



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009983- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:09:13

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 72

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICION TOPICA QUE CONTIENE IBUPROFENO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC

DOMICILIO _____ CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

(FORMA P-10)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009983- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:09:13

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 72

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC
Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América.

Dirección: 58 Charles Street,
Cambridge,
Massachusetts 02141,
Estados Unidos de América

Domicilio: Cambridge,
Massachusetts,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.
C.E.

☐
☐

NIT
Otro
Cual

☐
☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.
C.E.

☒
☐

NIT
Otro
Cual

☐
☐

Número

35.456.344

T.P

23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Eric Thor FOSSEL
2 Clinton Street, Apt. 31
Cambridge,
Massachusetts 02139,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/0003749
Publicación Internacional No. WO 2010/151240 A1

Fecha: 24 de junio de 2009
Fecha: 29 de diciembre de 2010

6

Título (54)

COMPOSICIÓN TÓPICA QUE CONTIENE IBUPROFENO

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/019

8

Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

9

Comprobante de pago No.: 12-000256Fecha: 02 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-000267Fecha: 02 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-000268Fecha: 02 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-001888Fecha: 06 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-004893Fecha: 18 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-004894Fecha: 18 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-004895Fecha: 18 de enero de 2012

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 102 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$3.060.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poder, si fuere el caso de .
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/151240 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/151240 A1

Descripción:

Páginas 37 en español

Reivindicaciones: Número (s) 112

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor **Eric Thor FOSSEL.**

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



PCT



- (51) International Patent Classification:
A61K 31/19 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/003749
- (22) International Filing Date:
24 June 2009 (24.06.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (71) Applicant (for all designated States except US):
STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC
[US/US]; 58 Charles Street, Cambridge, MA 02141 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): FOSSEL, Eric, Thor
[US/US]; 909 West Roxbury Parkway, Chestnut Hill, MA
02467 (US).
- (74) Agent: CHEN, Tan; Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.,
Federal Reserve Plaza, 600 Atlantic Avenue, Boston, MA
02210-2206 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

- AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2010/151240 A1

(54) Title: TOPICAL COMPOSITION CONTAINING IBUPROFEN

(57) Abstract: The present invention generally relates to the transdermal delivery of various compositions. In some aspects, the transdermal delivery may be facilitated by the use of a hostile biophysical environment. One set of embodiments provides a composition for topical delivery comprising ibuprofen and/or an ibuprofen salt, a nitric oxide donor, and optionally, a hostile biophysical environment. In some cases, the composition may be stabilized using a stabilization polymer such as xanthan gum, KELITROL® BT and/or KELITROL® RD; propylene glycol; and a polysorbate surfactant such as Polysorbate 20, which unexpectedly provides temperature stability to the composition, e.g., at elevated temperatures such as at least 40 °C (at least about 104 °F), as compared to compositions lacking one or more of these.

COMPOSICIÓN TÓPICA QUE CONTIENE IBUPROFENO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención generalmente se refiere al suministro transdermal de composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El suministro local transdermal de fármacos, si bien es deseable, está limitado por las tecnologías actuales. Pocas entidades farmacéuticas han sido suministradas transdérmicamente con éxito en dosis efectivas. Por ejemplo, un número limitado de fármacos, como esteroides, nicotina, y nitroglicerina, que están sin carga y no forman enlaces de hidrógeno, ha sido

15 correctamente suministrado por difusión pasiva, confiando en el gradiente de concentración entre el exterior y el interior de la piel para suministrar el fármaco de acuerdo con la primera ley de Fick de difusión. La cantidad de agente farmacéutico que puede ser entregada a través de difusión simple es también limitada. Por ejemplo, una vez que la concentración dentro del estrato

20 córneo se vuelve igual al exterior, el flujo de agente farmacéutico puede detenerse. Así, las mejoras en el suministro transdermal de composiciones, localmente o sistémicamente, son necesarias.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

25

La presente invención se refiere generalmente al suministro transdermal de composiciones, localmente o sistémicamente, y en algunas modalidades, al suministro transdermal de composiciones en un ambiente

biofisico hostil. Los ejemplos incluyen ibuprofeno u otros agentes farmacéuticos. El objeto de la presente invención implica, en algunos casos, productos relacionados entre sí, soluciones alternativas a un problema particular, y/o una pluralidad de usos diferentes de uno o más sistemas y/o artículos.

En una serie de modalidades, las composiciones que tienen estabilidad a la temperatura relativamente alta se proporcionan. En algunas modalidades, por ejemplo, una composición de la presente invención puede incluir un polímero de estabilización, propilenglicol, polisorbato y un agente tensoactivo. Los ejemplos no limitantes de los polímeros de estabilización incluyen goma xantano, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD; un ejemplo de un agente tensoactivo polisorbato es polisorbato 20. Esta combinación de componentes para crear estabilidad a altas temperaturas es sorprendente, ya que las composiciones que involucran cualquiera dos de estos componentes (pero no el tercero) se encontró que carecen de dichas propiedades de estabilización a alta temperatura. No se sabe actualmente por qué esta combinación de componentes es muy efectiva en la facilitación de la estabilidad a la temperatura relativamente alta de las composiciones discutidas en este documento, ya que estos componentes no son conocidos por participar en las reacciones químicas significativas entre sí, y estabilidad a alta temperatura se reduce considerablemente cuando uno de los componentes se retira. Además, el propilenglicol no se sabe que trabaje en composiciones farmacéuticas como un agente estabilizador.

Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a una composición para el suministro tópico en la piel de un sujeto. En una serie de modalidades, la composición incluye un donante de óxido nítrico, un ambiente biofisico hostil, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

En otro conjunto de modalidades, al menos aproximadamente 80% en peso de la composición comprende agua, por lo menos una sal cloruro, un donante de óxido nítrico, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La composición, en otro conjunto de modalidades, incluye agua, cloruro de sodio, un donante de óxido nítrico, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, cloruro de potasio, escualeno, un polímero de estabilización, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La composición, en otro conjunto de modalidades, incluye cada uno de los siguientes compuestos en concentraciones de no más de $\pm 20\%$ de las concentraciones indicadas: agua a una concentración de aproximadamente 44.2% en peso, cloruro de sodio en una concentración de alrededor de 10% en peso, un donante de óxido nítrico a una concentración de alrededor de 7.5% en peso, estearato de glicerilo en una concentración de alrededor de 7% en peso, alcohol cetílico a una concentración de alrededor de 7% en peso, cloruro de potasio a una concentración de alrededor de 5.5% en peso, propilenglicol en una concentración de aproximadamente 5% en peso, escualeno a una concentración de alrededor de 4% en peso, un agente tensoactivo de polisorbato a una concentración de alrededor del 2% en peso, y miristato de isopropilo en una concentración de aproximadamente 1% en peso, ácido oleico en una concentración de alrededor de 1% en peso, un polímero de estabilización en una concentración de alrededor de 0.8% en peso, ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno a una concentración de aproximadamente 5.0% de peso.

La composición, en otro conjunto de modalidades, incluye un donante de óxido nítrico, un ambiente hostil biofísico, un polímero de

estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. En otro conjunto de modalidades, la composición incluye un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. En otra

5 serie de modalidades, por lo menos aproximadamente 80% en peso de la composición comprende agua, al menos una sal cloruro, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una

10 composición en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición como se discute en este documento. En una serie de modalidades, la composición para el medicamento comprende incluye un donante de óxido nítrico, un ambiente biofísico hostil, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e

15 ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

En otro conjunto de modalidades, al menos aproximadamente 80% en peso de la composición para el medicamento comprende agua, por lo menos una sal cloruro, un donante de óxido nítrico, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e

20 ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La composición para el medicamento, en otro conjunto de modalidades, incluye agua, cloruro de sodio, un donante de óxido nítrico, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, cloruro de potasio, escualeno, un polímero de estabilización, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol,

25 un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La composición para el medicamento, en otro conjunto de modalidades, incluye cada uno de los siguientes compuestos en concentraciones de no más de $\pm 20\%$ de las concentraciones indicadas: agua

a una concentración de aproximadamente 44.2% en peso, cloruro de sodio en una concentración de alrededor de 10% en peso, un donante de óxido nítrico a una concentración de alrededor de 7.5% en peso, estearato de glicerilo en una concentración de alrededor de 7% en peso, alcohol cetílico a una concentración de alrededor de 7% en peso, cloruro de potasio a una concentración de alrededor de 5.5% en peso, propilenglicol en una concentración de aproximadamente 5% en peso, escualeno a una concentración de alrededor de 4% en peso, un agente tensoactivo de polisorbato a una concentración de alrededor del 2% en peso, y miristato de isopropilo en una concentración de aproximadamente 1% en peso, ácido oleico en una concentración de alrededor de 1% en peso, un polímero de estabilización en una concentración de alrededor de 0.8% en peso, ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno a una concentración de aproximadamente 5.0% de peso.

La composición para el medicamento, en otro conjunto de modalidades, incluye un donante de óxido nítrico, un ambiente hostil biofísico, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. En otro conjunto de modalidades, la composición para el medicamento incluye un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. En otra serie de modalidades, por lo menos aproximadamente 80% en peso de la composición para el medicamento comprende agua, al menos una sal cloruro, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

La presente invención, en otro aspecto, se dirige a un método de hacer una o más de las modalidades descritas en este documento. En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para usar una o más

de las modalidades descritas aquí. En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método de promoción de una o más de las modalidades descritas.

Otras ventajas y características novedosas de la presente invención serán aparentes de la siguiente descripción detallada de diversas modalidades no limitantes de la invención. En casos donde la presente especificación y un documento incorporado por referencia incluyen descripción contradictoria y/o incompatible, deberá controlar la presente especificación. Si dos o más documentos incorporados por referencia incluyen descripción contradictoria y/o incompatible con respecto a la otra, deberá controlar el documento con la fecha efectiva posterior.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención generalmente se refiere al suministro transdermal de varias composiciones. En algunos aspectos, suministro transdermal puede facilitarse mediante el uso de un ambiente hostil biofísico. Un conjunto de modalidades proporciona una composición para el suministro tópico compuesto por ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno y, opcionalmente, un medio ambiente biofísico hostil y/o un donante de óxido nítrico. En algunos casos, la composición puede ser estabilizada mediante una combinación de un polímero de estabilización (como goma xantano, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD), propilenglicol y un agente tensoactivo de polisorbato como polisorbato 20, combinación la cual inesperadamente proporciona estabilidad de temperatura para la composición, por ejemplo, a temperaturas elevadas tal como al menos 40°C (al menos aproximadamente 104°F), en comparación con las composiciones que carecen de uno o varios de estos.

