal como hexileno glicol. Um álcool poli-hídrico pode estar presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 30% em peso da composição hidrofílica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 1% a cerca de 25%, cerca de 5% a cerca de 15%, cerca de 10% a cerca de 30%, ou cerca de 15% a cerca de 25% em peso da composição hidrofílica. Em certas modalidades, um álcool poli-hídrico pode estar presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 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%, ou 30% em peso da composição hidrofílica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes.

[0063] Uma composição hidrofílica pode compreender um preservativo. Um preservativo pode estar presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 0.01% a cerca de 2% em peso da composição ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 0.05% a cerca de 1% ou cerca de 0.1% a cerca de 1% em peso da composição hidrofílica. Em certas modalidades, um preservativo está presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade de cerca de 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%, ou 2% em peso da composição hidrofílica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes. Exemplos de preservativos que podem estar presentes em uma composição hidrofílica da presente invenção incluem, porém sem limitação, ácido sórbico, ácido benzoico, metil-parabeno, propil-parabeno, metilcloroisotiazolinona, metolisotiazolinona, diazolidinil ureia, clorobutanol, triclosan, cloreto de benzetônio, p-hidroxibenzoato, clorhexidina, digluconato, brometo de hexadeciltrimetil amônio, álcoois, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, bronopol, butilparabeno, butileno acetato de cálcio, cloreto de cálcio, lactato de cálcio, dióxido de carbono, catiônico, e bentonita, cetrimida, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, ácido cítrico mono-hidratado, cresol, dimetil éter, etilparabeno, glicerina, hexetidina, imidureia, isopropil álcool, ácido láctico, monotioglicerol, ácido pentético, fenol, fenoxietanol, feniletil álcool, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potássio, metabissulfito de potássio, sorbato de potássio, ácido propiônico, propil galato, propileno glicol, acetato de sódio, benzoato de sódio, borato de sódio, lactato de sódio, sulfito de sódio, propionato de sódio, metabissulfito de sódio, xilitol, dióxido de enxofre, dióxido de carbono, e qualquer combinação dos mesmos.

[0064] Uma composição hidrofílica pode compreender um agente neutralizador. Um agente neutralizador pode estar presente em uma composição hidrofílica em uma quantidade suficiente para proporcionar à composição hidrofílica um pH de cerca de 3 a cerca de 8, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 4 a cerca de 7 ou cerca de 6 a cerca de 7. Em algumas modalidades, um agente neutralizador ajusta o pH da composição hidrofílica. Em certas modalidades da presente invenção, um

agente neutralizador pode estar presente em uma composição hidrofílica da presente invenção em uma quantidade suficiente para que a composição hidrofílica tenha um pH de cerca de 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, ou 8 ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes. Exemplos de agentes neutralizadores que podem estar presentes em uma composição hidrofílica incluem, porém sem limitação, bases tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e misturas dos mesmos; ácidos tais como ácido clorídrico, ácido cítrico, ácido acético, e misturas dos mesmos; carbonato de sódio; trolamina; trometamina; aminometil propanol; tri-isopropanolamina; aminometil propanol; tetra-hidroxi-propil etilenodiamina; EDTA tetrassódico; suttocide A; e qualquer combinação dos mesmos.

[0065] De acordo com algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode ser antimicrobiana. Uma composição hidrofílica pode ser cosmeticamente elegante. "Cosmeticamente elegante" conforme usado neste relatório, refere-se a uma composição que é atraente para aplicação à pele, que pode incluir mucosa. Em algumas modalidades, uma composição pode ser cosmeticamente elegante para a pele e/ou mucosa. Uma composição cosmeticamente elegante da presente invenção pode ter uma ou mais das seguintes propriedades: consistência ou viscosidade adequada para aplicação tópica (por exemplo, fácil de espalhar sobre a pele e não escorre), textura adequada para aplicação tópica (uma composição lisa ou mole que não é arenosa), capacidade de absorção e/ou permeação pela pele, não pegajosa ou não grudenta, não deixa resíduos, deixa a pele com uma sensação boa, e depois da aplicação não deixa a pele oleosa ou seca. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode ter uma viscosidade de cerca de 5.000 cP (centipoise) a cerca de 100.000 cP, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 10.000 cP a cerca de 50.000 cP, cerca de 20.000 cP a cerca

de 40.000 cP, cerca de 30.000 cP a cerca de 50.000 cP, cerca de 50.000 cP a cerca de 100.000 cP, ou cerca de 30.000 cP a cerca de 75.000 cP.

[0066] Uma composição hidrofílica tal como, porém sem limitação, um hidrogel, da presente invenção pode ser adequada em uma mistura da presente invenção com uma ou mais, tal como, porém sem limitação, 2, 3, 4, ou mais, composições diferentes. Uma composição hidrofílica, tal como, porém sem limitação, um hidrogel, da presente invenção pode ser usada como um sistema de distribuição de drogas e/ou um sistema de liberação de drogas quando em uma mistura da presente invenção. Por exemplo, uma composição hidrofílica pode ser configurada de forma a modular a liberação de um princípio farmacêutico ativo (API) em uma segunda composição quando uma mistura compreendendo a composição hidrofílica e a segunda composição é formada e/ou administrada. Alternativamente ou adicionalmente, uma composição hidrofílica pode ser configurada de forma a modular o pH de uma segunda composição quando uma mistura compreendendo a composição hidrofílica e a segunda composição é formada e/ou administrada. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode ser configurada de forma a modular o pH de uma segunda composição compreendendo um API liberador de óxido nítrico (NO) e/ou a taxa de liberação de NO a partir de um API liberador de NO quando uma mistura compreendendo a composição hidrofílica e a segunda composição é formada e/ou administrada. Em certas modalidades, a segunda composição pode ser uma composição hidrofóbica, tal como, porém sem limitação, uma pomada. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica pode ser configurada de forma a modular o pH de uma mistura na qual ela está presente dentro de uma faixa de pH desejada.

[0067] Uma mistura da presente invenção pode ter qualquer pH adequado. Em algumas modalidades, a mistura pode ter um pH de

cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14. Em algumas modalidades, a mistura pode ser configurada de forma a ter um pH em uma faixa de cerca de pH 2 a cerca de pH 9, tal como cerca de pH 4 a cerca de pH 9, cerca de pH 3 a cerca de pH 6, cerca de pH 3 a cerca de pH 5, cerca de pH 3 a cerca de pH 4, cerca de pH 4 a cerca de pH 8, cerca de pH 4 a cerca de pH 7, cerca de pH 4 a cerca de pH 6, cerca de pH 5 a cerca de pH 7, cerca de pH 5 a cerca de pH 6, cerca de pH 6 a cerca de pH 7, ou cerca de pH 5 a cerca de pH 8, ou qualquer outra faixa dentro destas. Em certas modalidades, uma mistura da presente invenção é tamponada para ter um pH adequado.

[0068] Uma mistura da presente invenção pode compreender um princípio farmacêutico ativo (API). Qualquer API ou combinações de APIs adequados podem ser incluídos em uma mistura da presente invenção. Exemplos de APIs incluem, porém sem limitação, agentes antimicrobianos, agentes antiacne, agentes anti-inflamatórios, agentes analgésicos, agentes anestésicos, agentes anti-histamínicos, agentes antissépticos, imunossupressores, agentes anti-hemorrágicos, vasodilatadores, agentes cicatrizantes de feridas, agentes antibiofilme, e qualquer combinação dos mesmos. Exemplos APIs incluem, porém sem limitação, aqueles descritos no Pedido Internacional N° PCT/US2013/028223, que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Em algumas modalidades, a mistura e/ou o API não compreende nitrito acidificado. "Nitrito acidificado", conforme usado neste relatório, refere-se a uma composição liberadora de óxido nítrico onde o principal mecanismo de liberação de óxido nítrico é quando um nitrito é reduzido, na presença de um ácido, para trióxido de dinitrogênio, que pode se decompor em óxido nítrico e óxido nitroso.

[0069] Exemplos de agentes antimicrobianos incluem, porém sem limitação, penicilinas e drogas relacionadas, carbapenems, cefalospo-

rinas e drogas relacionadas, eritromicina, aminoglicosídeos, bacitracina, gramicidina, mupirocina, cloranfenicol, tianfenicol, fusidato sódio, lincomicina, clindamicina, macrolídeos, novobiocina, polimixinas, rifamicinas, espectinomisina, tetraciclina, vanomicina, teicoplanina, estreptograminas, agentes antifolato incluindo sulfonamidas, trimetoprim e suas combinações e pirimetamina, antibacterianos sintéticos incluindo nitrofuranos, metenamina mandelato e hipurato de metenamina, nitroimidazóis, quinolonas, fluoroquinolonas, isoniazid, ethambutol, pirazinamida, ácido para-aminosalicílico (PAS), ciclosserina, capreomicina, etionamida, protionamida, tiacetazona, viomicina, evemomicina, glicopeptídeo, glicliciclina, cetolídeos, oxazolidinona; imipenem, ampicilina, netilmicina, fosfomicina, gentamicina, ceftriaxona, Zircin, Linezolid, Synercid, Aztreonam, e Metronidazol, Epiroprim, Sanfetrinem sódio, Biapenem, Dinemicina, Cefluprenam, Cefoselis, Sanfetrinem celexetil, Cefpirome, Mersacidina, Rifalazil, Kosan, Lenapenem, Venepim, Sulopenem, ritipenam acoxyl, Ciclotialidina, micacocidina A, carumonam, Cefozopran e Cefetamet pivoxil.

[0070] Exemplos de agentes antiacne tópicos incluem, porém sem limitação, adapalene, ácido azelaico, benzoil peróxido, clindamicina e fosfato de clindamicina, doxiciclina, eritromicina, ceratolíticos tais como ácido salicílico e ácido retinoico (Retin-A[®]), norgestimato, peróxidos orgânicos, retinoides tais como isotretinoína e tretinoína, sulfacetamida sódio, e tazarotene. Agentes antiacne particulares incluem adapalene, ácido azelaico, benzoil peróxido, clindamicina (por exemplo, fosfato de clindamicina), doxiciclina (por exemplo, hclato de doxiciclina), eritromicina, isotretinoína, norgestimato, sulfacetamida sódio, tazarotene, etretinato e acetretina.

[0071] Exemplos de agentes anti-histamínicos incluem, porém sem limitação, cloridrato de difenidramina, salicilato de difenidramina, difenidramina, cloridrato de clorfeniramina, isotipendil cloridrato de male-

ato de clorfeniramina, cloridrato de tripelenamina, cloridrato de prometazina, cloridrato de metdilazina, entre outros. Exemplos de agentes anestésicos locais incluem cloridrato de dibucaína, dibucaína, cloridrato de lidocaína, lidocaína, benzocaína, cloridrato de 2-(di-etilamino) etil éster de ácido p-butilaminobenzoico, cloridrato de procaína, tetracaína, cloridrato de tetracaína, cloridrato de cloroprocaína, cloridrato de oxiprocaína, mepivacaína, cloridrato de cocaína, cloridrato de piperocaína, diclonina e cloridrato de diclonina.

[0072] Exemplos de agentes antissépticos incluem, porém sem limitação, álcoois, compostos de amônio quaternário, ácido bórico, clorexidina e derivados de clorexidina, iodo, fenóis, terpenos, bactericidas, desinfetantes incluindo timerosal, fenol, timol, cloreto de benzalônio, cloreto de benzetônio, clorexidina, povidona iodo, cloreto de cetilpiridínio, eugenol e brometo de trimetilamônio.

[0073] Exemplos de agentes anti-inflamatórios incluem, porém sem limitação, agentes anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs); derivados de ácido propiônico tais como ibuprofeno e naproxen; derivados de ácido acético tais como indometacina; derivados de ácido enólico tais como meloxicam, acetaminofeno; metil salicilato; monoglicol salicilato; aspirina; ácido mefenâmico; ácido flufenâmico; indometacina; diclofenac; alclofenac; diclofenac sódio; ibuprofeno; cetoprofeno; naproxeno; pranoprofeno; fenoprofeno; sulindac; fenclofenac; clidanac; flurbiprofeno; fentiazac; bufexamac; piroxicam; fenilbutazona; oxfenbutazona; clofezona; pentazocina; mepirizol; cloridrato de tiaramida; esteroides tais como propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, proprionato de halbetasol, diacetato de diflorasone, fluocinonida, halcinonida, amcinonida, desoximetasona, triancinolona acetona, furoato de mometasona, proprionato de fluticasona, dipropionato de betametasona, triancinolona acetona, propionato de fluticasona, desonida, fluocinolona acetona, valerato de hidrocortisona,

prednicarbato, triancinolona acetonida, fluocinolona acetonida, hidrocortisona e outros conhecidos na literatura, predonisolona, dexametasona, fluocinolona acetonida, acetato de hidrocortisona, acetato de predonisolona, metilpredonisolona, acetato de dexametasona, betametasona, valerato de betametasona, flumetasona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, fluocinonida, corticosteroides tópicos, e pode ser um dos corticosteroides de potência mais baixa tais como hidrocortisona, hidrocortisona-21-monoésteres (por exemplo, hidrocortisona-21-acetato, hidrocortisona-21-butilato de, hidrocortisona-21-propionato, hidrocortisona-21-valerato, etc.), hidrocortisona-17,21-diésteres (por exemplo, hidrocortisona-17,21-diacetato, hidrocortisona-17-acetato-21-butilato, hidrocortisona-17,21-dibutilato, etc.), alclometasona, dexametasona, flumetasona, prednisolona, ou metilprednisolona, ou pode ser um corticosteroide potência mais alta tal como propionato de clobetasol, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, triancinolona-acetonida.

