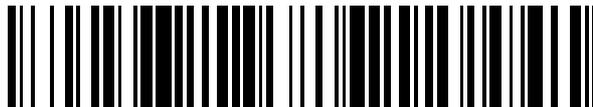


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 386**

51 Int. Cl.:
A61P 17/10 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01971509 .3**
96 Fecha de presentación: **02.10.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1409022**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE ESPUMA QUE COMPRENDE ÁCIDO SALICÍLICO.**

30 Prioridad:
02.10.2000 AU PR048600

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.12.2011

73 Titular/es:
STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD
8 MACRO COURT
ROWVILLE VIC 3178, AU

72 Inventor/es:
ABRAM, Albert;
HOULDEN, Robert y
PIRZAS, Vicky

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 386 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de espuma que comprende ácido salicílico.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a vehículos para el aporte percutáneo de al menos un agente farmacéuticamente activo a la epidermis. En particular, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas dirigidas al tratamiento de enfermedades de la piel, más particularmente a aquellas que contienen ácido salicílico.

Antecedentes

10 Agentes activos farmacéuticos comúnmente usados para tratar el acné y otras enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, las sustancias terapéuticas ácido salicílico, isotretinoína, peróxido de benzoilo, resorcinol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ketoprofeno, corticosteroides tales como cortisona, antifúngicos, antibióticos para infecciones microbianas y antipsoriásicos tales como etrinato. También es común incluir otras sustancias tales como anestésicos, por ejemplo lignocaína, cuando sea necesario. El tratamiento del acné se efectúa tradicionalmente mediante aplicación tópica externa de una sustancia farmacéutica. Cuando esto es ineficaz, pueden utilizarse tratamientos sistémicos tales como mediante tratamiento hormonal, pero tienen efectos secundarios no deseables en algunos pacientes. El ácido salicílico es un agente activo antiacné bien conocido que provoca una reducción en la cohesión intercelular de células de piel muerta individuales que son el punto de partida de la infección por acné. Idealmente, un producto farmacéutico antiacné debe maximizar la penetración del agente activo a través de las capas superiores de la epidermis sin permitir la penetración del agente activo al sistema del paciente.

20 El reto para aplicar un producto farmacéutico tópicamente es alcanzar la penetración percutánea del agente activo en la zona de tratamiento, en muchos casos la epidermis. Al mismo tiempo, es importante que la composición tenga características cosméticas deseables. La aplicación debe ser fácil, uniforme y no debe dar como resultado irritación, malestar o incomodidad. Deseablemente, la composición no debe dejar un residuo sobre la superficie de la piel, oleoso o de otro tipo. Los agentes activos pueden aplicarse en diversos vehículos tales como preparaciones líquidas, mousses, geles, pomadas, lociones, cremas y pastas. A menudo, tales composiciones son muy viscosas, requiriendo un frotamiento sustancial para alcanzar la penetración del agente activo en la capa de piel afectada, una acción que a menudo da como resultado malestar y más irritación. Las cremas no viscosas y las lociones requieren una aplicación rápida y diestra ya que tienden a fluir fuera de la zona de tratamiento antes de que se alcance la penetración del agente activo. Como una solución, los productos farmacéuticos pueden ser difíciles de aplicar a causa de que se evaporan debido al calor de la superficie de la piel antes de que pueda alcanzarse la penetración en la zona afectada. Las mousses son muy adecuadas para la aplicación tópica de productos farmacéuticos. Las formulaciones en forma de mousse se formulan típicamente en una forma líquida en una sola o múltiples fases y se encierran en un recipiente adecuado junto con un propelente que facilita la expulsión de la formulación desde el recipiente, transformándola así en una mousse o espuma durante la aplicación. Una formulación de mousse o espuma tiene características físicas que dependen, al menos en parte, de la elección y las cantidades relativas de componentes tales como disolventes, propelentes y tensioactivos que puedan estar presentes. La combinación de tales componentes determinará la estabilidad de la mousse que puede retener su estructura espumosa durante la aplicación o ser de "ruptura lenta" o "ruptura rápida". Esta terminología se refiere al comportamiento de la espuma hacia la acción de cizalladura que se mantiene cuando la espuma se frota o se extiende sobre una superficie en la que se ha dispensado. Las llamadas mousses de "ruptura rápida" se formulan para minimizar la evaporación temprana durante la aplicación a la piel debido a su construcción viscosa que no obstante se desintegra rápidamente al ser extendidas por el usuario. Una característica beneficiosa de los vehículos para mousses es la naturaleza de semisólida a sólida de la matriz de espuma que permite que el producto se aplique con la mano en cualquier orientación sin riesgo de escurrimiento. Aunque las mousses puede estar basadas en agua o ser hidroalcohólicas, típicamente se formulan con un alto contenido de alcohol que, durante la aplicación a la piel de un usuario, se evapora rápidamente conduciendo el agente activo a través de las capas superiores de la piel a la zona de tratamiento. Se cree que esta acción es el resultado del desengrasado de las capas superficiales de la piel por el contenido de alcohol de la mousse. Así, se espera que un incremento en el contenido alcohólico tenga el efecto de conducir más agente activo dentro de la piel debido a la acción de desengrasado incrementada del alcohol presente.