Un aspecto de la invención proporciona composiciones para el

suministro tópico de sustancias como agentes farmacéuticos (por, ejemplo, fármacos, compuestos biológicos, etc.). Los agentes farmacéuticos podrán aplicarse a la piel de un sujeto, por ejemplo, un ser humano, para ayudar en el tratamiento de afecciones o enfermedades médicas, y/o los síntomas asociados con los mismos. En algunas modalidades, la invención se provee para el tratamiento de afecciones o enfermedades médicas y/o dolencias utilizando agentes farmacéuticos (por ejemplo, para tratar un sujeto diagnosticado con una afección o enfermedad médica, tal como se describe en este documento), y en algunos casos, la invención se proporciona para el suministro de una cantidad mínima de agentes farmacéuticos para proporcionar niveles eficaces de medicación a un área afectada tópicamente limitando los efectos secundarios. En algunos casos, la dosis efectiva del agente farmacéutico puede ser inferior a la dosis efectiva del agente farmacéutico cuando se toma oralmente.

Por ejemplo, en un conjunto de modalidades, el agente farmacéutico es ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. Mientras que el ibuprofeno es un agente efectivo contra el dolor cuando se administra por vía oral, puede ser irritante para la mucosa del estómago, y normalmente se advirtió a personas con tendencia a desarrollar úlceras o tener una vía gastrointestinal superior irritada a evitar el uso de ibuprofeno. Así, en un conjunto de modalidades, la presente invención permite la aplicación tópica de ibuprofeno para un sitio de inflamación o dolor, evitando el resto del cuerpo, especialmente en el estómago. La composición puede incluir también un donante de óxido nítrico tal como L-arginina, que puede ser útil, por ejemplo, para incrementar el flujo de sangre localizada en el sitio de suministro, que a su vez puede mejorar el suministro del agente farmacéutico, por ejemplo, localmente o sistémicamente. En algunos casos, la mejora puede ocurrir al mantener un gradiente de concentración adecuado en el sitio de suministro.

Además, en algunos casos, puede formularse la composición de tal que crea un ambiente biofísico hostil a un agente farmacéutico (por ejemplo, ibuprofeno). En un ambiente hostil y biofísico, el entorno que rodea al agente farmacéutico puede ser tal que el agente farmacéutico está en un entorno desfavorable químicamente y/o enérgicamente, relativo a la piel (por ejemplo, el potencial químico y/o la energía libre del agente farmacéutico dentro del entorno biofísico hostil es significativamente mayor que el potencial químico y/o la energía libre del agente farmacéutico dentro de la piel, favoreciendo de este modo enérgicamente el transporte dentro de la piel), especialmente la capa córnea.

Ejemplos de estas composiciones se discuten en la solicitud de patente internacional No. PCT/US2005/013228, presentada el 19 de Abril de 2005, titulada "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment," por E. Fossel, publicada como WO 2005/102282 el 03 de Noviembre de 2005, se incorpora aquí por referencia. Otras técnicas para ambientes biofísicos, hostiles se examinan en detalle en el presente documento. Sin embargo, esas composiciones a menudo no son estables a temperaturas relativamente altas, por ejemplo, a temperaturas elevadas tal como al menos 40°C (al menos aproximadamente 104°F) durante periodos de tiempo de al menos aproximadamente 1 día. Así, en un conjunto de modalidades, composiciones que tienen estabilidad en temperaturas relativamente altas son proporcionadas aquí. En algunas modalidades, por ejemplo, una composición de la presente invención puede además incluir un polímero de estabilización, propilenglicol y un agente tensoactivo de polisorbato. Ejemplos no limitantes de polímeros de estabilización incluyen goma xantano, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD; un ejemplo de un agente tensoactivo de polisorbato es Polisorbato 20. Ejemplos adicionales se describen en este documento.

Esa combinación de componentes para crear estabilidad a alta temperatura es sorprendente, ya que composiciones que involucran cualquiera de los dos de estos componentes (pero no el tercero) se encontró que carecen de tales propiedades de estabilización en altas temperaturas.

- 5 Actualmente no se sabe por qué esta combinación de componentes es extraordinariamente eficaz para facilitar la estabilidad durante temperaturas relativamente altas de las composiciones discutidas aquí, ya que estos componentes no son conocidos a participar en cualquier reacción química significativa entre sí, y estabilidad a alta temperatura se reduce mayormente
- 10 cuando se elimina uno de los componentes. Además, propilenglicol no se sabe que trabaje en composiciones farmacéuticas como un agente estabilizante.

- Por ejemplo, en un conjunto de modalidades, una composición se puede determinar para ser una que tiene estabilidad a altas temperaturas al
- 15 determinar si la composición presenta separación de fases durante un período relativamente largo de tiempo, por ejemplo, durante al menos una hora, por lo menos aproximadamente 2 horas, por lo menos un día, al menos aproximadamente una semana, por lo menos aproximadamente 4 semanas, etc. Por ejemplo, en algunas modalidades, una composición está expuesta a
- 20 temperatura y presión ambiental durante al menos 1 hora y luego se analiza la composición para determinar si la composición presenta separación de fases o un cambio de fases. Un compuesto estable es aquel que no exhibe separación de fases, mientras que un compuesto inestable puede exhibir separación de fases. Dicha estabilidad puede ser útil, por ejemplo, para el
- 25 almacenamiento de la composición, transporte de la composición, vida de anaquel o lo similar.

El agente farmacéutico (por ejemplo, ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno) pueden estar presente en cualquier concentración adecuada. Por

ejemplo, en algunos casos, el agente de farmacéutico podrá estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, por lo menos aproximadamente 2%, por lo menos aproximadamente 3%, por lo menos aproximadamente 4%, por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 6%, por lo menos aproximadamente 7%, por lo menos aproximadamente 7.5%, por lo menos aproximadamente 8%, por lo menos aproximadamente 9%, o al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. Además, el agente farmacéutico puede presentarse en forma nativa y/o como una sal. Por ejemplo, si está presente el ibuprofeno, puede utilizarse en su forma nativa, y/o como una o más sales de ibuprofeno, por ejemplo, la sal sódica de ibuprofeno, la sal de potasio de ibuprofeno, sal de ibuprofeno lisina, la sal de arginina de ibuprofeno, etc. Ibuprofeno es fácilmente disponible en el mercado.

Como se utiliza en el presente, un "polímero de estabilización" es un polímero que comprende goma xantano, un derivado de goma xantano y/o un equivalente de goma xantano, por ejemplo, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD, KELZAN® XC, KELZAN® XCD, KELZAN® D, KELZAN® CC, XANTURAL® 180, XANTURAL® 75, o lo similar, todos los cuales pueden obtenerse comercialmente de diversos proveedores. En algunas modalidades, también son posibles combinaciones de estos y/o otros polímeros. En algunos casos, el polímero de estabilización es elegido para ser uno que al menos es considerado como seguro para su uso en seres humanos. Además, en ciertas modalidades, el polímero de estabilización se produce sintéticamente, y/o uno que ha sido purificado en algún grado. El polímero de estabilización puede tener cualquier peso molecular adecuado, por ejemplo, al menos aproximadamente 1 millón, por lo menos aproximadamente 2 millones, por lo menos aproximadamente 5 millones, por lo menos aproximadamente 10 millones, por lo menos aproximadamente 25 millones o por lo menos

aproximadamente 50 millones.

El polímero de estabilización puede estar presente en cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, el polímero de estabilización puede estar presente en una concentración de al menos

5 aproximadamente 0.1%, por lo menos aproximadamente 0.2%, por lo menos aproximadamente 0.3%, al menos aproximadamente 0.4%, por lo menos aproximadamente 0.5%, por lo menos aproximadamente 0.6%, por lo menos aproximadamente 0.7%, por lo menos aproximadamente 0.8%, por lo menos aproximadamente 0.9%, o al menos aproximadamente 1% en peso de la

10 composición. En algunos casos, más de un polímero de estabilización puede estar presente, y cada polímero de estabilización puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Como un ejemplo concreto, en ciertas modalidades, el polímero de estabilización se compone esencialmente de KELTROL® BT y/o KELTROL® RD. En algunos casos, el polímero de

15 estabilización puede tener una proporción fija de KELTROL® BT y/o KELTROL® RD, por ejemplo, 1:1 o 3:5 en peso. En otro ejemplo, el KELTROL® BT pueden estar presente en una concentración de aproximadamente 0.3% en peso y el KELTROL® RD pueden estar presente en una concentración de 0.5% en peso de la composición, o uno o ambos de

20 estos puede estar presente en una de las otras concentraciones descritas anteriormente. También se contemplan combinaciones de estos y/o otros polímeros de estabilización en otras modalidades, por ejemplo, KELTROL® BT y goma xantano, KELTROL® RD y goma xantano, etc. En algunos casos, los agentes de espesamiento pueden utilizarse en lugar de, o junto con un

25 polímero de estabilización. Muchos agentes de espesamiento pueden obtenerse comercialmente. Agentes de espesamiento incluyen aquellos utilizados en la industria de alimentos, o son agentes GRAS (generalmente considerados como seguros), por ejemplo, alginina, goma guar, goma de

algarroba, colágeno, clara de huevo, furcelaran, gelatina, agar, y/o carragenina, así como combinaciones de estos y/o otros polímeros de estabilización. Por lo tanto debe apreciarse que, en la presente especificación, referencias a polímeros de estabilización, en otras modalidades, deben entenderse que también incluyen agentes de espesamiento en conjunto o en lugar de polímeros de estabilización.

Propilenglicol puede obtenerse comercialmente y puede estar presente como cualquier estereoisómero o mezcla racémica de isómeros. También puede estar presente en cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, propilenglicol pueden estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, por lo menos aproximadamente 2%, por lo menos aproximadamente 3%, por lo menos aproximadamente 4%, por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 6%, por lo menos aproximadamente 7%, por lo menos aproximadamente 8%, por lo menos aproximadamente 9%, o al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. En algunos casos, pueden utilizarse otros glicoles junto o en lugar de propilenglicol, tal como butilenglicol. En consecuencia, por lo tanto debe ser apreciado que, en la presente especificación, referencias a propilenglicol, en otras modalidades, deben entenderse también que incluyen otros glicoles junto o en lugar de propilenglicol.

Además, un agente tensoactivo de polisorbato puede estar presente en cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, el agente tensoactivo de polisorbato podrá estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, por lo menos aproximadamente 2%, por lo menos aproximadamente 3%, por lo menos aproximadamente 4%, por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 6%, por lo menos aproximadamente 7%, por lo menos aproximadamente 8%, por lo menos aproximadamente 9%, o al menos

aproximadamente 10% en peso de la composición. Un "agente tensoactivo de polisorbato" en este documento, es un agente tensoactivo que comprende un polisorbato. Por ejemplo, el agente tensoactivo puede constar de monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoesterato de sorbitan, monooleato de sorbitan u otra sal de sorbitan. En algunos casos, el agente tensoactivo de polisorbato tiene una fórmula molecular:

10 donde w , x , y y z son cualquier entero positivo adecuado. w , x , y y z también puede ser cada un independientemente el mismo o diferente. En un conjunto de modalidades, $w + x + y + z$ es 20 (por ejemplo, como en el Polisorbato 20). En algunos casos, pueden utilizarse otros azúcares poliméricos en lugar de, o junto con un agente tensoactivo de polisorbato. Por lo tanto, debe apreciarse que, en la presente especificación, referencias a un agente tensoactivo de polisorbato son a modo de ejemplo, y en otras modalidades, debe entenderse que las referencias a un agente tensoactivo de polisorbato pueden incluir otros azúcares poliméricos en conjunto o en lugar de un agente tensoactivo de polisorbato.