[0074] Exemplos de agentes analgésicos incluem, porém sem limitação, alfentanil, benzocaína, buprenorfina, butorfanol, butamben, capsaicina, clonidina, codeína, dibucaína, encefalina, fentanyl, hidrocodona, hidromorfona, indometacina, lidocaína, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nicomorfina, ópio, oxibuprocaína, oxycodona, oximorfona, pentazocina, pramoxina, proparacaína, propoxifeno, proximetaína, sufentanil, tetracaína e tramadol.

[0075] Exemplos de agentes anestésicos incluem, porém sem limitação, álcoois tais como fenol; benzil benzoato; calamina; cloroxilenol; diclonina; cetamina; mentol; pramoxina; resorcinol; troclocosan; drogas do tipo procaína tais como benzocaína, bupivacaína, cloroprocaína; cincocaína; cocaína; dexivacaína; diamocaína; dibucaína; etidocaína; hexilcaína; levobupivacaína; lidocaína; mepivacaína; oxetazaína; prilo-

caína; procaína; proparacaína; propoxicaína; pirrocaína; risocaína; rodocaína; ropivacaína; tetracaína; e derivados, tais como sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis incluindo 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, e tetracaína HCl.

[0076] Exemplos de agentes anti-hemorrágicos incluem, porém sem limitação, trombina, fitonadiona, sulfato de protamina, ácido aminocaproico, ácido tranexâmico, carbazocromo, sulfonato sódico de carboxocromo, rutina e hesperidina.

[0077] Um API pode estar presente em qualquer uma das composições usadas para formar uma mistura da presente invenção. Em certas modalidades, pelo menos uma composição usada para formar uma mistura compreende um API liberador de óxido nítrico (NO). Em algumas modalidades, pelo menos uma composição usada para formar uma mistura não contém um API, tal como, porém sem limitação, um API liberador de NO. Em algumas modalidades, uma composição usada para formar uma mistura pode compreender pelo menos um API, mas a composição não compreende um API liberador de NO. Em certas modalidades, uma mistura compreende uma composição hidrofílica e a composição hidrofílica não compreende um API liberador de NO.

[0078] Em certas modalidades, uma mistura da presente invenção pode compreender pelo menos um API, tal como, porém sem limitação, um princípio farmacêutico ativo liberador de óxido nítrico. Em algumas modalidades, uma mistura da presente invenção compreende um princípio farmacêutico ativo liberador de óxido nítrico em uma quantidade de cerca de 0.01% a cerca de 5% p/p de óxido nítrico ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como cerca de 0.1% a cerca de 3%, cerca de 0.1% a cerca de 1.5%, ou cerca de 1%

a cerca de 5% p/p de óxido nítrico.

[0079] "Princípio farmacêutico ativo liberador de óxido nítrico" e "API liberador de NO", conforme usados neste relatório, referem-se a um composto ou outra composição que fornece óxido nítrico para a pele de um indivíduo, mas não é óxido nítrico gasoso. Em algumas modalidades, o API liberador de NO inclui um composto liberador de óxido nítrico, doravante denominado "composto liberador de NO." Um composto liberador de NO inclui pelo menos um doador de NO, que é um grupo funcional que pode liberar óxido nítrico em certas condições. Em algumas modalidades, o pelo menos um doador de NO de um composto liberador de NO libera NO quando em contato com uma composição da presente invenção. Em certas modalidades, uma composição da presente invenção modula a quantidade de NO liberado a partir de um composto liberador de NO e/ou a taxa de NO liberado a partir de um composto liberador de NO. Em algumas modalidades, uma composição da presente invenção aumenta a quantidade de NO liberado a partir de um composto liberador de NO e/ou a taxa de NO liberado a partir de um composto liberador de NO.

[0080] Qualquer composto liberador de NO adequado pode ser usado. Em algumas modalidades, o composto liberador de NO inclui uma composto de molécula pequena que inclui um grupo doador de NO. "Composto de molécula pequena" conforme usado neste relatório é definido como um composto tendo um peso molecular inferior a 500 daltons, e inclui compostos de molécula pequena orgânicos e/ou inorgânicos. Em algumas modalidades, o composto liberador de NO inclui uma macromolécula que inclui um grupo doador de NO. Uma "macromolécula" é definida neste relatório como qualquer composto que tem um peso molecular de 500 daltons ou mais. Qualquer macromolécula adequada pode ser usada, incluindo polímeros reticulados ou não reticulados, dendrímeros, compostos metálicos, compostos organometáli-

cos, compostos inorgânicos, e outros andaimes macromoleculares. Em algumas modalidades, a macromolécula tem um diâmetro nominal variando de cerca de 0.1 nm a cerca de 100 µm e pode compreender a agregação de duas ou mais macromoléculas, com o que a estrutura macromolecular é ainda modificada com um grupo doador de NO.

[0081] Em algumas modalidades, o composto liberador de NO inclui um grupo funcional diazeniumdiolato como um grupo doador de NO. O grupo funcional diazeniumdiolato pode produzir óxido nítrico em certas condições, tal como ao ser exposto à água. Como um outro exemplo, em algumas modalidades, o composto liberador de NO inclui um grupo funcional nitrosotiol como o doador de NO. O doador de NO pode produzir óxido nítrico em certas condições, tal como ao ser exposto à luz. Exemplos de outros grupos doadores de NO incluem nitrosamina, hidroxil nitrosamina, hidroxil amina e hidroxíureia. Qualquer combinação adequada de doadores de NO e/ou compostos liberadores de NO também pode ser usada em uma segunda composição como já descrito neste relatório. Adicionalmente, o doador de NO pode ser incorporado na ou sobre a molécula pequena ou macromolécula através de interações covalentes e/ou não covalentes.

[0082] Uma macromolécula liberadora de NO pode estar na forma de uma partícula liberadora de NO, tal como aquelas descritas na Publicação do Pedido US N° 2009/0214618 e na Patente US N° 8,282,967, cujas descrições estão aqui incorporadas em sua integridade a título de referência. Outros exemplos não limitativos de compostos liberadores de NO incluem zeólitos liberadores de NO como aqueles descritos nas Publicações de Patente US N°s 2006/0269620 ou 2010/0331968; estruturas orgânicas metálicas (MOFs) liberadoras de NO como aquelas descritas nas Publicações de Pedido de Patente US N°s 2010/0239512 ou 2011/0052650; compostos multidoadores liberadores de NO como aqueles descritos na Publicação Internacional N°

WO/2013/029009; dendrímeros ou estruturas metálicas liberadores de NO como aqueles descritos na Publicação US N° 2009/0214618; revestimentos liberadores de óxido nítrico como aqueles descritos na Publicação US N° 2011/0086234; e compostos como aqueles descritos na Publicação US N° 2010/0098733. As descrições de cada uma das referências neste parágrafo estão aqui incorporadas em sua integridade a título de referência. Adicionalmente, macromoléculas liberadoras de NO podem ser fabricadas da maneira descrita na Publicação Internacional N° WO/2012/100174, cuja descrição aqui incorporada em sua integridade a título de referência.

[0083] Em algumas modalidades, uma mistura da presente invenção pode aumentar a quantidade de NO liberado a partir de a mistura em comparação com a quantidade de NO liberado a partir de pelo menos uma composição usada para formar a mistura durante o mesmo período de tempo. Por exemplo, quando uma mistura compreendendo uma composição hidrofílica e uma composição hidrofóbica tal como, porém sem limitação, uma pomada já descrita neste relatório, é formada, a quantidade de NO liberado a partir da mistura pode ser aumentada em comparação com a quantidade de NO liberado a partir da composição hidrofóbica isoladamente (i.e., na ausência da composição ou mistura hidrofílica). Em certas modalidades, uma mistura da presente invenção pode aumentar a quantidade de NO liberado em pelo menos cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, ou mais, ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, em comparação com a quantidade de NO liberado a partir de pelo menos uma composição usada para formar a mistura durante o mesmo período de tempo. Uma mistura da presente invenção pode liberar cerca de 1.5 a cerca de 100 vezes mais NO do que a quantidade de NO de pelo menos uma composição usada para formar a mistura durante o mesmo período de tempo, ou qualquer fai-

xa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, cerca de 2 a cerca de 10 vezes mais NO ou cerca de 5 a cerca de 50 vezes mais NO.

[0084] De acordo com algumas modalidades, uma mistura compreende meios para estabilizar e/ou manter o pH da mistura. Exemplo meios para estabilizar e/ou manter o pH da mistura incluem, porém sem limitação, tampões tais como aqueles descritos neste relatório. Em algumas modalidades, a mistura pode compreender um princípio farmacêutico ativo liberador de óxido nítrico em uma quantidade de cerca de 0.01% a cerca de 5% p/p de óxido nítrico e ter um pH de cerca de 4 a cerca de 9. Uma mistura da presente invenção pode ser cosmeticamente elegante e/ou antimicrobiana. Em algumas modalidades, uma mistura da presente invenção é autoemulsificante.

[0085] Em algumas modalidades, uma mistura da presente invenção pode compreender uma composição hidrofílica como já descrito neste relatório e uma composição hidrofóbica. A composição hidrofóbica pode ser um líquido, uma solução, uma pomada, entre outros. A composição hidrofóbica compreende pelo menos um componente hidrofóbico, tal como, porém sem limitação, uma base hidrofóbica. Exemplos de composições hidrofóbicas incluem aquelas descritas nos Pedidos Internacionais N^{os} PCT/US2010/046173 e PCT/US2013/028223, que estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência. Em algumas modalidades, a composição hidrofóbica é uma pomada.

[0086] Em certas modalidades, uma mistura da presente invenção pode compreender um polímero, tal como, porém sem limitação, uma celulose carregada ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma; um álcool poli-hídrico; uma base hidrofóbica; um API; e opcionalmente um composto anfifílico ou um agente emulsificante. Em algumas modalidades, o API pode compreender um composto liberador de NO. A

mistura pode compreender ainda um tampão, tal como, porém sem limitação, um tampão fosfato, e pode ser tamponada para atingir um pH de cerca de 4 a cerca de 9 ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes.

[0087] Pelo menos uma base hidrofóbica pode estar presente em uma mistura da presente invenção. Em algumas modalidades, uma base hidrofóbica pode estar presente em uma composição hidrofóbica que pode ser usada para formar uma mistura da presente invenção. "Base hidrofóbica" conforme usado neste relatório refere-se a uma gordura, cera, óleo natural e/ou sintético, e/ou similares. Qualquer base hidrofóbica pode ser usada em uma mistura da presente invenção. Em certas modalidades, uma mistura compreende duas ou mais bases hidrofóbicas, tal como, porém sem limitação, 2, 3, 4, 5, ou mais bases hidrofóbicas. Em certas modalidades, uma base hidrofóbica, além de ter propriedades hidrofóbicas, também pode ter propriedades hidrofílicas e pode ser portanto uma base anfifílica. Exemplos de bases hidrofóbicas incluem, porém sem limitação, hidrocarbonetos ramificados e não ramificados, ceras de hidrocarbonetos ramificados e não ramificados, vaselina, hidrocarboneto gel, parafina líquida, petrolato branco, petrolato, cera microcristalina, cera de andelila, cerca de carnaúba, lanolina (cera de lã), álcool de cera de lã, cera de esparto, cera de cortiça, cera de guaruma, cera de farelo de arroz, cera de cana-de-açúcar, cera de baga, cera de "ouricury", cera de soja, óleo de jojoba, graxa uropigiana, ceresina, ceras de parafina, microceras, óleos vegetais, óleos animais, cera de carnaúba, cera de abelha, manteiga de cacau, gordura solidificada, óleo mineral, óleo vegetal, óleo de abacate, óleo de borragem, óleo de canola, óleo de rícino, óleo de camomila, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de semente de colza, óleo de enotera, óleo de açafrão, óleo de girassol, óleo de soja, amêndoa doce, óleo de palma, óleo de palmiste, óleo de

semente de arctium lappa, óleo de gergelim, óleo de semente de borge officialis, óleo de brassica campestris oleifera, óleo de brevoortia, óleo de bubulum, óleo de cistus ladaniferus, óleo de elaeis guineensis, óleo de amêndoa, óleo de pinho, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de germen de trigo, óleo de semente de uva, óleo de cardo, lardo, sebo, oleína de palma, manteiga de "illipe", manteiga de carité, manteiga de cacau, manteiga de "kokum", manteiga com sal, lecitina, cera de lanolina japonesa, óleos vegetais parcialmente hidrogenados, polímeros hidrofóbicos, e qualquer combinação dos mesmos.

[0088] Em algumas modalidades, uma base hidrofóbica pode compreender um polímero hidrofóbico. Qualquer polímero hidrofóbico pode ser usado em uma mistura da presente invenção. Exemplos de polímeros hidrofóbicos incluem, porém sem limitação polímeros e/ou copolímeros de hidrocarboneto, poliuretanos aromáticos, borracha de silicone, polissiloxanos, policaprolactona, policarbonato, polivinil cloreto, polietileno, polietileno glicóis (6-4000), poli-L-lactídeo, poli-DL-glicolídeo, poliéter éter cetona (PEEK), poliamida, poli-imida e polivinil acetato. Em certas modalidades, uma base hidrofóbica pode ser uma base anfifílica, tal como, porém sem limitação, um polietileno glicol (6-4000). Em modalidades particulares da presente invenção, uma mistura da presente invenção compreende um ou mais polímeros e/ou copolímeros de hidrocarboneto. Em certas modalidades, uma mistura da presente invenção pode compreender um ou mais polímeros e/ou copolímeros de hidrocarboneto, tais como porém sem limitação, aqueles comercialmente disponíveis na Calumet Specialty Products Partners of Indianapolis, IN sob a marca comercial Versage[®] e/ou aqueles comercialmente disponíveis na Croda International Plc of East Yorkshire, United Kingdom sob o nome comercial Crodabase SQ.