50 El documento EP0331489 se dirige a una mousse de ruptura rápida que comprende agentes activos que son útiles en el tratamiento del acné, tales como ácido salicílico. Además del agente activo y propelente, el vehículo de la mousse comprende un alcohol alifático en una cantidad que supera 40% p/p del vehículo, agua en cantidades de hasta 40% p/p, un alcohol graso en cantidades menores de 10% p/p y un tensioactivo en cantidades de hasta 15% p/p.

55 La Patente Australiana 619256 de PARKE DAVIS PTY LTD y SOLTEC RESEARCH PTY LTD se dirige a un vehículo que se formula como una mousse de ruptura rápida. Además del agente activo y propelente, tiene un vehículo de mousse de ruptura rápida que incluye un alcohol alifático en una cantidad que supera 40% p/p del vehículo, agua en cantidades de hasta 40% p/p, un alcohol graso en cantidades menores de 10% p/p y un tensioactivo en cantidades de hasta 15% p/p.

5 El documento PCT/GB96/00490, una solicitud de patente a nombre de MEDEVA PLC, también se dirige a una formulación de mousse de ruptura rápida para el aporte de corticosteroides. Esta mousse también incluye un alcohol alifático en una cantidad de 40% p/p o más, agua en una cantidad de 10-40% p/p, alcohol graso en la cantidad de hasta 10% p/p y un tensioactivo en una cantidad de hasta 15% p/p. Se añade un propelente compatible con el resto del vehículo.

10 El documento PCT/AU98/00867, una solicitud de patente a nombre de SOLTEC RESEARCH PTY LTD, también describe un vehículo de mousse para el aporte de agentes activos antifúngicos, particularmente ketoconazol. El vehículo de mousse de esta solicitud puede ser etanólico o acuoso. Una composición espumable de acuerdo con esta solicitud incluye hasta 5% p/p de alcoholes de cadena larga, hasta 5% p/p de compuesto cuaternario, hasta 10% p/p de propilenglicol, hasta 5% p/p de agente activo, hasta 90% p/p de disolvente de alcohol inferior, hasta 5% p/p de tensioactivo, 5-95% p/p de agua y hasta 20% de propelente.

15 En relación con las mousses, generalmente se acepta que se requieren altos niveles de alcohol para producir una composición monofásica. Las composiciones monofásicas son deseables para obviar la necesidad de dispersar una fase dentro de otra antes de la aplicación de la mousse. Esto se realiza convencionalmente batiendo el producto. En ausencia de batimiento adecuado, el agente activo puede dispersarse irregularmente o inadecuadamente a través de la composición, o puede sedimentar en una fase dando como resultado una aplicación insatisfactoria del agente activo a la zona que requiere tratamiento. Aunque la formulación de mousse está ampliamente aceptada como una forma de aplicación conveniente, sin embargo, los altos niveles de alcohol comúnmente están asociados con irritación cutánea.