20 En algunos casos, la composición puede tener una proporción fija del polímero de estabilización a propilenglicol al agente tensoactivo de polisorbato. Por ejemplo, la proporción de estos puede ser de aproximadamente 1:1:1, aproximadamente 1:6:3, aproximadamente 1:6:2, aproximadamente 1:7:2, aproximadamente 1:7:3, aproximadamente 1.5:1:1, 25 aproximadamente 1.5:6:3, aproximadamente 1.5:6:4, aproximadamente 1:6:2.5, aproximadamente 1:6.25:2.5, aproximadamente 1:6.25:2.5, etc. Como se mencionó anteriormente, tales proporciones pueden ser útiles, en ciertas modalidades de la invención, para proporcionar estabilidad a temperatura para

la composición.

Como se mencionó, la composición también puede constar de un donante de óxido nítrico, por ejemplo, L-arginina y/o clorhidrato de L-arginina. En algunos casos, tal donante de óxido nítrico puede utilizarse para aumentar el flujo de sangre localizada en el sitio donde se aplica la composición, que puede mejorar el suministro del agente farmacéutico. El donante de óxido nítrico puede estar presente en cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, los donantes de óxido nítrico está presente en una concentración de al menos aproximadamente 1%, por lo menos aproximadamente 2%, por lo menos aproximadamente 3%, por lo menos aproximadamente 4%, por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 6%, por lo menos aproximadamente 7%, por lo menos aproximadamente 7.5%, por lo menos aproximadamente 8%, por lo menos aproximadamente 9%, o al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. En algunos casos, pueden utilizarse uno o más donantes de óxido nítrico (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc. donantes de óxido nítrico).

Un "donante de óxido nítrico," en este documento, es un compuesto que es capaz de liberar óxido nítrico y/o químicamente transferir la porción de óxido nítrico a otra molécula, directa o indirectamente, por ejemplo, a través de un proceso biológico. El donante de óxido nítrico puede liberar óxido nítrico en la piel y/o tejidos como músculos y/o elementos del sistema circulatorio en proximidad cercana de la superficie de la piel. Ejemplos no limitantes de donantes de óxido nítrico incluyen arginina (por ejemplo, L-arginina y/o D-arginina), derivados de arginina (por ejemplo, clorhidrato de L-arginina y/o clorhidrato de D-arginina), nitroglicerina, aductos de óxido nítrico-nucleófilo unido a polisacárido, N-nitroso-N-hidroxilaminas sustituidas, 1,3-(nitrooximetil)fenil-2-hidroxibenzoato, etc., y/o cualquier combinación de

estos y/o otros compuestos.

Además de L-arginina y clorhidrato de L-arginina, otros ejemplos no limitantes de donantes de óxido nítrico son D,L-arginina, D-arginina, o ésteres alquílicos (por ejemplo, etilo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, etc.) de L-arginina y/o D-arginina (por ejemplo, un éster de metilo, un éster etílico, un éster propílico, un éster de butilo, etc.) y/o sus sales, así como otros derivados de la arginina y otros donantes de óxido nítrico. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables ejemplares no limitantes incluyen clorhidrato, glutamato, butirato o glicolato (por ejemplo, resultando en L-arginina glutamato, L-arginina butirato, L-arginina glicolato, D-arginina clorhidrato, D-arginina glutamato, etc.). Aún otros ejemplos de donantes de óxido nítrico son compuestos basados en L-arginina como, pero sin limitarse a, L-homoarginina, N-hidroxi-L-arginina, L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, citrulina, ornitina, linsidomina, niprida, glutamina, etc., y sus sales (por ejemplo, clorhidrato, glutamato, butirato, glicolato, etc.), y/o cualquier combinación de estos y/o otros compuestos. Aún otros ejemplos no limitantes de donantes de óxido nítrico son S-nitrosotioles, nitritos, 2-hidroxi-2-nitrosohidrazinas o sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa. En algunos casos, los donantes de óxido nítrico pueden ser un compuesto que estimula la producción endógena de óxido nítrico in vivo. Ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, L-arginina, sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa, ciertas citoquinas, adenosina, bradiquinina, calreticulina, bisacodilo, fenoltaleína, OH-arginina o endoteleína, y/o cualquier combinación de estos y/o otros compuestos.

En consecuencia, debe entenderse que, en cualquiera de las modalidades descritas aquí que describen L-arginina y/o clorhidrato de L-arginina, otros donantes de óxido nítrico pueden también utilizarse en su lugar,

o en combinación con, L-arginina y/o clorhidrato de L-arginina, en otras modalidades de la invención.

En algunos casos, la concentración de los donantes de óxido nítrico dentro de la composición puede ser adaptada para tener una duración
5 de tratamiento efectivo de al menos aproximadamente 3 horas, por lo menos aproximadamente 5 horas o al menos aproximadamente 8 horas o más en algunos casos. La duración puede también ser controlada, por ejemplo, controlando la concentración de un agente penetrante utilizado junto con el donante de óxido nítrico. Agentes de penetración se examinan en detalle en el
10 presente documento. La concentración real para una aplicación determinada puede determinarse por aquellos con experiencia en la técnica con no más que experimentación de rutina, por ejemplo, midiendo la cantidad de transporte de los donantes de óxido nítrico como una función de la concentración in vitro a través de la piel de cadáver o modelos animales
15 adecuados, injertos de piel, membranas de modelo sintético, modelos humanos, o lo similar.

Como un ejemplo particular no limitante, en ciertas modalidades, óxido nítrico se proporciona mediante L-arginina, por ejemplo, en una concentración de al menos aproximadamente 0.5% en peso (% peso o p/v) de
20 L-arginina (opcionalmente con uno o más agentes penetrantes como se discute aquí, por ejemplo, un agente penetrante capaz de crear un ambiente hostil, biofísico), por lo menos aproximadamente 0.75% en peso, al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 2% en peso, al menos aproximadamente 3% en peso, al menos aproximadamente 5% en
25 peso, al menos aproximadamente 7% en peso, al menos aproximadamente 10% en peso o al menos aproximadamente 15% en peso. La L-arginina puede estar presente en un vehículo adecuado de suministro, como una crema o una loción. L-arginina puede resultar especialmente útil en algunos casos debido a

su baja toxicidad, su alta solubilidad y su bajo costo. Otros ejemplos de donantes de óxido nítrico se discuten en solicitud de patente internacional No. PCT/US2005/005726, presentada el 23 de Febrero de 2005, titulada "Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance" por E.T. Fossel, publicado como WO 2005/081964 el 9 de septiembre de 2005, se incorpora aquí por referencia.

Sin desear ligarse a cualquier teoría, se cree generalmente que el flujo del agente farmacéutico a través de la piel puede disminuirse conforme se acumula en el tejido. La primera ley de Fick de difusión sugiere que cuando la concentración interior es sustancialmente igual a la exterior, el flujo pasivo se detiene. El aumento local del flujo sanguíneo puede prevenir o al menos disminuir la interrupción del flujo del agente farmacéutico. Así, cuando la composición se aplica a la piel, el agente farmacéutico sale del vehículo en el tejido más fácilmente, ya que el agente farmacéutico se dispersa por el flujo y no se acumula en la concentración en el tejido. Así, en ciertas modalidades, agentes farmacéuticos podrán introducirse en la piel, por ejemplo, ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

Un ambiente hostil, biofísico de la invención puede comprender, en diversas modalidades, alta fuerza iónica, una alta concentración de agentes osmóticos como ureas, azúcares o carbohidratos, un ambiente de pH alto (por ejemplo, mayor de aproximadamente 9, mayor de aproximadamente 10, más de aproximadamente 11, superior a aproximadamente 12, o mayor que aproximadamente 13), un entorno de pH bajo (inferior a aproximadamente 5, menos de aproximadamente 4, menos de aproximadamente 3 o menos de aproximadamente 2), componentes altamente hidrofóbicos, o componentes altamente hidrofílicos u otras sustancias que causan un aumento en el potencial químico y/o energía libre del agente farmacéutico, o cualquier combinación de dos o más de estos y/o otros compuestos. Un componente

hidrofóbico, en algunas modalidades, tienen un coeficiente de partición octanol-agua de por lo menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 1000, por lo menos aproximadamente 10^4 , por lo menos aproximadamente 10^5 o más en algunos casos. Del mismo modo, un
5 componente hidrofílico puede tener un coeficiente de partición de octanol-agua de menos de aproximadamente 0.01, menos de aproximadamente 10^{-3} , menos de aproximadamente 10^{-4} o menos de aproximadamente 10^{-5} en algunos casos.

En algunos casos, la composición define el ambiente hostil y
10 biofísico. En otros casos, un agente farmacéutico puede ser envasado de tal manera que es llevado al tejido y/o su carga es neutralizada por derivación y/o al formar una sal neutra. Ejemplos de ambientes hostiles y biofísicos incluyen, pero no se limitan a, ambientes de alta fuerza iónica (por ejemplo, mediante la adición de ureas, azúcares, carbohidratos y/o sales iónicas como el cloruro de
15 litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de colina, fluoruro de sodio, bromuro de litio, etc.), así como combinaciones de estos y/o otros agentes, por ejemplo en altas fuerzas iónicas (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0.25 M, superior a aproximadamente 1 M, más de aproximadamente 2 M, más de
20 aproximadamente 3 M, más de aproximadamente 5 M, más de aproximadamente 10 M, más de aproximadamente 15 M, superior a aproximadamente 20 M, mayor de aproximadamente 25 M, etc., o en algunos casos, entre aproximadamente 0.25 M y aproximadamente 15 M, entre aproximadamente 5 M y aproximadamente 15 M, entre aproximadamente 10 y
25 aproximadamente 15 M, etc.); entornos de pH alto o bajo (por ejemplo, mediante la adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tal que el pH está entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6, entre aproximadamente 3 y

aproximadamente 5, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 11, entre aproximadamente 8 y aproximadamente 11, entre aproximadamente 9 y aproximadamente 11, etc.); o entornos altamente hidrofóbicos (por ejemplo, al disminuir el contenido de agua y aumentar el contenido de lípidos, aceite y/o cera del medio ambiente). En algunas modalidades, la fuerza iónica es cualquier cantidad superior a dos veces la fuerza iónica fisiológica de sangre.