[0089] Em algumas modalidades, uma mistura pode compreender pelo menos uma base hidrofóbica compreendendo um ou mais óleos

vegetais e/ou minerais. Qualquer óleo adequado pode ser usado nas misturas da presente invenção. Exemplos de óleos minerais incluem, porém sem limitação, óleo mineral leve, óleo mineral branco, óleos parafínicos, óleos naftênicos, óleos aromáticos, e qualquer combinação dos mesmos.

[0090] Uma ou mais bases hidrofóbicas podem estar presentes em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção. Uma ou mais bases hidrofóbicas podem estar presentes em uma composição hidrofóbica a uma concentração de cerca de 2% a cerca de 99% em peso da composição hidrofóbica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso, cerca de 35% a cerca de 99% em peso, cerca de 35% a cerca de 90% em peso, cerca de 25% a cerca de 50% em peso, cerca de 40% a cerca de 80% em peso, cerca de 65% a cerca de 95% em peso, cerca de 70% a cerca de 80% em peso, ou cerca de 50% a cerca de 70% em peso da composição hidrofóbica. Em certas modalidades, uma ou mais bases hidrofóbicas podem estar presentes em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura a uma concentração de cerca de 50% a cerca de 70% em peso da composição hidrofóbica.

[0091] "Composto anfifílico" conforme usado neste relatório refere-se a um composto compreendendo propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas. Um composto anfifílico pode compreender dois ou mais compostos, sendo que cada um deles pode proporcionar a propriedade hidrofílica e/ou a propriedade hidrofóbica. Em algumas modalidades, o composto anfifílico pode compreender um composto tendo propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas. Em modalidades particulares da presente invenção, um composto anfifílico pode absorver umidade sem absorver substancialmente umidade vaporosa. Um composto anfifílico pode ter um valor de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de 12 a 20 ou

qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, 15 a 20 ou 18 a 20. Em certas modalidades da presente invenção, um composto anfifílico pode ter um valor de HLB de 19.

[0092] Exemplos de compostos anfifílicos incluem, porém sem limitação, ésteres de ácidos graxos. Um ou mais ésteres de ácidos graxos podem estar presentes em uma mistura da presente invenção, tal como 2, 3, 4, ou mais ésteres de ácidos graxos. Exemplos de ésteres de ácidos graxos incluem, porém sem limitação, C₆-C₂₂ alquil e/ou alquenil ésteres de ácidos graxos tais como metil laurato, etil laurato, etil miristato, etil palmitato, etil linoleato, propil isobutilato, isopropil laurato, isopropil miristato, isopropil palmitato, oleil miristato, oleil estearato, e oleil oleato; éter-ésteres tais como ésteres de ácidos graxos de álcoois graxos etoxilados; ésteres de álcoois poli-hídricos tais como ésteres de monoácidos e diácidos graxos de etileno glicol, ésteres de monoácidos e diácidos graxos de dietileno glicol; monoésteres e/ou diésteres de ácidos graxos de polietileno glicol (6-2000) tais como PEG-6-laurato, PEG-6-estearato, PEG-8-dilaurato, PEG-8-diestearato, etc.; ésteres de ácidos graxos de polietileno glicol gliceril tais como PEG-20-gliceril laurato, PEG-20-gliceril estearato, e PEG-20-gliceril oleato; ésteres de monoácidos e diácidos graxos de propileno glicol; polipropileno glicol 2000 mono-oleato; polipropileno glicol 2000 monoestearato; propileno glicol monoestearato etoxilado; ésteres de monoácidos e diácidos graxos de gliceril; ésteres de ácidos graxos de poliglicerol tais como poligliceril-10 laurato, etc.; gliceril monoestearato etoxilado; 1,3-butileno glicol monoestearato; 1,3-butileno glicol diestearato; éster de ácido graxo de polioxietileno polioli; ésteres de ácidos graxos de sorbitan incluindo trioleato de sorbitan e monolaurato de sorbitan; ésteres de ácidos graxos de polietileno glicol sorbitan tais como PEG-6 sorbitan mono-oleato; ésteres de ácidos graxos de polioxietileno sorbitan incluindo polioxietileno (20) sorbitan monolaurato; ésteres de ácidos graxos de

sacarose tais como sacarose monopalmitato e sacarose monoestearato; ésteres de ceras tais como cera de abelha, epermacete, miristil miristato, estearil estearato e araquidil beenato; polietileno glicol alquil éteres tais como PEG-10 oleil éter ou PEG-9 cetil éter; polietileno glicol alquil fenóis tais como PEG-10-100 nonil fenol; copolímeros em blocos de polioxietileno-polioxipropileno tais como poloxâmero 188; esterol ésteres tais como ésteres de ácidos graxos de colesterol, e qualquer combinação dos mesmos.

[0093] Em certas modalidades, um éster de ácido graxo pode compreender um polietileno glicol (PEG) glicerídeo. A porção polietileno glicol de um PEG glicerídeo pode proporcionar a propriedade hidrofílica de um composto anfifílico e pode incluir, porém sem limitação, PEG 5-1000 ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, e qualquer combinação dos mesmos. A porção glicerídeo de um PEG glicerídeo pode proporcionar a propriedade hidrofóbica de um composto anfifílico e pode incluir, porém sem limitação, um óleo natural e/ou hidrogenado, tal como, porém sem limitação, óleo de rícino, óleo de rícino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, um óleo vegetal (por exemplo, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de palmiste, óleo de caroço de damasco, óleo de amêndoa, etc.), e qualquer combinação dos mesmos. Exemplos de polietileno glicol (PEG) glicerídeos incluem, porém sem limitação, PEG-20 óleo de rícino, PEG-20 óleo de rícino hidrogenado, PEG-20 glicerídeos de milho, PEG-20 glicerídeos de amêndoa; PEG-23 trioleato, PEG-40 óleo de palmiste, PEG-8 glicerídeos caprílico/cáprico, PEG-6 glicerídeos caprílico/cáprico, lauroil macrogol-32 glicerídeo, estearoil macrogol glicerídeo, tocoferil PEG-1000 succinato, e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um éster de ácido graxo pode compreender um PEG 5-30 (i.e., PEG 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) e um glicerídeo caprílico/cáprico. Em modalidades particulares, uma mistura po-

de compreender um PEG-5-glicerídeo caprílico/cáprico, um PEG-6-glicerídeo caprílico/cáprico, um PEG-7-glicerídeo caprílico/cáprico, e/ou um PEG-8-glicerídeo caprílico/cáprico. Em certas modalidades, uma mistura pode compreender um ou mais ésteres de ácidos graxos tais como, porém sem limitação, aqueles comercialmente disponíveis na Sasol of Hamburg, Alemanha, sob a marca comercial SOFTIGEN[®].

[0094] Um composto anfifílico pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 1% a cerca de 30% em peso da composição hidrofóbica ou qualquer faixa e/ou valor individual dentre destes, tal como, porém sem limitação, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso, cerca de 1% a cerca de 10% em peso, cerca de 1% a cerca de 5% em peso, ou cerca de 5% a cerca de 15% em peso da composição hidrofóbica. Em certas modalidades, um composto anfifílico está presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 10% em peso da composição hidrofóbica.

[0095] Uma mistura da presente invenção pode compreender ainda um ou mais excipientes. Em algumas modalidades, um ou mais excipientes podem estar presentes em uma composição hidrofóbica que pode ser usada para formar uma mistura da presente invenção. Excipientes para uso em composições farmacêuticas são bastante conhecidos na literatura e exemplos podem ser encontrados em Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, R.C. et al., APhA Publications; 5th ed., 2005). Classes de excipientes podem incluir, porém sem limitação, um emoliente, um umectante, um cossolvente, um modificador de pH, um agente repelente de água, um agente antiespumante, um tensoativo, um solubilizante, um agente emulsificante, um agente umectante, um melhorador de penetração, um antioxidante, e/ou um solvente. Os excipientes podem estar presentes em uma mistura da

presente invenção em qualquer concentração adequada. Em algumas modalidades, um excipiente pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 1% a cerca de 20% em peso da composição hidrofóbica ou qualquer faixa e/ou valor individual entre os mesmos, tal como, porém sem limitação, de cerca de 1% a cerca de 15% em peso, cerca de 1% a cerca de 10% em peso, ou cerca de 5% a cerca de 10% em peso da composição hidrofóbica.

[0096] Em algumas modalidades, uma mistura pode compreender ainda um cossolvente. Um cossolvente pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 1% a cerca de 30% em peso da composição hidrofóbica ou qualquer faixa e/ou valor individual entre os mesmos, tal como, porém sem limitação, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso, cerca de 5% a cerca de 25% em peso, ou cerca de 5% a cerca de 15% em peso da composição hidrofóbica. Em certas modalidades da presente invenção, um cossolvente pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 10% a cerca de 15% em peso da composição hidrofóbica.

[0097] Exemplos de cossolventes incluem, porém sem limitação, um éster de ácido graxo, propileno glicol, glicerol, polietileno glicol, um silicone tal como ciclometicona, e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um cossolvente pode compreender um óleo neutro. Em certas modalidades, um cossolvente compreende um éster de ácido graxo caprílico e/ou cáprico, tal como um triglicerídeo caprílico e/ou cáprico. Exemplos de cossolventes incluem, porém sem limitação, aqueles comercialmente disponíveis na Sasol of Hamburg, Alemanha, sob o nome comercial MIGLYOL[®].

[0098] Uma mistura pode compreender um umectante. Qualquer

umectante ou combinação de umectantes adequados pode ser usada. Um umectante pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 1% a cerca de 25% em peso da composição hidrofóbica ou qualquer faixa e/ou valor individual entre os mesmos, tal como, porém sem limitação, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso, cerca de 5% a cerca de 10% em peso, ou cerca de 5% a cerca de 15% em peso da composição hidrofóbica. Em certas modalidades, a umectante pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 10% a cerca de 15% em peso da composição hidrofóbica.

[0099] Exemplos de umectantes incluem, porém sem limitação, álcoois poli-hídricos, tais como dietileno glicol monoetil éter e metoxipolietilenoglicol; gliceróis tais como propileno glicol, glicerol, isopropanol, etanol, etileno glicol, polietileno glicol, etoxidiglicol ou misturas dos mesmos; polióis de açúcar, tais como sorbitol, xilitol e maltitol; polióis tais como polidextroses; dimetil isosorbida; quillaia; ureia; e qualquer combinação dos mesmos. Em modalidades particulares da presente invenção, um umectante compreende um alquilenoglicol, tal como hexileno glicol, butileno glicol, pentileno glicol, e qualquer combinação dos mesmos.

[00100] Uma mistura pode compreender um agente emulsificante. Qualquer agente emulsificante ou combinação de agentes emulsificantes adequados pode ser usada. Um agente emulsificante pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 2% a cerca de 97% em peso da composição hidrofóbica ou qualquer faixa e/ou valor individual entre os mesmos, tal como, porém sem limitação, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso, cerca de 5% a cerca de 15% em peso, cerca de 10% a cerca de 30%, em peso, cerca de 25% a

cerca de 99% em peso, ou cerca de 25% a cerca de 70% em peso da composição hidrofóbica. Em certas modalidades, um agente emulsificante pode estar presente em uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção a uma concentração de cerca de 10% a cerca de 50% em peso da composição hidrofóbica.

[00101] Exemplos de agentes emulsificantes incluem, porém sem limitação, fosfatidil colinas; lecitinas; tensoativos tais como compostos polietoxilados incluem tween 80 polissorbato 20, 21, 40, 60, 61, 65, 81, 85, 120 e outros adutos com polioxietileno de sorbitan ésteres, ácidos graxos, álcoois graxos, lanolina, álcoois de lanolina (óleo de rícino (natural ou hidrogenado), ou alquilbenzenos; álcoois graxos tais como cetil álcool, estearil álcool, beenil álcool, miristil álcool, e cetoestearil álcool; ésteres de ácidos graxos tais como comercialmente disponíveis na Sasol of Hamburg, Alemanha, sob a marca comercial MIGLYOL[®]; e qualquer combinação dos mesmos.

[00102] De acordo com algumas modalidades, uma composição hidrofóbica usada para formar uma mistura da presente invenção pode compreender pelo menos uma base hidrofóbica em uma quantidade de cerca de 55% a cerca de 99% em peso da composição hidrofóbica e um API, tal como, porém sem limitação, um API liberador de óxido nítrico. Em certas modalidades, a pelo menos uma base hidrofóbica pode estar presente na composição hidrofóbica em uma quantidade de cerca de 70% a cerca de 80% em peso da composição hidrofóbica. Em algumas modalidades, uma base anfifílica pode estar presente na composição hidrofóbica em uma quantidade de cerca de 15% a cerca de 45% em peso da composição hidrofóbica. A composição hidrofóbica pode opcionalmente compreender um cossolvente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 30% em peso da composição hidrofóbica, um umectante em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 10% em peso da composição hidrofóbica, um agente emulsificante em

uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 25% em peso da composição hidrofóbica, e/ou um composto anfifílico em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da composição hidrofóbica.

[00103] Em algumas modalidades, uma mistura da presente invenção pode compreender uma composição hidrofílica, que pode compreender água, um polímero tal como, porém sem limitação, uma celulose carregada ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um álcool poli-hídrico, em uma mistura com uma composição hidrofóbica, que pode compreender pelo menos uma base hidrofóbica. A composição hidrofílica pode ser tamponada e/ou pode estar na forma de um hidrogel. A composição hidrofóbica pode estar na forma de uma pomada. Em algumas modalidades, a uma mistura da presente invenção pode compreender um hidrogel tamponado em mistura com uma composição hidrofóbica compreendendo pelo menos uma base hidrofóbica e um API. O API pode compreender um API liberador de NO. A composição hidrofóbica pode compreender ainda um ou mais de um composto anfifílico, um co-solvente, um umectante, e qualquer combinação dos mesmos. Em certas modalidades, a mistura pode ser formada por misturação. Em algumas modalidades, a mistura é autoemulsificante. A mistura pode compreender uma única fase.

[00104] De acordo com as modalidades da presente invenção, um kit pode ser oferecido. Em algumas modalidades, o kit pode compreender uma primeira composição e uma segunda composição. A primeira composição pode compreender uma composição hidrofílica. A segunda composição pode compreender um API, tal como, porém sem limitação, um API liberador de NO. Em algumas modalidades, a segunda composição pode compreender pelo menos uma base hidrofóbica. Em modalidades particulares, a segunda composição compreende uma pomada como aquela já descrita neste relatório e/ou como aquelas descritas nos Pedidos Internacionais N^{os} PCT/US2010/046173

e PCT/US2013/028223, que estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência.

[00105] Em algumas modalidades, um kit pode compreender uma primeira composição e uma segunda composição que são armazenadas separadamente. Em algumas modalidades, um kit da presente invenção pode compreender meios para formar uma mistura com a primeira composição e a segunda composição, tal como, porém sem limitação, por misturação, combinação, e contato das composições, entre outros, antes de sua aplicação a um indivíduo. Um kit pode ser configurado de forma a misturar as duas composições ao serem dispensadas e/ou para aplicação a um indivíduo. Em algumas modalidades, um kit pode ser configurado para oferecer uma mistura com desempenho e/ou atividade aumentados do API em comparação com desempenho e/ou atividade aumentados do API na ausência de uma ou mais composições na mistura.

[00106] Em uso, uma mistura pode ser formada com uma primeira composição e uma segunda composição e então aplicada à pele de um indivíduo, e, em algumas modalidades, inclusive à mucosa. Por exemplo, a mistura pode ser administrada topicamente à mão, dedo, pé, dedo do pé, braço, perna, tronco, ânus, órgãos genitais, rosto, uma membrana mucosa (inclusive uma cavidade do corpo), unha etc. de um indivíduo. Em outras modalidades, pelo menos uma composição no kit pode ser aplicado à pele de um indivíduo e em seguida pelo menos uma composição diferente no kit pode ser aplicada à mesma pele do indivíduo.

[00107] Em algumas modalidades, a mistura compreende uma primeira composição compreendendo uma composição hidrofílica e uma segunda composição compreendendo uma composição hidrofóbica. A proporção da composição hidrofílica para a composição hidrofóbica pode ser de cerca de 5:1 ou menos, em outras modalidades, cerca de

4:1 ou menos, cerca de 3:1 ou menos, cerca de 2:1 ou menos ou cerca de 1:1. Em certas modalidades, a proporção é de cerca de 3:1. Em outras modalidades, a proporção é de cerca de 1:1. A mistura pode ser aplicada a um indivíduo em tal proporção. Em certas modalidades, um kit da presente invenção compreende meios para dispensar e/ou distribuir as primeira e segunda composições nas quantidades apropriadas para atingir a proporção desejada. Em algumas modalidades, a proporção da primeira composição e da segunda composição na mistura pode ser ajustada e/ou modificada para atingir um padrão de liberação de API desejado.

[00108] Com a apresentação de uma composição hidrofílica e uma composição hidrofóbica que são misturadas ao serem aplicadas à pele de um indivíduo é possível obter uma vida de prateleira de um kit da presente invenção mais longa que aquela obtida se as composições estivessem armazenadas e/ou misturadas um com a outra no kit. Por exemplo, a formulação e carga de um API em uma composição hidrofóbica podem proporcionar um produto estável com uma vida de prateleira longa. Assim sendo, por exemplo, o pH e/ou o teor de água da composição hidrofóbica pode ser ajustado para reduzir ou minimizar a liberação do API, tal como um API ativado com água, para proporcionar uma composição que é estável à temperatura ambiente. A composição hidrofílica pode ser então combinada com a composição hidrofóbica para ajustar o pH combinado e/ou fornecer água para ativar o API. A composição hidrofóbica pode ser combinada com a composição hidrofílica em diferentes proporções para proporcionar a liberação, o pH e/ou a dose desejados na mistura. Tal abordagem pode permitir que seja utilizado um processo de produção simples para a produção de uma composição hidrofóbica mais complexa e cara e então produtos particulares definidos pela composição e/ou pela quantidade da composição hidrofílica com a qual a composição hidrofóbica é mistu-

rada.

[00109] Conforme usado neste relatório, o termo "vida de prateleira" refere-se à duração de tempo que um produto (por exemplo, uma composição e/ou kit da presente invenção) mantém a capacidade de liberar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um API, tal como, porém sem limitação, óxido nítrico, em uma embalagem ainda não aberta guardada nas condições de armazenamento recomendadas. A vida de prateleira pode, por exemplo, ser evidenciada data de "uso até" ou "melhor se usado até" para o produto, a data de expiração do produto estipulada pelo fabricante e/ou as características reais do produto depois do período de tempo especificado. Por conseguinte, o termo "vida de prateleira" conforme usado neste relatório deve ser interpretado como incluindo tanto a vida de prateleira "efetiva" do produto quanto a vida de prateleira "prevista" do produto, a menos que especificado em contrário. Como será reconhecido pelo especialista na técnica, a taxa de liberação de óxido nítrico em uma composição nas condições de embalada e/ou guardada pode ser diferente (i.e., mais rápido ou mais devagar) da taxa de liberação de óxido nítrico quando a composição está em uso (por exemplo, quando a composição compreendendo o API liberador de NO está em mistura com uma outra composição). Em certas modalidades, a taxa de liberação de óxido nítrico a partir de uma composição da presente invenção pode ser mais rápida quando a composição está em uso em comparação com a taxa de liberação de óxido nítrico quando uma composição compreendendo o API foi embalada e/ou guardada.

[00110] Em algumas modalidades, a vida de prateleira do produto é o tempo que o produto mantém a capacidade de liberar pelo menos 50% da quantidade inicial de óxido nítrico que o produto pode liberar quando embalado. Em outras modalidades, a vida de prateleira do produto é o tempo que o produto mantém a capacidade de liberar pelo

menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou pelo menos 98% da quantidade inicial de óxido nítrico que o produto pode liberar quando embalado. Em algumas modalidades, a vida de prateleira do produto é o tempo que o produto mantém a capacidade de liberar uma quantidade terapêuticamente eficaz de óxido nítrico durante um período de tempo desejado. Em algumas modalidades, as condições de armazenamento recomendadas são temperatura ambiente. Em algumas modalidades, as condições de armazenamento recomendadas são condições de armazenamento sob refrigeração. Em modalidades particulares, as condições de armazenamento sob refrigeração variam entre 1°C– 12 °C, ou qualquer faixa e/ou valor individual entre os mesmos.

[00111] Outras modalidades podem oferecer composições embaladas da presente invenção que têm uma vida útil de pelo menos cerca de 7 dias depois de aberta a embalagem. Em outras modalidades, a vida útil é de pelo menos cerca de 30 dias, pelo menos cerca de 60 dias ou pelo menos cerca de 90 dias. Em ainda outras modalidades, as composições embaladas têm uma vida útil de pelo menos cerca de 60 dias a pelo menos cerca de 730 dias. Conforme usado neste relatório, o termo "vida útil" refere-se à duração de tempo que o produto mantém a capacidade de liberar uma quantidade terapêuticamente eficaz de óxido nítrico a partir de uma embalagem aberta quando aplicada como recomendado e quando armazenada nas condições de armazenamento recomendadas. A vida útil pode, por exemplo, ser evidenciada pelo tempo recomendado pelo fabricante para descartar o produto depois de aberto ou medidas das características do produto depois de aberto.

[00112] Por conseguinte, o termo "vida útil" conforme usado neste relatório deve ser interpretado como incluindo tanto a vida útil "efetiva" do produto quanto a vida útil "prevista" do produto, a menos que espe-

cificado em contrário. Em algumas modalidades, a vida útil do produto é o tempo que o produto mantém a capacidade de liberar pelo menos 50% da quantidade inicial de óxido nítrico que o produto pode liberar quando a embalagem é aberta. Em outras modalidades, a vida útil do produto é o tempo que o produto mantém a capacidade de liberar pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou pelo menos 98% da quantidade inicial de óxido nítrico que o produto pode liberar quando a embalagem é aberta. Em algumas modalidades, as condições de armazenamento recomendadas depois de aberto são temperatura ambiente. Em modalidades particulares, as condições de armazenamento recomendadas depois de aberto são condições refrigeradas.

[00113] Como será apreciado pelos especialistas na técnica à luz da presente descrição, uma composição hidrofílica, tal como aquelas descritas nesta invenção, pode proporcionar meios para ajustar o pH da composição farmacêutica assim como meios para ativar um API de uma composição farmacêutica. Em algumas modalidades, um hidrogel, tal como aqueles descritos nesta invenção, pode proporcionar meios para manter e/ou estabilizar o pH de uma composição hidrofóbica quando usada para formar uma mistura com o hidrogel. Os meios para manter e/ou estabilizar o pH de uma mistura podem ser configurados de forma a atividade e/ou iniciar a liberação de um API. Em modalidades particulares, um hidrogel da presente invenção pode proporcionar meios para manter e/ou estabilizar o pH de uma mistura compreendendo uma macromolécula de polissiloxano cocondensada e modificada diazeniumdiolato. Em algumas modalidades, o pH pode ser mantido e/ou estabilizado dentro de uma faixa de pH de cerca de 5 a cerca de 8. Em outras modalidades, um hidrogel da presente invenção pode proporcionar meios para liberar óxido nítrico a partir de uma composição farmacêutica compreendendo uma macromolécula de po-

lissiloxano cocondensada e modificada diazeniumdiolato.

[00114] De acordo com algumas modalidades, um método da presente invenção compreende administrar uma composição da presente invenção à pele de um indivíduo, inclusive mucosa. Por exemplo, a composição pode ser administrada a uma ou mais regiões escolhidas dentre mão, dedo, pé, dedo do pé, braço, perna, tronco, ânus, órgãos genitais, rosto, uma membrana mucosa (inclusive uma cavidade do corpo), unha etc. de um indivíduo. Em certas modalidades, a composição pode ser topicamente administrada. Em algumas modalidades, uma composição hidrofílica da presente invenção pode ser topicamente administrada à pele de um indivíduo. Em certas modalidades, uma mistura compreendendo uma composição hidrofóbica e uma composição hidrofílica pode ser topicamente administrada à pele de um indivíduo. A mistura pode compreender pelo menos um API, tal como, porém sem limitação, um API liberador de NO.

[00115] Um método da presente invenção pode compreender formar uma mistura antes e/ou durante a etapa de administração. Uma mistura pode ser preparada por misturação, blendagem, contato, aplicação a uma mesma área ou região, emulsificação, entre outros, de uma composição hidrofílica tal como, porém sem limitação, um hidrogel, e um componente hidrofóbico tal como, porém sem limitação uma pomada.

[00116] Em algumas modalidades, um método da presente invenção compreende distribuir uma quantidade terapeuticamente eficaz de óxido nítrico para a pele de um indivíduo. Conforme usado neste relatório, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um API, tal como, porém sem limitação, óxido nítrico, que produz uma resposta terapeuticamente útil em um indivíduo. Os especialistas na técnica vão apreciar que os efeitos terapêuticos não precisam ser completos ou curativos, contanto que algum benefício

seja proporcionado ao indivíduo.

[00117] A presente invenção é útil tanto em aplicações veterinárias quanto humanas. Indivíduos adequados para serem tratados com uma modalidade do método da invenção incluem, porém sem limitação, aves e mamíferos. Os mamíferos da presente invenção incluem, porém sem limitação, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores (por exemplo ratos e camundongos), lagomorfos, primata (por exemplo, símios e humanos), primatas não humanos (por exemplo, macacos, babuínos, chimpanzês, gorilas), entre outros, e mamíferos *in utero*. Qualquer indivíduo mamífero precisando ser tratado de acordo com a presente invenção é adequado. Indivíduos humanos de ambos os sexos e em qualquer estágio de desenvolvimento (i.e., neonato, bebê, criança, adolescente, adulto) podem ser tratados de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades da presente invenção, o indivíduo é um mamífero e em certas modalidades o indivíduo é um ser humano. Indivíduos humanos incluem homens e mulheres de todas as idades incluindo indivíduos na fase fetal, neonatal, infantil, juvenil, adolescente, adulta, e geriátrica assim como mulheres grávidas. Em modalidades particulares da presente invenção, o indivíduo é um ser humano adolescente e/ou adulto.

[00118] Aves ilustrativas de acordo com a presente invenção incluem galinhas, patos, perus, gansos, codornas, pavões, ratitas (por exemplo, avestruz), e pássaros domésticos (por exemplo, papagaios e canários), e pássaros *in ovo*.

[00119] Os métodos da presente invenção também podem ser realizados em indivíduos animais, particularmente indivíduos mamíferos tais como camundongos, ratos, cachorros, gatos, gado e cavalos com fins veterinários, e/ou com fins de rastreamento de drogas e desenvolvimento de drogas.