Otras moléculas altamente cargadas tales como polilisina, poliglutamina, poliaspartato, etc., o copolímeros de aminoácidos altamente cargados también pueden utilizarse en ciertas modalidades para crear el ambiente hostil y biofísico. Ejemplos no limitantes de vehículos de suministro que se llevan en tejido incluyen liposomas o emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno u otros componentes de la piel o membrana basal. Ejemplos no limitantes de neutralización de carga incluyen el suministro del agente farmacéutico en la forma o un éster o sal que es electrónicamente neutro. En algunas modalidades, el ambiente hostil, biofísico puede incluir cualquiera de dos o más de estas condiciones. Por ejemplo, el ambiente hostil, biofísico puede incluir alta fuerza iónica y un pH alto o un pH bajo, un entorno altamente hidrofóbico y un pH alto o un bajo pH, un entorno altamente hidrofóbico que incluye liposomas, o lo similar.

También puede crearse un ambiente hostil biofísico en algunas modalidades colocando un agente farmacéutico que está relativamente muy cargado en un entorno hidrofóbico, oleoso, tal como en una crema o loción a base de aceite que contiene poca o nada de agua. Absorción puede ser ayudada adicionalmente por la combinación del uso de los ambientes biofísicos hostiles con el uso de agentes de penetración, como se describe adicionalmente en este documento.

En un conjunto de modalidades, la composición puede estar presente como una emulsión. Como es conocido por aquellos de experiencia

en la técnica, una emulsión generalmente incluye una primera fase (por ejemplo, una fase discontinua) contenida dentro de una segunda fase de fluido (por ejemplo, una fase continua). El agente farmacológico (por ejemplo, ibuprofeno) puede estar presente en una o en ambas fases. Además, otros

5 materiales tales como aquellos descritos aquí pueden estar presentes en la misma fase que el agente farmacológico. Por ejemplo, cuando está presente, el donador de óxido nítrico, el polímero de estabilización, propilenglicol y/o el agente tensoactivo de polisorbato todos pueden estar presentes en la misma

10 fase que el agente farmacológico, por ejemplo, en la fase discontinua y/o en la fase continua.

Otro aspecto de la presente invención se dirige generalmente a composiciones para el suministro tópico que tiene, en peso, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos

15 aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, o sustancialmente toda la composición que comprende agua, al menos una sal de cloruro, un donador de óxido nítrico, un polímero de estabilización, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. La composición también puede incluir otros componentes, por

20 ejemplo, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, escualeno, miristato de isopropilo, y/o ácido oleico, que pueden formar parte o la totalidad del balance de la composición. Ejemplos de éstos y/u otros componentes se describen aquí.

Agua puede estar presente en cualquier concentración

25 adecuada, por ejemplo, presente en una concentración de al menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, o por lo menos

aproximadamente 50% en peso de la composición. En ciertas modalidades, el agua está presente en una concentración de aproximadamente 40.9% en peso de la composición.

Los ejemplos no limitantes de sales de cloruro incluyen sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de colina, y lo similar. En algunos casos, más de una sal de cloruro puede estar presente, por ejemplo, cloruro de sodio y cloruro de potasio. La sal o sales de cloruro pueden estar presentes en cualquier concentración adecuada, y en algunos casos, la sal o sales de cloruro pueden crear un ambiente biofísico hostil. Por ejemplo, la sal o sales de cloruro pueden estar presentes en una concentración de al menos aproximadamente 1%, por lo menos aproximadamente 2%, por lo menos aproximadamente 3%, por lo menos aproximadamente 4%, por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 6%, por lo menos aproximadamente 7%, por lo menos aproximadamente 7.5%, por lo menos aproximadamente 8%, por lo menos aproximadamente 9%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 12%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 17%, o por lo menos aproximadamente 20% en peso de la composición.

Como un ejemplo no limitante, en un conjunto de modalidades, la composición puede consistir esencialmente de agua, cloruro de sodio, un donador de óxido nítrico, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, cloruro de potasio, escualeno, un polímero de estabilización, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, un agente tensoactivo de polisorbato, y el ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

Como ejemplos no limitantes específicos, en algunos casos, el estearato de glicerol está presente en una concentración de aproximadamente 7% en peso de la composición. En ciertos casos, el alcohol cetílico está

presente en una concentración de aproximadamente 7% en peso de la composición. En un conjunto de modalidades, escualeno está presente en una concentración de aproximadamente 4% en peso de la composición. En algunos casos, cloruro de potasio está presente en una concentración de

5 aproximadamente 5% en peso de la composición. En un conjunto de modalidades, miristato de isopropilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% en peso de la composición. En algunos casos, el ácido oleico está presente en una concentración de aproximadamente 1% en peso de la composición.

10 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición que comprende cada uno de los siguientes compuestos en concentraciones de no más de $\pm 20\%$ de las concentraciones establecidas: agua a una concentración de aproximadamente 40.9% en peso, cloruro de sodio en una concentración de aproximadamente 10 % de peso, un donador

15 de óxido nítrico en una concentración de aproximadamente 7.5% en peso, estearato de glicerilo en una concentración de aproximadamente 7% en peso, alcohol cetílico en una concentración de aproximadamente 7% en peso, cloruro de potasio en una concentración de aproximadamente 5% en peso, escualeno en una concentración de aproximadamente 4% en peso, un

20 polímero de estabilización en una concentración de aproximadamente 0.8% en peso, miristato de isopropilo en una concentración de aproximadamente 1% en peso, ácido oleico en una concentración de aproximadamente 1% en peso, propilenglicol en una concentración de aproximadamente 5% en peso, un agente tensoactivo de polisorbato en una concentración de

25 aproximadamente 2% en peso, e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno en una concentración de aproximadamente 7.5% de peso.

En algunos aspectos de la invención, una composición de la invención se administra a un sujeto usando un vehículo de suministro, tal

como una crema, gel, líquido, loción, rociador, aerosoles, o parche transdérmico. En un conjunto de modalidades, una composición de la invención puede ser aplicada o impregnada en un vendaje o un parche que se aplica a la piel de un sujeto. Un "sujeto", como se usa aquí, significa un animal humano o no humano. Ejemplos de sujetos incluyen, pero no se limitan a, un

5 mamífero tal como un perro, un gato, un caballo, un burro, un conejo, una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra, una rata (por ejemplo, *Rattus norvegicus*), un ratón (por ejemplo, *Mus musculus*), un conejillo de indias, un hámster, un primate (por ejemplo, un mono, un chimpancé, un mono, un simio,

10 un gorila, etc.), o lo similar. Este tipo de vehículos de suministro puede ser aplicado a la piel de un sujeto, tal como un sujeto humano. Ejemplos de vehículos de suministro se discuten aquí. El vehículo de suministro puede promover la transferencia en la piel de una concentración efectiva del donador de óxido nítrico y/o el agente farmacéutico, directa o indirectamente. Por

15 ejemplo, el vehículo de suministro puede incluir uno o más agentes de penetración, como se describe adicionalmente aquí. Aquellos de experiencia en la técnica conocen los sistemas y técnicas para la incorporación de un donador de óxido nítrico y/o un agente farmacéutico dentro de los vehículos de suministro, tal como una crema, gel, líquido, loción, rociador, aerosoles, o

20 parche transdérmico. En algunos casos, la concentración del donador de óxido nítrico y/o un agente farmacéutico en el vehículo de suministro se puede reducir con la inclusión de una mayor cantidad o concentración del agente de penetración, o incrementado para alargar el efecto benéfico. En un conjunto de modalidades, el donador de óxido nítrico y/o el agente farmacéutico se

25 pueden utilizar en combinación con un adjunto, como la teofilina (por ejemplo, el 10% de peso por volumen).

Otros materiales pueden estar presentes en el vehículo de suministro, por ejemplo, reguladores de pH, conservadores, agentes

tensoactivos, etc. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de agua, aceite mineral, estearato de glicerina, escualeno, estearato de propilenglicol, aceite de germen de trigo, estearato de glicerilo, miristato de isopropilo, estearato de esterilo, polisorbato 60, propilenglicol, ácido oleico, acetato de tocoferol, colágeno, estearato de sorbitan, vitamina A y D, trietanolamina, metilparabeno, extracto de aloe vera, imidazolidinil urea, propilparabeno, PND, y/o BHA.

Como ejemplos no limitantes específicos, una crema puede tener uno o más de (p/v): agua (20-80%), aceite blanco (3-18%), estearato de glicerilo (0.25-12%), escualeno (0.25-12%), alcohol cetílico (0.1-11%), estearato de propilenglicol (0.1-11%), aceite de germen de trigo (0.1-6%), polisorbato 60 (0.1-5%), propilenglicol (0.05-5%), colágeno (0.05-5%), estearato de sorbitan (0.05-5%), vitamina A (0.02-4%), vitamina D (0.02-4%), vitamina E (0.02-4%), trietanolamina (0.01-4%), metilparabeno (0.01-4%), extracto de aloe vera (0.01-4%), imidazolidinil urea (0.01-4%), propilparabeno (0.01-4%), BHA (0.01-4%), clorhidrato de L-arginina (0.25-25%), cloruro de sodio (0.25-25%), cloruro de magnesio (0.25-25%), y/o cloruro de colina (0.25-25%). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10 %, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc.

En otra modalidad, la crema puede incluir un agente farmacéutico, tal como ibuprofeno, y uno o más de los siguientes, en cualquier cantidad adecuada: agua (por ejemplo, 20-80%), clorhidrato de L-arginina (por ejemplo, 0-25%), cloruro de sodio (por ejemplo, 0-25%), cloruro de potasio (por ejemplo, 0-25%), estearato de glicerilo (por ejemplo, 0-15%), alcohol cetílico (por ejemplo, 0-15%), escualeno (por ejemplo, 0-15%), mistearato de isopropilo (por ejemplo, 0-15%), ácido oleico (por ejemplo, 0-15%), Tween 20 (por ejemplo, 0-10%), y/o butanodiol (por ejemplo, 0-10%). Los porcentajes

de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10 %, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc.

En algunas modalidades, la crema puede incluir un agente
5 farmacéutico, y una o más sales iónicas en una concentración de por lo menos suficiente para producir un ambiente biofísico hostil en relación con el agente farmacéutico. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): una entidad de unión de hidrógeno y/o cargado (0.001-30%), cloruro de colina (1-30%), cloruro de sodio (2-30%), y/o cloruro de magnesio (1-20% p/v). En
10 otro ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): clorhidrato de L-arginina (2.5-25%), cloruro de colina (10-30%), cloruro de sodio (5-20%), y/o cloruro de magnesio (5-20%). En aún otro ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): creatina (0.001-30%), inosina (0.001-30%), cloruro de colina (1-30%), cloruro de sodio (2-30%), cloruro de magnesio (1-20%), L-arginina
15 (0.1-25%), y/o teofilina (0.1-20%). En algunos casos, la crema también pueden contener clorhidrato de L-arginina (0-12.5% p/v) y/o teofilina (0-10% p/v). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10 %, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, etc. En estos
20 ejemplos, cloruro de colina, cloruro de sodio y/o cloruro de magnesio se pueden utilizar para proporcionar un ambiente de alta fuerza iónica.