[00120] Em modalidades particulares da presente invenção, o indi-

víduo tem "necessidade de" um método da presente invenção, por exemplo, o indivíduo fora diagnosticado, corre o risco de ter, e/ou acredita-se que tenha uma doença ou distúrbio que pode ser tratado usando um método da presente invenção. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença de pele, tal como, porém sem limitação, acne, dermatite atópica, e/ou psoríase. Em outras modalidades, o indivíduo tem uma ferida, tal como, porém sem limitação, uma escara de decúbito, uma queimadura, uma úlcera de perna crônica de origem venosa, e/ou uma úlcera do pé diabético. Em algumas modalidades da presente invenção, o indivíduo tem uma condição ou doença inflamatória de pele. Em algumas modalidades da presente invenção, o indivíduo tem uma infecção, tal como uma infecção viral, bacteriana ou fúngica e, em modalidades particulares, uma infecção com um sintoma cutâneo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma condição cosmética, tal como uma cicatriz, pé de galinha, etc. Em ainda outras modalidades, o indivíduo tem um câncer de pele.

[00121] "Tratar", "tratando" ou "tratamento de" (e variações gramaticais dos mesmos) conforme usado neste relatório referem-se a qualquer tipo de tratamento que transmita um benefício para um indivíduo e pode significar que a severidade da condição do indivíduo é reduzida, beneficiada e/ou melhorada pelo menos parcialmente e/ou que algum alívio, abrandamento ou diminuição em pelo menos um sintoma clínico é obtido e/ou que ocorre um retardamento na evolução da doença ou distúrbio. Em modalidades particulares, a severidade de uma doença de pele pode ser reduzida em um indivíduo em comparação com a severidade da doença de pele na ausência de um método da presente invenção. Em outras modalidades, um método da presente invenção pode melhorar a cicatrização de uma ferida e/ou prevenir infecção da mesma.

[00122] Uma composição da presente invenção pode ser aplicada

topicamente a qualquer parte da pele de um indivíduo. No entanto, em algumas modalidades, o rosto do indivíduo é tratado por um método descrito nesta invenção. Além disso, em algumas modalidades, o tronco do indivíduo é tratado por um método descrito nesta invenção. Em certas modalidades, uma composição da presente invenção é aplicada a uma ferida presente em um indivíduo.

[00123] De acordo com algumas modalidades, um método para aumentar a liberação de óxido nítrico a partir de uma composição hidrofóbica contendo uma macromolécula modificada com diazeniumdiolato pode ser oferecido. O método pode compreender formar uma mistura; e aplicar a mistura à pele de um indivíduo. A mistura pode compreender pelo menos uma composição hidrofílica e pelo menos uma composição hidrofóbica compreendendo uma macromolécula modificada com diazeniumdiolato. Em algumas modalidades, a composição hidrofílica pode ter um pH de cerca de 4 a cerca de 6. A etapa de formação ou a etapa de misturação pode ser realizada sobre a pele do indivíduo ou pode ser realizada antes da aplicação da mistura à pele do indivíduo.

[00124] Um método da presente invenção pode aumentar a quantidade de óxido nítrico liberado em pelo menos cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, ou mais, ou qualquer faixa e/ou valor individual entre os mesmos em comparação com a quantidade de NO liberado na ausência de um método da presente invenção durante o mesmo período de tempo. Um método da presente invenção pode proporcionar uma liberação de NO que é aumentada em cerca de 1.5 a cerca de 100 vezes em relação à quantidade de NO liberado na ausência de um método da presente invenção durante o mesmo período de tempo ou qualquer faixa e/ou valor individual entre os mesmos, tal como, porém sem limitação em cerca de 2 a cerca de 10 vezes ou em cerca de 5 a cerca de

50 vezes.

[00125] Em outras modalidades, um método para fornecer uma composição antimicrobiana tópica pode ser oferecido. O método pode compreender forming uma mistura; e aplicar a mistura à pele de um indivíduo. A mistura pode compreender pelo menos uma composição hidrofílica e pelo menos uma composição hidrofóbica compreendendo uma macromolécula modificada com diazeniumdiolato. Em algumas modalidades, a composição hidrofílica pode ter um pH de cerca de 4 a cerca de 6. A etapa de formação ou a etapa de misturação pode ser realizada sobre a pele do indivíduo ou pode ser realizada antes da aplicação da mistura à pele do indivíduo. Um método da presente invenção pode inibir o crescimento de um patógeno, tal como em cerca de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90, 100%, 150%, 200%, ou mais em comparação com o crescimento de um patógeno na ausência um método da presente invenção.

[00126] Um método para aumentar a taxa de cicatrização de uma ferida também pode ser oferecido. O método pode compreender aplicar topicamente uma mistura da presente invenção a uma ferida. A mistura pode compreender pelo menos uma composição hidrofílica e pelo menos uma composição hidrofóbica compreendendo uma macromolécula modificada com diazeniumdiolato. Em algumas modalidades, a composição hidrofílica pode ter um pH de cerca de 4 a cerca de 6. A mistura pode ser antimicrobiana e/ou pode ser configurada para tamponar a ferida até um pH abaixo de 7. Em algumas modalidades, um método da presente invenção pode aumentar a taxa de cicatrização de uma ferida em pelo menos cerca de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90, 100%, 150%, 200%, ou more em comparação com a taxa de cicatrização de uma ferida similar na ausência de um método da presente invenção. Em algumas modalidades, um método da presente invenção pode aumentar a disponibilidade

de de oxigênio no tecido e/ou reduzir a histotoxicidade de um produto final bacteriano.

[00127] Uma composição, kit, e/ou método da presente invenção pode minimizar e/ou prevenir a degradação de pelo menos um API tal como, porém sem limitação, um API liberador de NO. Em algumas modalidades, uma composição da presente invenção pode ser configurada de forma a proporcionar uma taxa e/ou padrão repetitivo de liberação de NO para uma variedade de sítios terapêuticos com teores de umidade diferentes. Em certas modalidades, uma composição da presente invenção pode ser configurada de forma a proporcionar uma taxa de liberação de NO que é independente do teor de umidade presente em um sítio terapêutico.

[00128] A presente invenção é explicada mais detalhadamente nos exemplos não limitativos a seguir.

Exemplos

Exemplo 1

[00129] Um teste *in vitro* comparando a liberação de óxido nítrico a partir de uma pomada em combinação com diferentes fases hidrofílicas foi efetuado. A pomada foi combinada seja com nitrogênio líquido (i.e., na fase líquida), água em uma proporção de 1:2 (pomada:água) ou um hidrogel em uma proporção de 1:1. A formulação para a pomada e para o hidrogel estão apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Formulação de pomada e de hidrogel.

Pomada	%	Hidrogel	%
Crodabase SQ, Óleo mineral / Polietileno	55,5	Glicerol anidro	10,0
Óleo mineral leve	13,5	Trietanolamina	1,2
Miglyol 812 Triglicerídeo caprílico/cáprico	12,0	Carbopol® 974P , Carbômero Homopolímero Tipo A	0,6
Softigen 767 PEG-6-Glicerídeos caprílico/cáprico	10,0	Água desionizada	88,2

Pomada	%	Hidrogel	%
Hexileno glicol	8,0		
Nitricil™ NVN1	1,0		
Total	100	Total	100

[00130] O teste *in vitro* da liberação de óxido nítrico mostrou uma diferença significativa antes e depois da adição da fase hidrofílica mesmo em gás carreador com teor de umidade máximo. A capacidade da fase hidrofílica para promover a liberação de óxido nítrico a partir da fase hidrofóbica, especialmente a uma carga baixa de Nitricil™ NVN1, é significativamente maior que a água isoladamente. Embora sem querermos nos ater a qualquer teoria particular, os resultados sugerem que a eficiência para proporcionar acesso de prótons à substância medicamentosa na fase hidrofóbica aumentar acentuadamente com os excipientes com capacidade emoliente e solubilizante (Tabela 2).

Tabela 2: Liberação de óxido nítrico a partir de uma pomada de Nitricil™ NVN1 a 1% em combinação com diferentes fases hidrofílicas.

Parâmetro	N ₂ líquido	Água	Hidrogel
Peso da amostra de pomada (mg)	52,0	44,2	46,2
Cmax (ppb)	307,0	2.600,0	13.700,0
Tmax (min)	6,7	30,0	1,1
Liberação de óxido nítrico total na primeira hora (PPB)	976.055,0	4.385.884,0	14.926,266,0
Total Liberação de óxido nítrico na primeira hora por peso da amostra (PPB /mg)	18.770,0	99.228,0	323.079,4

[00131] Os resultados demonstram que o hidrogel funciona bem para promover a liberação de óxido nítrico a partir da pomada hidrofóbica com carga mais baixa de Nitricil™ NVN1. No entanto, quando a potência para o produto medicamentoso aumenta, a cinética de liberação não acompanha a capacidade de carga (i.e., a liberação de óxido nítrico não aumenta proporcionalmente com a percentagem da substância

medicamentosa). A liberação lenta fica mais significativa com a carga da substância medicamentosa superior a 10% em peso. Embora sem querermos nos ater a qualquer teoria particular, acredita-se que o pH da formulação final é alto demais para que o produto medicamentoso de carga mais alta seja liberado de forma eficaz.

Exemplo 2

[00132] Foi descoberto pelos presentes inventores que para manter uma liberação controlada de óxido nítrico a partir do produto medicamentoso com diferentes cargas, a concentração do reagente-chave, próton, precisa ser mantida. Isto significa que o pH final de uma composição compreendendo uma fase hidrofílica (por exemplo, um hidrogel) e uma fase hidrofóbica (por exemplo, uma pomada) precisa ficar dentro de uma faixa específica em todas as potências. Para que isto seja obtido, a fase hidrofílica da composição pode ser desenhada de forma a ter uma capacidade tampão maior que a da fase hidrofóbica à potência mais alta do produto medicamentoso alvo.

[00133] Para que se tenha tanto uma capacidade tampão grande quanto uma gama desejada da formulação final a um pH 5-8, ácido fosfórico monobásico foi selecionado como um tampão para o hidrogel. Para o íon de $[H_2PO_4^-]$, o pKa é 7.2. De acordo com a equação de Henderson–Hasselbalch (**Equação 1**), o pH da solução a uma concentração igual do ácido e da base ficará na mesma condição neutra ideal que o produto medicamentoso, (pH = 7.2), dando ao mesmo uma capacidade tampão grande.

[00134] **Equação 1** Equação de Henderson-Hasselbalch.

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

[00135] Foi preparado um hidrogel com 400 mmoles de ácido fosfórico monobásico (i.e., hidrogel tamponado com fosfato) e tendo um valor de pH de 4.8(+/-0.1) (**Tabela 3**). O hidrogel foi então misturado com uma pomada de Nitricil™ NVN4 tendo uma carga de óxido nítrico

de 0,9% em peso para determinar os resultados da liberação de óxido nítrico. A **Tabela 3** apresenta as formulações para a pomada e para o hidrogel.

Tabela 3: Formulações de pomada e de hidrogel.

Pomada	%	Hidrogel tamponado com fosfato	%
Crodabase SQ, Óleo mineral / Polietileno	55,9	Água, desionizada	71,8
Óleo mineral leve	4,7	Fosfato de potássio mono-básico	5,2
Miglyol 812 Triglicerídeo caprílico/cáprico	11,9	Hexileno glicol	19
Softigen 767 PEG-6-Glicerídeos caprílico / cáprico	9,9	Hidroxietil celulose etoxilada, quaternizada	3
Hexileno glicol	7,9		
Nitricil™ NVN4	9,7		
Total	100	Total	100

[00136] Quando o hidrogel tamponado com fosfato foi misturado com a pomada, o pH aumentou, mas em um grau muito mais baixo em comparação com a formulação de hidrogel sem fosfato descrita no Exemplo 1. A **Tabela 4** apresenta os resultados da liberação de óxido nítrico *in vitro* de uma combinação de pomada/hidrogel tamponado com fosfato com três cargas diferentes de NO. A combinação de pomada/hidrogel tamponado com fosfato é comparada com duas combinações distintas da pomada com uma de duas formulações de hidrogel não tamponado a diferentes valores de pH. As formulações de hidrogel não tamponado têm a composição mostrada na **Tabela 1** e um pH de 4 e 6, respectivamente. Os resultados mostram nitidamente que o hidrogel tamponado com fosfato pode estabilizar o pH da formulação final na faixa desejada. E promover níveis altos de liberação de óxido nítrico em todas as três cargas.

Tabela 4: Dados da liberação de óxido nítrico e do pH *in vitro* para misturas de pomada de Nitricil™ NVN4.

Pomada	Fase hidrofílica	C _{max} pmol/mg	NO cumula- tivo nmol/mg	pH
3,2% Nitricil™ NVN4 (0,3% NO)	Hidrogel tampona- do com fosfato pH 4,8 (Phogel48)	30	54	6,1
	Não tamponado pH 4 (AH-002)	13	39	6,1
	Não tamponado pH 6 (AH-001)	9,8	16	9,1
9,7% Nitricil™ NVN4 (0,9% NO)	Hidrogel tampona- do com fosfato pH 4,8 (Phogel48)	30	108	6,9
	Não tamponado pH 4 (AH-002)	6,6	48	9,0
	Não tamponado pH 6 (AH-001)	2,6	23,2	9,9
19,4% Nitricil™ NVN4 (1,8% NO)	Hidrogel tampona- do com fosfato pH 4,8 (Phogel48)	13	114	7,9
	Não tamponado pH 4 (AH-002)	6,8	62,0	9,5
	Não tamponado pH 6 (AH-001)	5,9	25,5	10,1

Exemplo 3

[00137] Uma comparação da liberação de óxido nítrico a partir de uma pomada de Nitricil™ NVN4 com uma carga de 1.8% de NO na ausência de umidade e com diferentes fontes de umidade (i.e., fases hidrofílicas) foi feita. A formulação da pomada está apresentada na **Tabela 3**. Duas fontes de umidade diferentes foram combinadas com a pomada. A primeira fonte de umidade foi um hidrogel neutro com um pH de 6 e tendo uma formulação descrita no Exemplo 1, **Tabela 1**, e a segunda foi um hidrogel tamponado com fosfato tendo uma formulação descrita no Exemplo 2, **Tabela 3**. A **Fig. 1** mostra a liberação de

NO a partir da pomada isoladamente e a liberação de NO a partir a partir de misturas de pomada/fase hidrofílica, e os resultados estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5: Parâmetros de liberação de NO para diferentes formulações contendo pomada de Nitricil™ NVN4 (1,8% p/p de NO).