Mientras ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno se describen aquí, se debe entender que esto es a modo de ejemplo solamente, y en otras modalidades, otros agentes farmacéuticos pueden utilizarse en lugar de, o
25 además de, ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno. Ejemplos no limitantes de agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas (por ejemplo, que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 2,000 Da, menos de aproximadamente 1,500 Da, o menos de aproximadamente 1,000 Da),

péptidos (por ejemplo, que tienen menos de aproximadamente 10, menos de aproximadamente 15, menos de aproximadamente 20 o menos de aproximadamente 25 aminoácidos), proteínas (por lo general más grandes que los péptidos), hormonas, vitaminas, ácidos nucleicos, o lo similar.

- 5 Ejemplos de agentes de farmacéuticos adecuados para el uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, NSAID (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) tal como ácido acetilsalicílico, naproxeno, celecoxib, refecoxib, etc.; agentes farmacéuticos con acción narcótica tal como morfina, codeína, propoxifeno, oxicodona, hidrocodon, u otros narcóticos similares,
- 10 agentes farmacéuticos para la disfunción eréctil o sexual, tales como yohimbie, alprostadiol, sildenafil, cialis, uprima, vardenafil, o lo similar; agentes farmacéuticos para la migraña, tal como dihidroergotamina y sus sales, ergotamina y sus sales, sumatriptan y sus sales, rizatriptan y sus sales, zolmitriptan y sus sales, etc.; agentes farmacéuticos para el tratamiento del
- 15 cabello, tal como finasterida, efloinitina, minoxidil, o lo similar; u otros agentes farmacéuticos tal como niacina, lidocaína, benzocaína, naproxeno, etc. Ejemplos adicionales incluyen agentes de mejoramiento muscular, por ejemplo, creatina o precursores de creatina (por ejemplo, fosfato de creatina), arginina y/u otros donadores de óxido nítrico y/o precursores de ATP, tales
- 20 como inosina, adenosina, inosina, adenina, hipoxantina, ribosa, fosfato (por ejemplo, fosfato monosódico), etc., y/o agentes esteroides anabólicos, tal como androsteno, DHEA, androstenediol, androstenediona, o lo similar. Otro ejemplo es efedra o sus componentes, tal como efedrina y pseudoefedrina. Aún otro ejemplo son agentes quimioterapéuticos o agentes para el
- 25 tratamiento de cáncer y/o infecciones virales; por ejemplo, pero no se limitan a tamoxifeno (por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de mama), cisplatino, carboplatino y moléculas relacionadas, ciclofosfamida y moléculas relacionadas, alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas incluyendo taxol, aciclovir

o lo similar. Por ejemplo, el cáncer y/o infecciones virales pueden ser cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de pene, cáncer testicular, u otros tipos de cáncer localizados, o infecciones virales tales como herpes.

En ciertos aspectos de la invención, un agente farmacéutico
5 puede combinarse con un agente de penetración, es decir, un agente que aumenta el transporte del agente farmacéutico en la piel, en relación con el transporte en ausencia del agente de penetración. En algunas modalidades, el agente de penetración puede definir y/o ser combinado con un ambiente biofísico hostil. Ejemplos de agentes de penetración son oleorresina de
10 capsicum o sus componentes, o de ciertas moléculas que contienen anillos heterociclos a los cuales se unen las cadenas de hidrocarburos.

Ejemplos no limitantes de agentes de penetración incluyen, pero no se limitan a, agentes tensoactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos (por ejemplo, sulfato de sodio dodecilo, polioxámeros, etc.), ácidos grasos y
15 alcoholes (por ejemplo, etanol, ácido oleico, ácido láurico, liposomas, etc.), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de bencilonio, bromuro de oxifenonio); alcanonas (por ejemplo, n-heptano); amidas (por ejemplo, urea, N, N-dimetil-m-toluamida), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, n-butirato), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico), polioles (por ejemplo, etilenglicol,
20 glicerol); sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), terpenos (por ejemplo, ciclohexano), ureas, azúcares, hidratos de carbono u otros agentes. En ciertas modalidades, el agente de penetración incluye una sal, por ejemplo, como se describe aquí.

Así, otro aspecto de la invención se proporciona para el
25 suministro de agentes farmacéuticos (por ejemplo, fármacos, compuestos biológicos, etc.) en el cuerpo, y estos tratamientos pueden ser sistémicos o localizados, por ejemplo, dirigidos a una ubicación específica del cuerpo, como la cabeza, uno o más músculos específicos, los genitales, etc.,

dependiendo de la aplicación específica.

En un conjunto de modalidades, agentes farmacéuticos son introducidos para ayudar en el tratamiento de condiciones o enfermedades médicas, y sus síntomas asociados. En algunas modalidades, la invención se proporciona para el tratamiento de condiciones médicas o enfermedades y/o dolencias usando agentes farmacéuticos (por ejemplo, para tratar a un sujeto diagnosticado con una condición médica o enfermedad), y en algunos casos, la invención se proporciona para el suministro de una cantidad mínima de agentes farmacéuticos para proporcionar los niveles efectivos de la medicación a una zona afectada por vía tópica, mientras se limitan los efectos secundarios. En algunos casos, la dosis efectiva del agente farmacéutico puede ser inferior a la dosificación efectiva del agente farmacéutico cuando se toma por vía oral. Otras modalidades de la invención proporcionan métodos para tratar el dolor, por ejemplo, dolor de migraña, dolor de artritis, otros dolores de cabeza, dolor en las articulaciones, dolor muscular y otros tipos de dolor. En consecuencia, en algunas modalidades, una composición puede ser aplicada tópicamente a una ubicación específica del cuerpo, por ejemplo, a un sitio de dolor. Además, en algunos casos, una composición como se describe aquí se puede utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, u otras enfermedades o condiciones como se discute aquí.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un kit que incluye una o más de las composiciones discutidas aquí. Un "kit", como aquí se utiliza, normalmente define un paquete o un montaje que incluye una o más de las composiciones de la invención, y/u otras composiciones relacionadas con la invención, por ejemplo, como se describe aquí. Cada una de las composiciones del kit puede ser provista en forma líquida (por ejemplo, en solución), o en forma sólida (por ejemplo, un polvo seco). En ciertos casos,

algunas de las composiciones pueden ser constituidas o de otra manera procesables (por ejemplo, a una forma activa), por ejemplo, mediante la adición de un solvente adecuado u otras especies, que pueden o no ser proporcionados con el kit. Ejemplos de otras composiciones o componentes asociados con la invención incluyen, pero no se limitan a, solventes, agentes tensoactivos, diluyentes, sales, reguladores de pH, emulsionantes, agentes quelantes, fibras, antioxidantes, agentes aglutinantes, agentes de carga, conservantes, agentes de secado, antimicrobianos, agujas, jeringas, materiales de envasado, tubos, botellas, matraces, vasos, platos, fritas, filtros, anillos, pinzas, vendas, parches, contenedores, y lo similar, por ejemplo, para usar, en administración, modificación, montaje, almacenamiento, envasado, preparación, mezclado, dilución, y/o preservación de los componentes de composiciones para un uso particular, por ejemplo, para una muestra y/o un sujeto.

Un kit de la invención puede, en algunos casos, incluir instrucciones en cualquier forma que se proporcionan en relación con las composiciones de la invención de tal manera que una persona con experiencia en la técnica pueda reconocer que las instrucciones han de ser asociadas con las composiciones de la invención. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir instrucciones para el uso, modificación, mezclado, dilución, conservación, administración, montaje, almacenamiento, envasado, y/o preparación de las composiciones y/u otras composiciones asociadas con el kit. En algunos casos, las instrucciones también pueden incluir instrucciones para el suministro y/o administración de las composiciones, por ejemplo, para un uso particular, por ejemplo, a una muestra y/o un sujeto. Las instrucciones pueden ser proporcionadas en cualquier forma reconocible por una persona con experiencia en la técnica como un vehículo adecuado para contener las instrucciones, por ejemplo, escritas o publicadas, verbales, auditivas (por

ejemplo, telefónicas), digitales, ópticas, visuales (por ejemplo, video, DVD, etc.) o comunicaciones electrónicas (que incluyen Internet o comunicaciones basadas en la red), proporcionadas de alguna manera.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a los métodos de promoción de una o más modalidades de la invención como se discute aquí, por ejemplo, los métodos de promoción de la fabricación o el uso de composiciones tales como los descritos anteriormente, métodos de promoción de kits como se discute anteriormente, o lo similar. Como se usa aquí, "promovido" incluye todos los métodos de hacer negocios, incluyendo pero no limitados a, métodos de venta, publicidad, asignación, licencia, contratación, instrucción, educación, investigación, importación, exportación, negociación, financiación, préstamo, comercio, venta, reventa, distribución, reparación, sustitución, aseguramiento, demanda, patentes, o lo similar, que están asociados con los sistemas, dispositivos, aparatos, artículos, métodos, composiciones, kits, etc., de la invención como se discute aquí. Métodos de promoción se pueden realizar por cualquiera de las partes, incluyendo pero no limitados a, partidos personales, negocios (públicos o privados), asociaciones, corporaciones, fideicomisos, agencias contractuales o sub-contractuales, instituciones educativas, tal como colegios y universidades, instituciones de investigación, hospitales u otras instituciones clínicas, agencias gubernamentales, etc. Actividades promocionales pueden incluir comunicaciones de cualquier forma (por ejemplo, escrita, oral y/o comunicaciones electrónicas, tales como, pero no limitada a, e-mail, telefónica, Internet, basada en la red, etc.) que están claramente asociadas con la invención.

En un conjunto de modalidades, el método de promoción puede incluir una o más instrucciones. Como se usa aquí, "instrucciones" puede definir un componente de utilidad de instrucciones (por ejemplo, direcciones,

guías, advertencias, etiquetas, notas, FAQ o "preguntas frecuentes", etc.), y usualmente incluyen instrucciones por escrito o relacionadas con la invención y/o en el envasado de la invención. Las instrucciones también pueden incluir comunicaciones de instrucciones en cualquier forma (por ejemplo, oral, 5 electrónica, acústica, digital, óptica, visual, etc.), proporcionadas de cualquier manera que un usuario claramente reconocerá que las instrucciones han de asociarse con la invención, por ejemplo, como se discute aquí.