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

Exemplo 4

[00138] Três formulações de pomada de Nitricil™ NVN4 tendo diferentes cargas de NO foram, cada uma delas, combinadas com um hidrogel tamponado com fosfato em uma proporção de 1:1 para formar uma mistura. As formulações para a pomada e para o hidrogel estão apresentadas na **Tabela 6**.

Tabela 6: Formulações de pomada e de hidrogel.

Formulação de pomada (TO-007)				Formulação de hidrogel (Phogel48)	
Componente	3,2%	9,7%	19,4%	Componente	%
Crodabase SQ, Óleo mineral / Polietileno	61,1	55,9	48,9	Água, desionizada	71,8
Óleo mineral leve	6,0	4,7	2,0	Fosfato de potássio monobásico	5,2
Miglyol 812 Triglicérido caprílico/cáprico	11,9	11,9	11,9	Hexileno glicol	19
Softigen 767 PEG-6-Glicéridos caprílico/cáprico	9,9	9,9	9,9	Hidroxietil celulose etoxilada, quaternizada	3,0
Hexileno glicol	7,9	7,9	7,9		
Nitricil™ NVN4	3,2	9,7	9,7		
Total	100	100	100	Total	100

[00139] A pomada de veículo não continha o produto medicamento-
so, Nitricil™ NVN4, mas continha todos os outros componentes das
formulações de pomada de Nitricil™ NVN4. Mupirocin foi usado como
um controle positivo. Estas formulações (i.e., os artigos de teste) foram
então testados quanto à eficácia contra *Staphylococcus aureus* MRSA
em um modelo animal porcino. As contagens bacterianas de ATCC
BAA 1686 foram feitas nos dias 4 e 7 depois da aplicação do tratamen-
to.

[00140] Três porcos livres de patógenos específicos (Looper Farms,
NC) foram anestesiados e 51 feridas retangulares (10 mm × 7 mm ×
0.5 mm de profundidade) foram feitas na área paravertebral e torácica
com um eletrodermátomo ("electrokeratome"). As feridas foram sepa-
radas por 15 mm de pele intacta e cobertas individualmente com um
curativo. Oito feridas foram distribuídas aleatoriamente para cada gru-
po de tratamento (6) e nível basal. Uma cultura fresca de *S. aureus*
cepa BAA-1686 foi preparada a partir de uma placa de TSA cultivada
por uma noite 37°C. *S. aureus* oriunda da cultura noturna foi ressus-
pendida em 4.5 ml de solução salina até que fosse obtida uma solução
correspondente a 10¹⁰ CFU/ml. Diluição seriada foi feita para criar uma
concentração inicial de inóculo de 10⁶ CFU/ml fosse atingida. 25 µl da
suspensão de inóculo foram inoculados em cada ferida sendo espa-
lhados nas mesmas com uma espátula estéril por 10 segundos. Todas
as feridas foram cobertas individualmente com um curativo de filme de
poliuretano (TEGADERM™). Foi deixado que fossem formados biofil-
mes bacterianos por 48 horas antes do tratamento. Os grupos de tra-
tamento foram tratados com aproximadamente 200 mg do artigo de
teste que foram espalhados para cobrir a ferida e a área intacta próxi-
ma com uma espátula estéril e foram cobertos com um curativo. Na
época da avaliação, 4 feridas por grupo de tratamento foram recupe-
radas em 1 ml de solução de neutralização e diluídas seriadamente.

As diluições seriadas foram subsequentemente plaqueadas sobre "Oxacillin Resistance Screening Agar" (ORSA) e incubadas por 24 horas a 37°C antes do censo das colônias viáveis. As contagens bacterianas de MRSA BAA-1686 subsequente ao tratamento estão apresentadas nas **Figs. 2 e 3**.

[00141] Embora sem querermos nos ater a qualquer teoria particular, os dados sugerem que as macromoléculas de Nitricil™ exibem atividade antimicrobiana robusta contra *S. aureus* incrustada em biofilme. Ao contrário dos antibióticos tradicionais, Nitricil™ NVN4 foi eficaz em reduzir as populações no biofilme. As macromoléculas de Nitricil™ podem ser uma terapia eficaz para o tratamento de infecções crônicas por *S. aureus* e podem ser um agente antimicrobiano eficaz *in vivo* usando-se um modelo de ferida de espessura parcial.

Exemplo 5

[00142] Formulações de pomada foram preparadas como mostrado nas **Tabelas 7 e 8**, que listam a percentagem em peso de cada componente da respectiva formulação de pomada. Formulações de hidrogel tamponado foram preparados como mostrado na **Tabela 9**, que lista a percentagem em peso de cada componente da respectiva formulação de hidrogel tamponado e o pH de cada formulação de hidrogel tamponado.

Tabela 7: Composição das formulações de pomada exemplificativas.

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
Petrolato, branco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,0
Óleo mineral leve	13,0	-	8,0	11,0	11,0	13,0	13,0	-	-	-

Componente	TO-008	TO-009	TO-010	TO-011	TO-012	TO-013	TO-014	TO-015	TO-016	TO-018
Óleo 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	-	-	-	-	-	-	-	-
Hexileno Glicol	8,0	-	-	-	-	-	-	8,0	-	-
Cetil Álcool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	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

Tabela 8: Composição de outras formulações de pomada exemplificativas.

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	-
Petrolato, branco	-	26,7	40,0	13,3	40,0	-	53,4	-	13,3	80,0
Cetil Álcool	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
Óleo 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

Tabela 9: Composição de formulações de hidrogel tamponado exemplificativas.

Componente	Não tamponado	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)
Água 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 potássio monobásico	-	-	-	-	5,9	1,3	5,8
Fosfato de potássio dibásico	-	-	-	-	-	0,2	7,2
Carboximetilcelulose sódica	2,8	4,0	-	1,5	3,5	3,5	3,5
Alginato de sódio	-	-	4,0	-	-	-	-
Ácido cítrico, anidro	-	2,0	1,8	1,8	-	-	-
Hidróxido de sódio	-	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

Exemplo 6

[00143] Três porcos livres de patógenos específicos (Looper Farms, NC) por micro-organismo foram anestesiados e 51 feridas retangulares (10 mm × 7 mm × 0,5 mm de profundidade) foram feitas na área paravertebral e torácica com um eletrodermátomo ("electrokeratome"). As feridas foram separadas por 15 mm de pele intacta e cobertas individualmente com um curativo. Oito feridas foram distribuídas aleatoriamente para cada grupo de tratamento e nível basal. Depois da criação de queimaduras/feridas, 25 µl de *Acinetobacter baumannii* (AB 09-001*), *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA USA300) e *Candida*

albicans (CA 09-024*) foram usados para inocular cada ferida sendo espalhando-se (10^6 CFU/ml) inóculos em cada ferida com uma espátula de teflon por aproximadamente 30 segundos. Todas as feridas foram cobertas individualmente com um curativo de filme de poliuretano (TEGADERM™). Foi deixado que fossem formados biofilmes bacterianos por 48 horas antes do tratamento.

[00144] Os grupos de tratamento foram tratados com aproximadamente 200 mg do artigo de teste que foram espalhados para cobrir a ferida e a área intacta próxima com uma espátula estéril e foram cobertos com um curativo. Os artigos de teste incluíram as três formulações de pomada de Nitricil™ NVN4 tendo diferentes cargas de NO descritas na **Tabela 6** do Exemplo 4, que foram, cada uma delas, combinadas com o hidrogel tamponado com fosfato descrito na **Tabela 6** do Exemplo 4. A pomada de veículo não continha o produto medicamentoso, Nitricil™ NVN4, mas continha todos os outros componentes das formulações da pomada de Nitricil™ NVN4. Sulfadiazina de prata foi usada como um controle positivo.

[00145] Na época da avaliação, 4 feridas por grupo de tratamento foram recuperadas em 1 ml de solução de neutralização e diluídas seriadamente. As diluições seriadas foram subsequentemente plaqueadas sobre meios seletivos e incubadas por 24 horas a 37°C antes do censo das colônias viáveis. As colônias foram contadas e as unidades formadoras de colônia por ml (CFU/ml), o Log CFU/ml, o Log CFU/ml médio e o desvio padrão foram calculados. Uma análise de variância unilateral (ANOVA) foi usada para análise estatística. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo. A **Fig. 4** mostra os resultados para *A. baumannii*, a **Fig. 5** mostra os resultados para *S. aureus*, e a **Fig. 6** mostra os resultados para *C. albicans*.

[00146] Embora sem querer nos ater a qualquer teoria particular, os dados sugerem que as macromoléculas de Nitricil™ são um an-

timicrobiano eficaz contra *A. baumannii*, *S. aureus*, e *C. albicans* incrustadas em biofilme. Ao contrário dos antibióticos tradicionais, Nitricil™ NVN4 foi eficaz em reduzir as populações no biofilme. Portanto, as macromoléculas de Nitricil™ podem ser uma terapia eficaz para o tratamento de infecções crônicas por *A. baumannii*, *S. aureus*, e *C. albicans* e podem ser um agente antimicrobiano eficaz *in vivo* usando-se um modelo de ferida de espessura parcial.

Exemplo 7

[00147] A liberação de óxido nítrico a partir de três misturas diferentes foi comparada. As misturas foram formadas com uma formulação de pomada, TO-007b apresentada na **Tabela 10**, tendo concentrações variáveis de Nitricil™ NVN4 e uma formulação de hidrogel, Phogel48 as apresentada na **Tabela 6** do Exemplo 4. As formulações de pomada tinham 3,2% de Nitricil™ NVN4 (0,3% de teor de NO), 6,4% de Nitricil™ NVN4 (0,9% de teor de NO), ou 12,8% de Nitricil™ NVN4 (1,8% de teor de NO) e foram combinadas com o hidrogel em uma proporção de 1:1.

Tabela 10: Formulação de pomadas.

Componente	Formulações de pomada (TO-007b)		
	3,2% Nitricil™ NVN4	6,4% Nitricil™ NVN4	12,8% Nitricil™ NVN4
Crodabase SQ	60,0	60,0	58,0
Miglyo® I 812	12,0	12,0	12,0
Hexileno glicol	8,0	8,0	8,0
Softigen® 767	5,0	5,0	5,0
Óleo mineral leve	11,8	8,6	4,2
Nitricil™ NVN4	3,2	6,4	12,8
Total	100	100	100

[00148] A liberação de NO em tempo real e o NO cumulativo para as diferentes misturas estão apresentados na **Tabela 11**. A liberação de NO cumulativo ao longo do tempo para as misturas está apresentada na **Fig. 7** e a concentração em tempo real de liberação de NO ao longo do tempo para as misturas está apresentada na **Fig. 8**.

Tabela 11: Propriedades de liberação de NO das misturas.

Tempo (hr)	Liberação de NO em Tempo Real (pmol/mg)			Tempo (hr)	NO Cumulativo (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

Exemplo 8

[00149] A liberação de óxido nítrico a partir de duas pomadas diferentes foi comparada. A formulação de pomada foi TO-007b, mostrada na **Tabela 12**, contendo seja 12,8% Nitricil™ NVN4 (1,8% de teor de NO) ou 2% Nitricil™ NVN1 (0,3% de teor de NO). A liberação de NO em tempo real e o NO cumulativo para as diferentes pomadas estão apresentados na **Tabela 13**. A liberação de NO cumulativo ao longo do tempo para as misturas está apresentada na **Fig. 9** e a concentração em tempo real de liberação de NO ao longo do tempo para as misturas está apresentada na **Fig. 10**.

Tabela 12: Formulações de pomada.

Componente	Formulações de pomada (TO-007b)	
	2% Nitricil™ NVN1	12,8% Nitricil™ NVN4
Crodabase SQ	60,0	58,0
Miglyol® 812	12,0	12,0
Hexileno glicol	8,0	8,0
Softigen® 767	5,0	5,0
Óleo mineral leve	13,0	4,2
Nitricil™ NVN1	2,0	-
Nitricil™ NVN4	-	12,8
Total	100	100

Tabela 13: Propriedades de liberação de NO das pomadas.

Tempo (hr)	Liberação de NO em Tempo Real (pmol/mg)		Tempo (hr)	NO Cumulativo (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

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica tópica, caracterizada pelo fato de que compreende uma composição hidrofílica em mistura com uma composição hidrofóbica,

sendo que a composição hidrofóbica compreende um composto liberador de óxido nítrico apresentando um grupo funcional diazeniumdiolato,

sendo que o dito composto liberador de óxido nítrico é um composto que libera óxido nítrico e não é óxido nítrico gasoso,

sendo que a dita composição hidrofílica é um hidrogel apresentando um pH em uma faixa de 4 a 6,

sendo que o dito hidrogel compreende um tampão, e

sendo que o dito hidrogel é um gel hidrofílico compreendendo uma matriz em gel e água.

2. Composição farmacêutica tópica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição hidrofílica compreende um tampão, opcionalmente, sendo que a composição hidrofílica apresenta um pH de 4 a 5.

3. Composição farmacêutica tópica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a composição hidrofílica compreende um polímero, opcionalmente celulose ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, quitosano, um polímero de ácido acrílico, ou qualquer combinação dos mesmos, e, opcionalmente, sendo que a composição hidrofílica compreende um álcool poli-ídrico.

4. Composição farmacêutica tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que é antimicrobiana e/ou auto emulsificante.

5. Composição farmacêutica tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que apresenta uma viscosidade de 5000 cP a 100.000 cP.

6. Composição farmacêutica tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a composição hidrofílica compreende ácido acético e/ou um acetato.

7. Composição farmacêutica tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o composto liberador de óxido nítrico compreende uma partícula de sílica co-condensada liberadora de NO.

8. Composição farmacêutica tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que apresenta um pH de 3 a 9.

9. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de uma primeira composição e uma segunda composição, sendo que a primeira composição compreende:

um princípio farmacêutico ativo liberador de óxido nítrico presente na primeira composição a uma concentração de 0,1% a 30% em peso da primeira composição;

uma base hidrofóbica presente na primeira composição a uma concentração de 50% a 70% em peso da primeira composição, e

um composto anfifílico presente na primeira composição a uma concentração de 2% a 10% em peso da primeira composição; e

sendo que a segunda composição é um hidrogel apresentando um pH na faixa de 4 a 6 e que compreende:

um tampão presente na segunda composição a uma concentração de 4% a 8% em peso da segunda composição;

um polímero presente na segunda composição a uma concentração de 2% a 5% em peso da segunda composição;

um álcool polihídrico presente na segunda composição a uma concentração de 15% a 20% em peso da segunda composição; e

água em uma quantidade para equilibrar a segunda composição; e

sendo que a composição é tamponada para atingir um pH de 3 a 9.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o princípio farmacêutico ativo liberador de óxido nítrico compreende um composto liberador de óxido nítrico apresentando um grupo funcional diazeniumdiolato, e, opcionalmente, sendo que o composto liberador de óxido nítrico compreende uma partícula de sílica co-condensada liberadora de NO.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que apresenta um pH de 4 a 8.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizada pelo fato de que é cosmeticamente harmônica e/ou auto emulsificante.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizada pelo fato de que a primeira composição e a segunda composição estão presentes na composição em uma proporção de 2:1; 1:1, 1:2, 1:3 ou 1:4.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a mistura apresenta um pH em uma faixa de 4 a 6,5.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que o hidrogel mantém o pH da mistura na faixa de 4 a 7 por 24 horas após combinação.

16. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma primeira composição compreendendo uma composição hidrofílica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 14 e 15; e

uma segunda composição compreendendo uma composição hidrofóbica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 14 e 15,

ou

uma primeira composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 9 a 15; e

uma segunda composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 9 a 15.

17. Método para armazenar de forma estável uma macromolécula modificada com diazeniumdiolato em uma composição hidrofóbica e liberar óxido nítrico da macromolécula modificada com diazeniumdiolato, caracterizado pelo fato de que compreende:

misturar a composição hidrofóbica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 14 e 15, com a composição hidrofílica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 14 e 15, para formar uma mistura,

ou

misturar a primeira composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 9 a 15, com a segunda composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 9 a 15, para formar uma mistura, sendo que a dita primeira composição compreende a macromolécula modificada com diazeniumdiolato.

Fig. 10

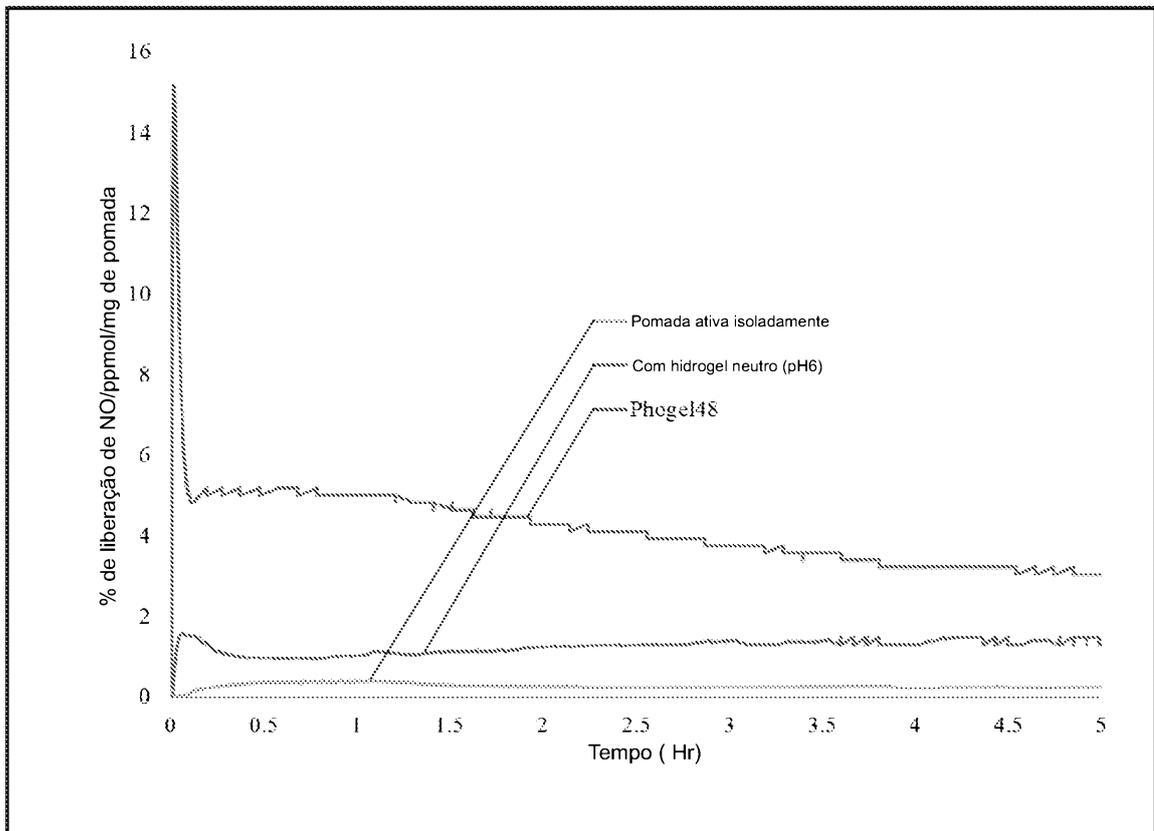
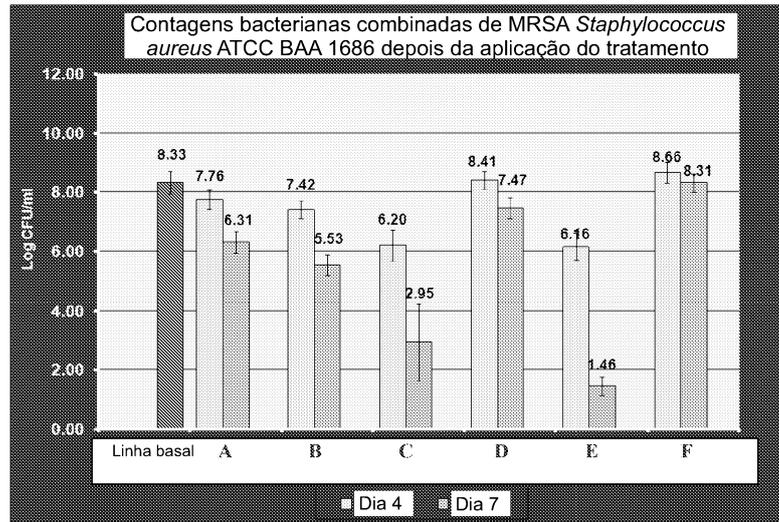


Fig. 2



A – 3.2% NitricilTM NVN4

B – 9.73% NitricilTM NVN4

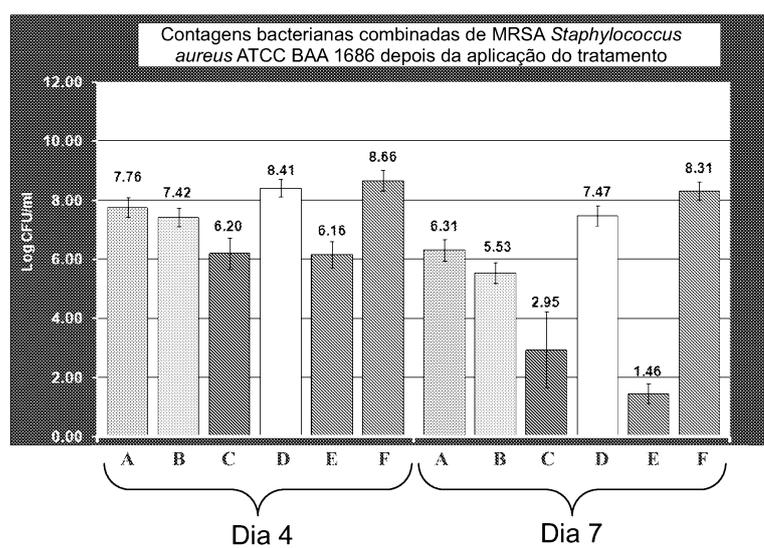
C – 19.4% NitricilTM NVN4

D – Veículo

E – Mupirocina

F – Controle não tratado

Fig. 3



- A – 3.2% Nitricil™ NVN4
B – 9.73% Nitricil™ NVN4
C – 19.4% Nitricil™ NVN4
D – Veículo
E – Mupirocina
F – Controle não tratado