Los siguientes documentos se incorporan aquí para referencia: Solicitud de patente internacional No. PCT/US98/19429, presentada el 17 de 10 septiembre, 1998, titulada "A Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," por E. Fossel, publicada como WO 99/13717 en 25 de marzo, 1999; Solicitud de patente internacional No. PCT/US2005/005726, presentada el 23 de febrero, 2005, titulada "Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance," por E. Fossel, et al., publicada como WO 15 2005/081964 el 9 de septiembre, 2005; Solicitud de patente internacional No. PCT/US2005/013228, presentada el 19 de abril, 2005, titulada "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment," por E. Fossel, publicada como WO 2005/102282 el 3 de noviembre, 2005; y Solicitud de patente internacional No. 20 PCT/US2005/013230, presentada el 19 de abril, 2005, titulada "Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow," por E. Fossel, publicada como WO 2005/102307 el 3 de noviembre, 2005.

También incorporados para referencia aquí son Solicitud de patente de E.U.A. serie No. 08/932,227, presentada el 27 de septiembre, 25 1997, titulada "Topical Delivery of Arginine of Cause Beneficial Effects," por E.T. Fossel, publicada como 2002/0041903 el 11 de abril, 2002; Solicitud de patente de E.U.A. serie No. 10/201,635, presentada el 22 de julio, 2002, titulada "Topical Delivery of L-Arginine to Cause Beneficial Effects," por E.T.

Fossel, publicada como 2003/0028169 el 6 de febrero, 2003; Solicitud de patente de E.U.A. serie No. 10/213,286, presentada el 5 de agosto, 2002, titulada "Topical and Oral Arginine to Cause Beneficial Effects" por E.T. Fossel, publicada como 2003/0018076 el 23 de enero, 2003; Patente de E.U.A. No. 5,895,658, presentada el 20 de abril, 1999, titulada "Topical Delivery of L-Arginine to Cause Tissue Warming," por E.T. Fossel; Patente de E.U.A. No. 5,922,332, presentada el 13 de julio, 1999, titulada "Topical Delivery of Arginine to Overcome Pain," por E.T. Fossel; Patente de E.U.A. No.6,207,713, presentada el 27 de marzo, 2001, titulada "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," por E.T. Fossel; y Patente de E.U.A. No. 6,458,841, presentada el 1 de octubre, 2002, titulada "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," por E.T. Fossel.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar ciertas modalidades de la presente invención, pero no ejemplifican el alcance completo de la invención.

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra un método para preparar una fórmula transdérmica de la invención que incluye ibuprofeno. La composición final se muestra en el cuadro 1. Por supuesto, aquellos de experiencia ordinaria en la técnica entenderán que los porcentajes distintos de los enumerados posteriormente son también posibles, de acuerdo con otras modalidades de la invención.

CUADRO 1

Ingrediente	% p/p
Agua	40.9
Cloruro de sodio	10.0
Clorhidrato de L-arginina	7.5
Ibuprofeno (sal sódica)	7.5
Estearato de glicerilo (SE)	7.0
Alcohol cetílico	7.0
Cloruro de potasio	5.0
Escualeno	4.0
Goma xantano	0.8
Miristato de isopropilo	1.0
Ácido oleico	1.0
Propilenglicol	5.0
Polisorbato-20	2.0

5

10

Para preparar la formulación de este ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potásico, L-arginina e ibuprofeno se mezclan con agua, luego se calientan a 74°C con un mezclado rápido. En un recipiente separado, los ingredientes restantes se mezclan juntos y se calientan a 74°C. Los otros ingredientes se añaden después a la fase de agua a 74°C con un mezclado rápido. La mezcla después se enfría a temperatura ambiente con mezclado continuo. En este punto, una emulsión se forma con una consistencia relativamente delgada. La emulsión se homogeniza entonces a gran velocidad a temperatura ambiente para espesar la consistencia.

15

20

25

Mientras que varias modalidades de la presente invención han sido descritas e ilustradas aquí, aquellos de experiencia en la técnica fácilmente visualizarán una variedad de otros medios y/o estructuras para la realización de las funciones y/o la obtención de los resultados y/o una o más de las ventajas descritas aquí, y cada una de estas variaciones y/o modificaciones se considerará que están dentro del alcance de la presente invención. En términos más generales, aquellos de experiencia en la técnica apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones que se describen aquí están destinados a ser ejemplares y que los parámetros actuales, dimensiones, materiales, y/o configuraciones

dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las cuales las enseñanzas de la presente invención es/son utilizadas. Aquellos de experiencia en la técnica reconocerán, o son capaces de determinar usar no más de una experimentación de rutina, muchos equivalentes a las modalidades específicas de la invención descritas aquí. Por lo tanto, se entiende que las modalidades anteriores se presentan a modo de ejemplo solamente, y que, en el alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes, la invención puede ser practicada de otra manera que no esté específicamente descrito y reivindicado. La presente invención se refiere a cada elemento individual, sistema, artículo, material, kit y/o método descrito aquí. Además, cualquier combinación de dos o más aspectos, sistemas, artículos, materiales, kit y/o métodos, si tales aspectos, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos no son mutuamente inconsistentes, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Todas las definiciones, tal como se definen y se usan aquí, deben entenderse que controlan las definiciones del diccionario, definiciones en los documentos incorporados por referencia, y/o significados ordinarios de los términos definidos.

Los artículos indefinidos "un" y "una", como se usan aquí en la especificación y en las reivindicaciones, a menos que claramente se indique lo contrario, deben entenderse en el sentido de "al menos uno".

La frase "y/o", como se usa aquí en la especificación y en las reivindicaciones, debe entenderse en el sentido de "uno o ambos" de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes en forma conjunta en algunos casos y presentes disyuntivamente en otros casos. Múltiples elementos enlistados con "y/o" deben ser interpretado de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos así unidos. Otros elementos que opcionalmente pueden estar presentes otros de los elementos

identificados específicamente por la cláusula "y/o", ya sea relacionados o no relacionados con los elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, una referencia a "A y/o B", cuando se utiliza junto con lenguaje abierto-cerrado tal como "que comprende" puede referirse, en una modalidad, a A solamente (incluyendo opcionalmente elementos diferentes de B), en otra modalidad, a B solamente (incluyendo opcionalmente elementos diferentes de A), en aún otra modalidad, tanto A como B (incluyendo opcionalmente otros elementos), etc.

Como se usa aquí en la especificación y las reivindicaciones, "o" debe entenderse que tiene el mismo significado que "y/o" como se define anteriormente. Por ejemplo, al separar elementos en una lista, "o" o "y/o" deberá ser interpretado como inclusivo, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluyendo a más de uno, de un número o una lista de elementos, y, opcionalmente, elementos no enlistados adicionalmente. Solamente términos indican claramente lo contrario, tal como "sólo uno de" o "exactamente uno de", o, cuando se usa en las reivindicaciones, "que consiste de" se referirá a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término "o" como se usa aquí sólo será interpretado como una indicación de alternativas exclusivas (es decir, "uno o el otro pero no ambos") cuando es precedido por los términos de exclusividad, tal como "ninguno", "uno de", "sólo uno de" o "exactamente uno de". "Que consiste esencialmente de", cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado ordinario que se utiliza en el campo del derecho de patentes.

Como se usa aquí en la especificación y en las reivindicaciones, la frase "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, debe ser entendida en el sentido de al menos un elemento seleccionado de una o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluyendo al menos uno de cada elemento específicamente enlistado en la

lista de elementos y no exclusivamente cualquier combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que los elementos opcionalmente puedan estar presentes diferente de otros elementos identificados específicamente en la lista de elementos a los que la frase "al menos uno" se refiere, ya sea relacionado o no relacionado con aquellos elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante" al menos uno de A y B" (o, equivalentemente, "al menos uno de A o B", o equivalentemente "al menos uno de A y/o B") puede referirse , en una modalidad, a por lo menos a uno, incluyendo opcionalmente más de uno, A, con B no presente (y, opcionalmente, incluyendo otros elementos de B), en otra modalidad, al menos a uno, incluyendo opcionalmente más de uno, B, con A no presente (y opcionalmente incluyendo otros elementos de A), en aún otra modalidad, al menos a uno, incluyendo opcionalmente más de uno, A, y al menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, B (y opcionalmente incluyendo otros elementos) , etc.

También debe entenderse que, a menos que claramente se indique lo contrario, en cualquiera de los métodos reclamados aquí que incluyen más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no se limita necesariamente a la orden en la cual las etapas o actos del método se recitan.

En las reivindicaciones, así como en la especificación anterior, todas las frases de transición tal como "que comprende", "que incluye", "que porta", "que tiene", "que contiene", "que involucra ", "que mantiene", "compuesto por" y lo similar, se debe entender que es abierta-cerrada, es decir, que significa que incluyen pero no se limitan a. Sólo las frases de transición "que consiste de" y "que consiste esencialmente de" deberán ser frases de transición cerradas o semi-cerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de Oficina de Patentes de Estados Unidos de los

procedimientos de examen de patentes, Sección 2111.03.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una composición para el suministro tópico en la piel de un sujeto, la composición que comprende: un donante de óxido nítrico; un ambiente hostil biofísico; un polímero de estabilización; propilenglicol; un agente tensoactivo polisorbato; e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

10 2.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque cada uno de los donantes de óxido nítrico, el ambiente hostil biofísico, goma de xantano, el propilenglicol, el polisorbato 20 y el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno están contenidos dentro de un vehículo de suministro.

15 3.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada además porque la composición es estable cuando se expone a una temperatura de 40°C para al menos aproximadamente un día.

20 4.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada además porque la composición es estable cuando se expone a una temperatura de 40°C para al menos aproximadamente una semana.

25 5.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada además porque la composición es estable cuando se expone a una temperatura de 40°C por al menos aproximadamente 4 semanas.

6.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada además porque la composición es una crema.

7.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada además porque la composición es un gel.

8.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada además porque la composición es una loción.

9.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizada además porque la composición está dentro de un parche transdérmico.

10.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizada además porque el donante de óxido nítrico comprende L-arginina.

11.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizada además porque el donante de óxido nítrico comprende una sal de L-arginina.

12.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada además porque el donante de óxido nítrico comprende L-arginina HCl.

13.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizada además porque el donante de óxido nítrico está presente en una concentración de por lo menos aproximadamente 0.5% en peso de la composición.

14.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizada además porque el donante de óxido nítrico está presente en una concentración de al menos aproximadamente 5% en peso de la composición.

15.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada además porque el donante de óxido nítrico está presente en una concentración de al menos aproximadamente 7%

del peso de la composición.

16.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada además porque el ambiente biofísico hostil es capaz de conducir el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno a través de la capa córnea.

17.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico comprende una sal iónica.

18.- La composición de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada además porque la sal iónica está presente en una concentración de al menos aproximadamente 5% en peso de la composición.