Fig. 4

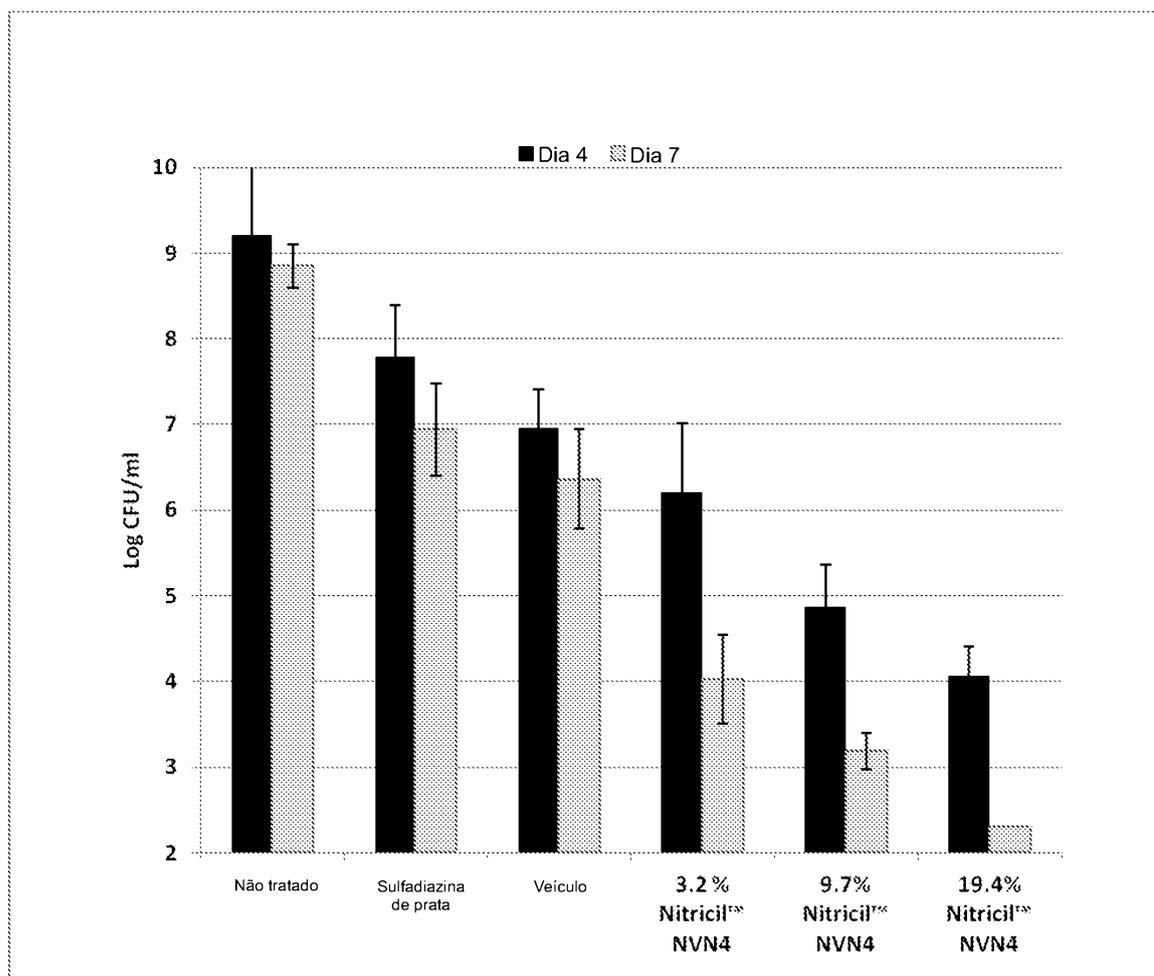


Fig. 5

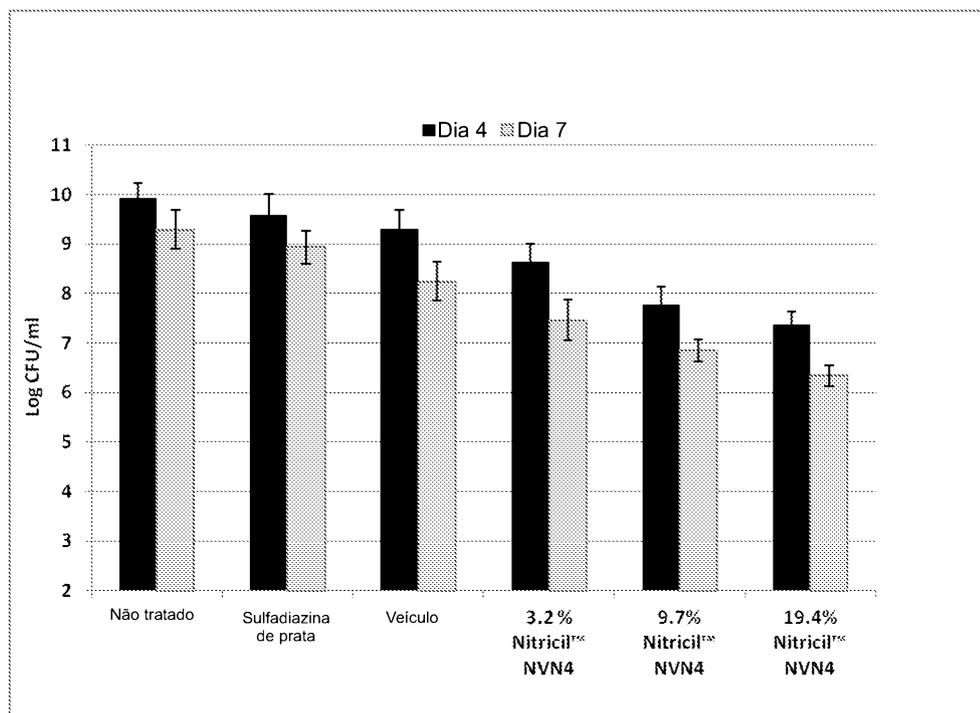


Fig. 6

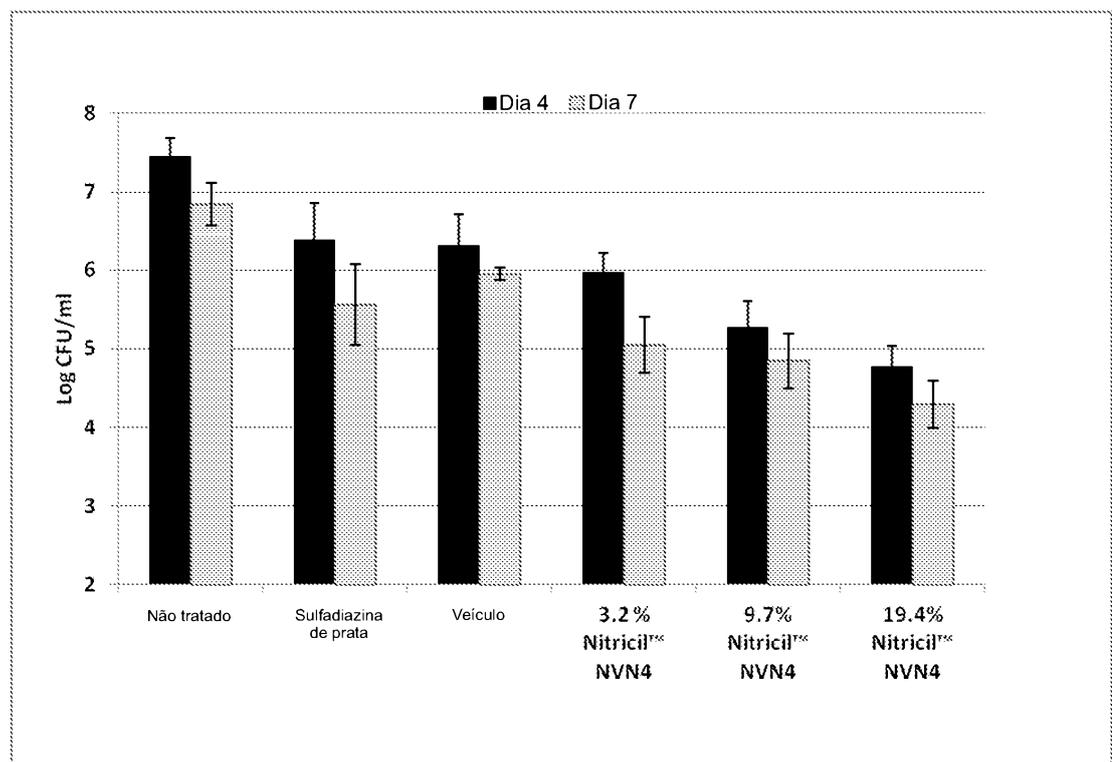


Fig. 7

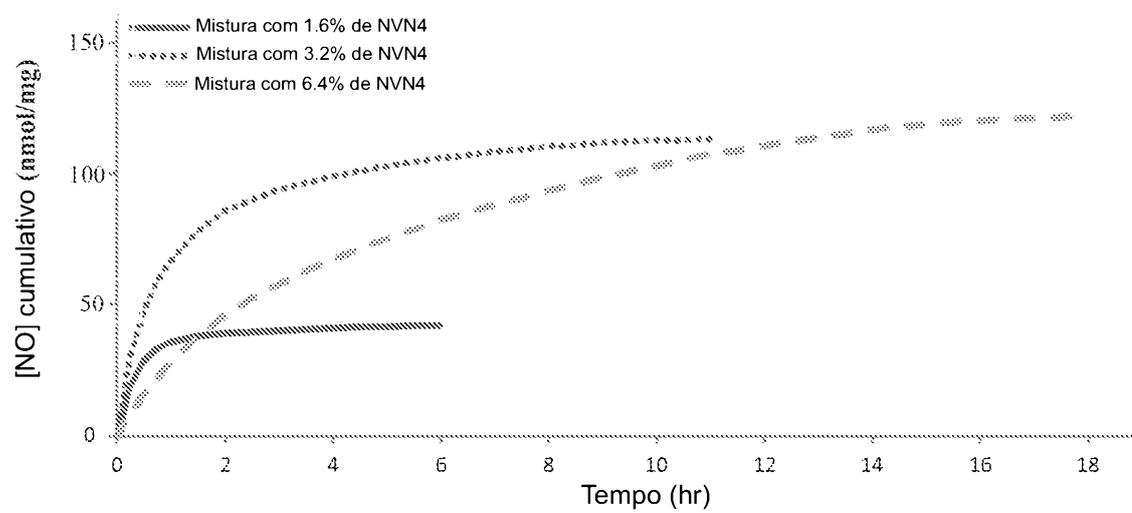


Fig. 8

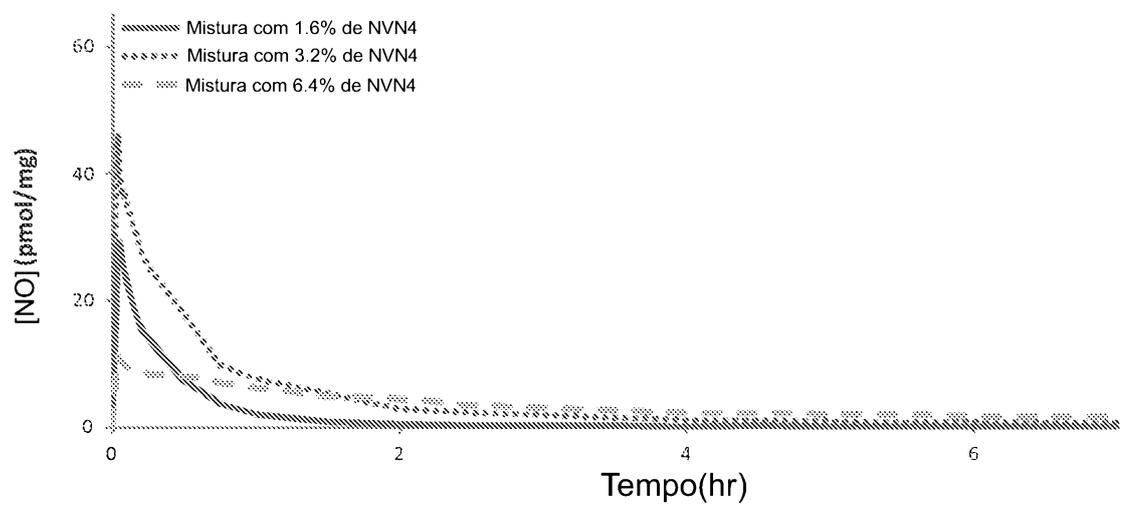


Fig. 9

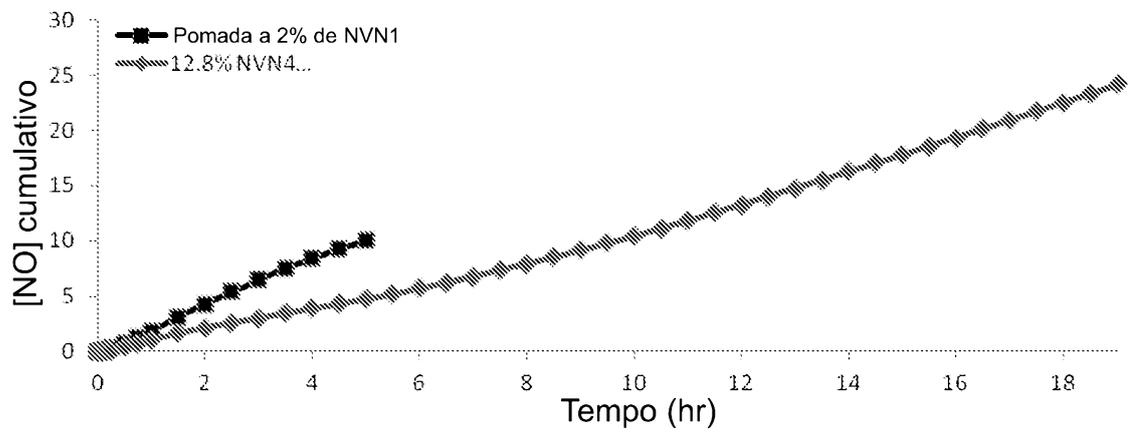


Fig. 10

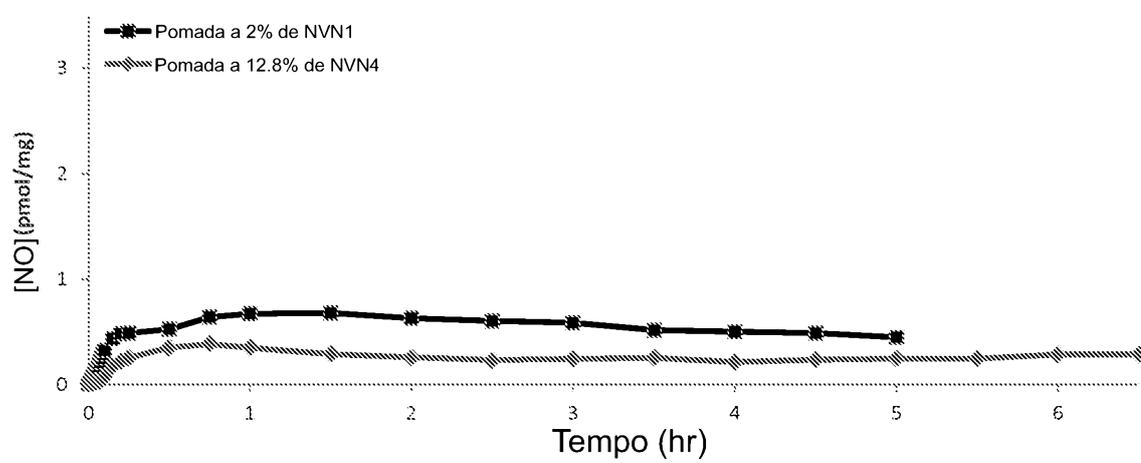
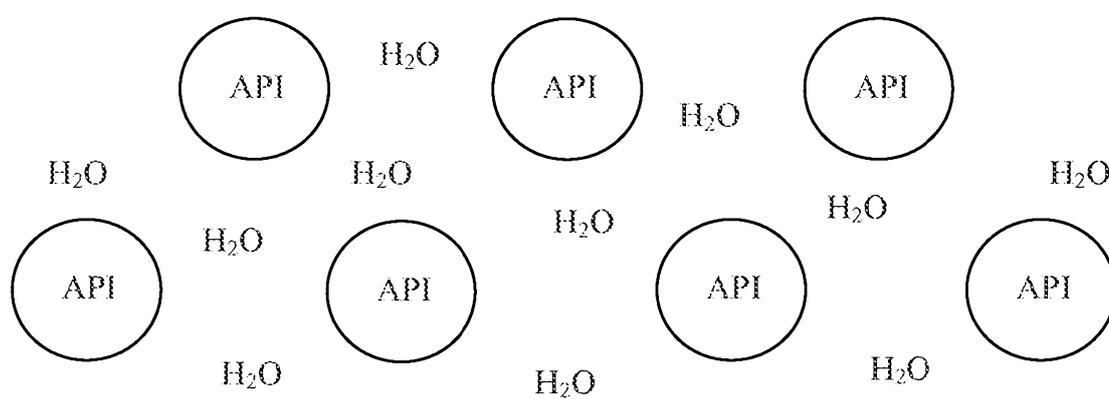


Fig. 11



○ = Gotas de óleo