19.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizada además porque la sal iónica está presente en una concentración de al menos aproximadamente 7% en peso de la composición.

20.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17-19, caracterizada además porque la sal iónica está presente en una concentración de al menos 10% en peso de la composición.

21.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico comprende cloruro de colina.

22.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico comprende cloruro de magnesio.

23.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico comprende cloruro de calcio.

24.- La composición de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-23, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico tiene una fuerza iónica de al menos aproximadamente 0.25 M.

25.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizada además porque el ambiente hostil
5 biofísico tiene una fuerza iónica de por lo menos aproximadamente 1 M.

26.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico tiene un pH de por lo menos aproximadamente 9.

27.- La composición de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-25, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico tiene un pH de menos de aproximadamente 5.

28.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, caracterizada además porque el ambiente hostil biofísico comprende un componente con un coeficiente de partición octanol-
15 agua de por lo menos aproximadamente 1000.

29.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, caracterizada además porque el ambiente biofísico hostil es capaz de provocar que el donante de óxido nítrico migre desde la composición en la piel de un sujeto cuando la composición se aplica al sujeto.

20 30.- La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque el sujeto es humano.

31.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, caracterizada además porque la composición además comprende un paquete que contiene el donante de óxido nítrico, el paquete es
25 seleccionado del grupo que consiste de liposomas, emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno y combinaciones de los mismos.

32.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizada además porque el polímero de

estabilización comprende goma de xantano.

33.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, caracterizada además porque el polímero de estabilización comprende KELTROL® BT.

5 34.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, caracterizada además porque el polímero de estabilización se compone esencialmente de KELTROL® BT y/o KELTROL® RD.

10 35.- La composición de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la proporción de KELTROL® BT a KELTROL® RD dentro de la composición es 3:5.

15 36.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 34 o 35, caracterizada además porque el KELTROL® BT está presente en una concentración de aproximadamente 0.3% en peso de la composición y la KELTROL® RD está presente en una concentración de 0.5% en peso de la composición.

20 37. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, caracterizada además porque el polímero de estabilización está presente en una concentración de por lo menos aproximadamente 0.5% en peso de la composición.

38.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, caracterizada además porque el polímero de estabilización está presente en una concentración de por lo menos aproximadamente 0.8% en peso de la composición.

25 39.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, caracterizada además porque el propilenglicol está presente en una concentración de al menos un 3% en peso de la composición.

40.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizada además porque el propilenglicol está presente en una concentración de al menos aproximadamente 5% en peso de la composición.

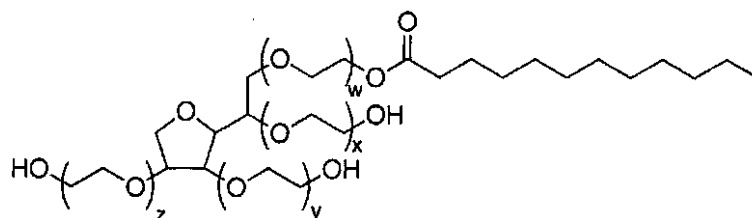
5 41.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-40, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato es Polisorbato 20.

10 42.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-41, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato es un polisorbato que comprende una porción de monolaurato de sorbitan.

15 43.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato está presente en una concentración de al menos aproximadamente 1% en peso de la composición.

20 44.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-43, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato está presente en una concentración de al menos aproximadamente 2% en peso de la composición.

25 45.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-44, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato tiene una fórmula:



46.- La composición de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada además porque $w + x + y + z$ es 20.

47.- La composición de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-46, caracterizada además porque la composición tiene una proporción del polímero de estabilización a propilenglicol al agente tensoactivo de polisorbato de aproximadamente 1:6.25:2.5.

48.- La composición de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-47, caracterizada además porque la composición comprende ibuprofeno.

49.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48, caracterizada además porque la composición comprende una sal de ibuprofeno.

10 50.- La composición de conformidad con la reivindicación 49, caracterizada además porque la composición comprende una sal de sodio de ibuprofeno.

51.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-50, caracterizada además porque el ibuprofeno y/o la sal de
15 ibuprofeno está presente en una concentración de al menos aproximadamente 1% en peso de la composición.

52.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, caracterizada además porque el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno está presente en una concentración de al menos aproximadamente
20 3% en peso de la composición.

53. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-52, caracterizada además porque el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno está presente en una concentración de al menos aproximadamente 5% en peso de la composición.

25 54.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-53, caracterizada además porque el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno está presente en una concentración de al menos aproximadamente 7% en peso de la composición.

55.- Un método, que comprende la aplicación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-54 a un sujeto.

56.- Una composición para el suministro tópico en la piel de un sujeto, en donde por lo menos aproximadamente 80% en peso de la
5 composición comprende: agua; al menos una sal de cloruro; un donante de óxido nítrico; un polímero de estabilización; propilenglicol; un agente tensoactivo de polisorbato; ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

57.- La composición de conformidad con la reivindicación 56, caracterizada además porque la composición además comprende estearato
10 de glicerilo.

58.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56 o 57, caracterizada además porque la composición además comprende alcohol cetílico.

59.- La composición de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 56-58, caracterizada además porque la composición además comprende escualeno.

60.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-59, caracterizada además porque la composición además comprende miristato de isopropilo.

20 61.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-60, caracterizada además porque la composición además comprende ácido oleico.

62.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-61, caracterizada además porque el agua está presente
25 en una concentración de al menos aproximadamente 35% en peso de la composición.

63.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-62, caracterizada además porque el agua está presente

en una concentración de al menos aproximadamente 40% en peso de la composición.

64.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-63, caracterizada además porque al menos una sal cloruro
5 crea un entorno biofísico hostil.

65.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-64, caracterizada además porque la sal es cloruro de sodio.

66.- La composición de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 56-65, caracterizada además porque el cloruro de sodio está presente en una concentración de al menos aproximadamente 5% en peso de la composición.

67.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-66, caracterizada además porque el cloruro de sodio está
15 presente en una concentración de al menos aproximadamente 10% en peso de la composición.

68.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-67, caracterizada además porque el cloruro de sodio está
20 presente en una concentración de al menos aproximadamente 15% en peso de la composición.

69.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-68, caracterizada además porque el donador de óxido nítrico comprende L-arginina.

70.- La composición de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 56-69, caracterizada además porque el donador de óxido nítrico comprende una sal de L-arginina.

71.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-70, caracterizada además porque el donador de óxido

nítrico está presente en una concentración de al menos aproximadamente 3% en peso de la composición.

72.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-71, caracterizada además porque el donador de óxido nítrico está presente en una concentración de al menos aproximadamente 7% en peso de la composición.

73.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-72, caracterizada además porque el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno está presente en una concentración de al menos aproximadamente 3% en peso de la composición.

74.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-73, caracterizada además porque el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno está presente en una concentración de al menos aproximadamente 7% en peso de la composición.

75.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-74, caracterizada además porque la composición comprende una sal de sodio de ibuprofeno.

76.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-75, caracterizada además porque el polímero de estabilización consiste esencialmente de KELTROL® y/o KELTROL® RD.

77.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-76, caracterizada además porque el polímero de estabilización está presente en una concentración de al menos aproximadamente 0.5%.

78.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-77, caracterizada además porque el polímero de estabilización está presente en una concentración de al menos aproximadamente 0.8%.

79.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-78, caracterizada además porque el propilenglicol está presente en una concentración de al menos aproximadamente 3%.

5 80.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-79, caracterizada además porque el propilenglicol está presente en una concentración de al menos aproximadamente 5%.

10 81.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-80, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato está presente en una concentración de al menos aproximadamente 1% en peso de la composición.

82.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-81, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato está presente en una concentración de al menos aproximadamente 2% en peso de la composición.

15 83.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 56-82, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato es Polisorbato 20.

84.- Un método, que comprende la aplicación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 56-83 a un sujeto.

20 85.- Una composición para suministro tópico a la piel de un sujeto, la composición que consiste esencialmente de: agua; cloruro de sodio; un donador de óxido nítrico; estearato de glicerilo, alcohol cetílico, cloruro de potasio; escualeno; un polímero de estabilización; miristato de isopropilo; ácido oleico; propilenglicol; un agente tensoactivo de polisorbato; e ibuprofeno
25 y/o una sal de ibuprofeno.

86.- La composición de conformidad con la reivindicación 85, caracterizada además porque el agua está presente en una concentración de aproximadamente 40.9% en peso de la composición.

87.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85 u 86, caracterizada además porque el cloruro de sodio está presente en una concentración de aproximadamente 10% en peso de la composición.

5 88.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-87, caracterizada además porque el donador de óxido nítrico es L-arginina HCl.

10 89.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-88, caracterizada además porque el donador de óxido nítrico está presente en una concentración de aproximadamente 7.5% en peso de la composición.

90.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-89, caracterizada además porque la composición comprende una sal de sodio de ibuprofeno.

15 91.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-90, caracterizada además porque el ibuprofeno y/o la sal de ibuprofeno está presente en una concentración de aproximadamente 7.5% en peso de la composición.

20 92.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-91, caracterizada además porque el estearato de glicerol está presente en una concentración de aproximadamente 7% en peso de la composición.

25 93.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-92, caracterizada además porque el alcohol cetílico está presente en una concentración de aproximadamente 7% en peso de la composición.

94.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-93, caracterizada además porque el cloruro de potasio

55

está presente en una concentración de aproximadamente 5% en peso de la composición.

95.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-94, caracterizada además porque el escualeno está presente en una concentración de aproximadamente 4% en peso de la composición.

96.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-95, caracterizada además porque el polímero de estabilización comprende goma xantano.

10 97.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-96, caracterizada además porque el polímero de estabilización consiste esencialmente de KELTROL® y/o KELTROL® RD.

15 98.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-97, caracterizada además porque el polímero de estabilización está presente en una concentración de aproximadamente 0.8% en peso de la composición.

20 99.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-98, caracterizada además porque el miristato de isopropilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% en peso de la composición.

100.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-99, caracterizada además porque el ácido oleico está presente en una concentración de aproximadamente 1% en peso de la composición.

25 101.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 85-100, caracterizada además porque el propilenglicol está presente en una concentración de 5%.

102.- La composición de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 85-101, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato es Polisorbato 20.

103.- Un método, que comprende la aplicación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 85-102 a un sujeto.

- 5 104.- Una composición para suministro tópico a la piel de un sujeto, la composición que comprende cada uno de los siguientes compuestos en concentraciones de no más de $\pm 20\%$ de las concentraciones establecidas: agua en una concentración de aproximadamente 44.2% en peso; cloruro de sodio en una concentración de aproximadamente 10% en peso; un donador
- 10 de óxido nítrico en una concentración de aproximadamente 7.5% en peso; estearato de glicerilo en una concentración de aproximadamente 7% en peso; alcohol cetílico en una concentración de aproximadamente 7% en peso; cloruro de potasio en una concentración de aproximadamente 5.5% en peso; propilenglicol en una concentración de aproximadamente 5% en peso;
- 15 escualeno en una concentración de aproximadamente 4% en peso; un agente tensoactivo de polisorbato en una concentración de aproximadamente 2% en peso; y miristato de isopropilo en una concentración de aproximadamente 1% en peso; ácido oleico en una concentración de aproximadamente 1% en peso; un polímero de estabilización en una concentración de aproximadamente
- 20 0.8% en peso; ibuprofeno y/o sal de ibuprofeno en una concentración de aproximadamente 5.0% en peso.

105.- La composición de conformidad con la reivindicación 104, caracterizada además porque el polímero de estabilización es goma de xantano.

- 25 106.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 104 o 105, caracterizada además porque el polímero de estabilización consiste esencialmente de KELTROL® y/o KELTROL® RD.

107.- La composición de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 104-106, caracterizada además porque el agente tensoactivo de polisorbato es glucosa de polisorbato.

108.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 104-107, caracterizada además porque la composición
5 comprende los compuestos descritos en la reivindicación en concentraciones de no más de $\pm 10\%$ de las concentraciones establecidas.

109.- Un método, que comprende la aplicación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 104-108 a un sujeto.

110.- Un método que comprende la aplicación de al menos una
10 porción de la piel de un sujeto, una composición que comprende: un donador de óxido nítrico; un ambiente biofísico hostil; un polímero de estabilización; propilenglicol; un agente tensoactivo de polisorbato; e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

111.- Una composición para suministro tópico a la piel de un
15 sujeto, la composición que comprende: un polímero de estabilización; propilenglicol; un agente tensoactivo de polisorbato; e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

112.- Una composición para suministro tópico a la piel de un
20 sujeto, en donde al menos aproximadamente 80% en peso de la composición comprende: agua; al menos una sal de cloruro; un polímero de estabilización; propilenglicol; un agente tensoactivo de polisorbato; e ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención generalmente se refiere al suministro transdermal de varias composiciones; en algunos aspectos, el suministro transdermal puede facilitarse mediante el uso de un ambiente hostil biofísico; un conjunto de modalidades proporciona una composición para el suministro tópico que comprende ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno, un donante de óxido nítrico y opcionalmente, un ambiente hostil biofísico; en algunos casos, la composición puede ser estabilizada mediante un polímero de estabilización como goma xantano, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD; propilenglicol; y un agente tensoactivo de polisorbato tal como Polisorbato 20, que inesperadamente proporciona estabilidad de temperatura para la composición, por ejemplo, a temperaturas elevadas como mínimo 40°C (al menos unos 104°F), en comparación con composiciones que carecen de uno o varios de éstos.

20

31B

P11/1644F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/003749

59

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/19 A61K9/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/096360 A1 (ISW GROUP INC [US]; SPANN-WADE MONIQUE [US]; WARD ANTHONY J [US]) 14 September 2006 (2006-09-14) the whole document paragraphs [0055], [0239]; table 1a paragraphs [0020], [0030], [0173], [0189] - [0195], [0227], [0245]	111
X	US 2007/253911 A1 (TAMARKIN DOV [IL] ET AL) 1 November 2007 (2007-11-01)	111
Y	the whole document paragraph [0414]	1-112
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2010

Date of mailing of the international search report

19/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luangkhot, Nathalie

60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/003749

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/13717 A1 (STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGI [US]) 25 March 1999 (1999-03-25)	1-112
Y	the whole document claims 83,84 page 2, line 23 page 8, last paragraph - page 9, paragraph 2 claims 1,6,7,8,70,75 -----	1-112
X	WO 2005/102282 A1 (STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGI [US]; FOSSEL ERIC THOR [US]) 3 November 2005 (2005-11-03)	1-112
Y	the whole document page 18, lines 12-22 page 17, line 25 - page 18, line 11 examples 1-3 claims 64,65,66,71,73,,83,86 claims 1,13,14,30,32,57-63 page 18, lines 23-26; table 3 -----	1-112
X	WO 2005/102307 A2 (STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGI [US]; FOSSEL ERIC THOR [US]) 3 November 2005 (2005-11-03)	1-112
Y	the whole document page 18, lines 13-23 page 17, line 18 - page 18, line 12 examples 4-6 claims 1,4,5,8,10,18,23 page 18, lines 24-28; table 3 -----	1-112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/003749

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claim: 111

A composition for topical delivery to the skin of a subject, the composition comprising:

- a/ ibuprofen and/or an ibuprofen salt;
 - b/ a stabilization polymer;
 - c/ propylene glycol;
 - d/ a polysorbate surfactant.
-

2. claim: 112

A composition for topical delivery to the skin of a subject, the composition comprising:

- the same ingredients a/, b/, c/ and d/ as in claim 111, and further comprising:
 - e1/ at least one chloride salt and
 - g/ water.
-

3. claims: 1-110

A composition for topical delivery to the skin of a subject, the composition comprising:

- the same ingredients a/, b/, c/ and d/ as in claim 111, and further comprising:
 - e2/ a hostile biophysical environment,
 - f/ a nitric oxide donor.
-

63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/003749

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006096360 A1	14-09-2006	AU 2006220964 A1 BR PI0608077 A2 CA 2599968 A1 EP 1858503 A1 JP 2008531693 T KR 20080008321 A US 2007053984 A1	14-09-2006 10-11-2009 14-09-2006 28-11-2007 14-08-2008 23-01-2008 08-03-2007
US 2007253911 A1	01-11-2007	NONE	
WO 9913717 A1	25-03-1999	AT 456302 T AU 737199 B2 AU 9318698 A CA 2303394 A1 EP 2158907 A2 EP 1041880 A1 JP 4352114 B2 JP 2002515401 T JP 2009143968 A	15-02-2010 09-08-2001 05-04-1999 25-03-1999 03-03-2010 11-10-2000 28-10-2009 28-05-2002 02-07-2009
WO 2005102282 A1	03-11-2005	AU 2005235308 A1 AU 2005235309 A1 CA 2563670 A1 CA 2563678 A1 EP 1737441 A2 EP 1737429 A1 JP 2007532696 T JP 2007532697 T US 2009123528 A1 US 2009221536 A1 US 2008280984 A1 WO 2005102307 A2	03-11-2005 03-11-2005 03-11-2005 03-11-2005 03-01-2007 03-01-2007 15-11-2007 15-11-2007 14-05-2009 03-09-2009 13-11-2008 03-11-2005
WO 2005102307 A2	03-11-2005	AU 2005235308 A1 AU 2005235309 A1 CA 2563670 A1 CA 2563678 A1 EP 1737441 A2 EP 1737429 A1 JP 2007532696 T JP 2007532697 T US 2009123528 A1 US 2009221536 A1 US 2008280984 A1 WO 2005102282 A1	03-11-2005 03-11-2005 03-11-2005 03-11-2005 03-01-2007 03-01-2007 15-11-2007 15-11-2007 14-05-2009 03-09-2009 13-11-2008 03-11-2005

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHEN, Tani
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.
Federal Reserve Plaza
600 Atlantic Avenue
Boston, MA 02210-2206
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 09 March 2011 (09.03.2011)	
Applicant's or agent's file reference S1509.70041	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2009/003749	International filing date (day/month/year) 24 June 2009 (24.06.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address FOSSEL, Eric, Thor 58 Charles Street Cambridge, Massachusetts 02141 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address FOSSEL, Eric, Thor 2 Clinton Street, Apt. 31 Cambridge, Massachusetts 02139 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Mandallaz Stephane e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	--

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País		(51) Int Cl: A61K 031/019 (71) Solicitante(s) STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC (72) Inventor(es) ERIC THOR FOSSEL (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 24/01/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/06/2009 No. de solicitud PCT/US2009/003749		(87) Publicación internacional Fecha: 29/12/2010 N° publicación: WO 2010/151240 A1	
(54) Titulo: COMPOSICIÓN TÓPICA QUE CONTIENE IBUPROFENO			

Resumen:

La presente invención generalmente se refiere al suministro transdermal de varias composiciones; en algunos aspectos, el suministro transdermal puede facilitarse mediante el uso de un ambiente hostil biofisico; un conjunto de modalidades proporciona una composición para el suministro tópico que comprende ibuprofeno y/o una sal de ibuprofeno, un donante de óxido nítrico y opcionalmente, un ambiente hostil biofisico; en algunos casos, la composición puede ser estabilizada mediante un polímero de estabilización como goma xantano, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD; propilenglicol; y un agente tensoactivo de polisorbato tal como Polisorbato 20, que inesperadamente proporciona estabilidad de temperatura para la composición, por ejemplo, a temperaturas elevadas como mínimo 40°C (al menos unos 104°F), en comparación con composiciones que carecen de uno o varios de éstos.

66

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000256
		Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	93 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO DE UTILIDAD	185.000.00 185.000.00
			\$185.000.00
=====			

SON: **CIENTO OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-009983- -00000-0000
Fecha: 2012-01-24 12:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

COLO: 19059- 841-001-6

62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000267
		Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	300.000.00	300.000.00
			\$300.000.00
=====			

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


No. 12-009983- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

COLO: 19059-841-001-6.

68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

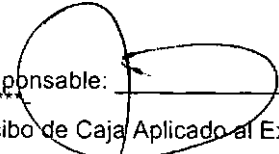
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000268
		Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	300.000.00
			\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009983- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

COLO: 191059 - 841 - 001 - 6

69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 001888
		Bogotá D.C., Enero 06 de 2012 - 17:11:42

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470923	06/01/2012	22.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1621 TASA ANUAL C.RECARGO A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE P	410.000.00 410.000.00
			\$410.000.00
			=====

SON: **CUATROCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-009983- -00000-0000
Fecha: 2012-01-24 12:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

COLO: 19059-841-001-6

70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 004893
		Bogotá D.C., Enero 18 de 2012 - 16:03:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470934	18/01/2012	15.880.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES
			820.000.00 820.000.00
			\$820.000.00
=====			

SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009983- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

COLO: 19059-841-001-6.

71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 004894

Bogotá D.C., Enero 18 de 2012 - 16:03:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470934	18/01/2012	15.880.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			820.000.00	820.000.00
				\$820.000.00

SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009983-00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

COLO: 19059-241-001-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 18 de 2012 - 16:03:25

72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 004895

Bogotá D.C., Enero 18 de 2012 - 16:03:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470934	18/01/2012	15.880.000.00

*** Conceptos Pagados ***

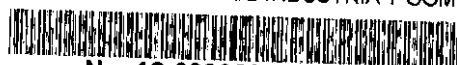
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			820.000.00	820.000.00
				\$820.000.00

SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009983-00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 72

COLO: 19009-841-001-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Enero 18 de 2012 - 16:03:25



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILID

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