20 El documento AU-A-21618/88, de RICHARDSON-VICKS, INC, describe una solución antiacné que es de naturaleza hidroalcohólica e incluye adicionalmente un tensioactivo de taurato. La memoria descriptiva indica que esta formulación es especialmente eficaz para alcanzar la penetración del agente activo de ácido salicílico en el estrato córneo, pero no facilita la penetración del ingrediente activo a través de la piel hacia la circulación general.

25 En términos generales, un objetivo de esta invención es proporcionar un vehículo para el aporte percutáneo de un agente activo que sea una alternativa a los descritos en la técnica anterior y que proporcione tanto una penetración de alto nivel del agente activo a la zona de tratamiento como una penetración mínima del agente activo por la piel hacia la circulación general. Un objetivo secundario es proporcionar una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento del acné que sea cosméticamente aceptable así como que sea farmacéuticamente eficaz.

30 A lo largo de la memoria descriptiva, el término "vehículo" significa una composición que solo tiene excipientes o componentes requeridos para transportar un agente activo, pero que no tiene ella misma efecto farmacéutico o terapéutico. El término "agente activo" significa una sustancia que tiene efecto farmacéutico, farmacológico o terapéutico en ausencia de cualquier excipiente. Una "composición farmacéutica" es una que tiene al menos un agente activo en un vehículo formulado para aportar el agente activo a la zona de tratamiento. El término "comprende/que comprende", cuando se usa en esta memoria descriptiva, se toma para especificar la presencia de características, números enteros, etapas o componentes, pero no excluye la presencia o la adición de uno o más de otras características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos.

Sumario de la invención

A este fin, se proporciona un vehículo hidroalcohólico para el aporte percutáneo de ácido salicílico a la epidermis, comprendiendo dicho vehículo alcohol inferior, agua y tensioactivo.

40 A lo largo de esta memoria descriptiva el término "tensioactivo ceroso" significa una sustancia que es una cera que también tiene propiedades de tensioactivo, un tensioactivo que también tiene propiedades de cera, una combinación de una cera y un tensioactivo o una sustancia que tiene propiedades tanto de cera como de tensioactivo.

45 La invención se basa en la observación de que los vehículos de la invención permiten la penetración de cantidades sorprendentemente grandes de ácido salicílico en la epidermis. En los experimentos, modelos de piel tratados con vehículos de acuerdo con la invención muestran fluido receptor que tiene concentraciones similares de agente activo que las formulaciones de la técnica anterior, y también muestran que la velocidad de transferencia de agente activo a la epidermis parece la misma que para composiciones de la técnica anterior. Sin embargo, la concentración superior de ácido salicílico observada en la epidermis sugiere que mayores cantidades de agente activo se hacen disponibles para la transferencia desde el vehículo de acuerdo con la invención en virtud de su nueva formulación.

50 Se postula que a medida que el componente volátil del vehículo se evapora de la superficie de la piel, el ácido salicílico se concentra en los restantes excipientes no volátiles. Esta concentración incrementada puede conducir a un incremento en la velocidad de difusión del fármaco en la piel. Se cree que el papel del tensioactivo ceroso es disminuir la tendencia del fármaco a precipitar en solución cuando el proceso de evaporación ha ido tan lejos que la concentración de fármaco supera la solubilidad en la fase restante. Así, se produce un alto nivel de difusión como resultado del estado sobresaturado de la formulación que permanece sobre la superficie de la piel.

55 También se observa que el vehículo de acuerdo con la invención tiene niveles de alcohol sorprendentemente bajos cuando se compara con formulaciones de la técnica anterior de este tipo. En particular, en formulaciones que contienen tales niveles de alcohol bajos se esperaría que el ácido salicílico precipitara prematuramente sobre la superficie de la piel

limitando la cantidad disponible para la penetración. En las formulaciones de la invención se observa que no se produce esta precipitación prematura. Una ventaja de tales niveles bajos de alcohol es el nivel disminuido de irritación de la piel que puede resultar cuando se compara con formulaciones de la técnica anterior.

5 Los tensioactivos cerosos utilizables en los vehículos de acuerdo con la invención pueden ser uno o una combinación de compuestos que tienen características como las definidas anteriormente en la presente memoria con respecto al término "tensioactivo ceroso", y que se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos no iónicos. Más preferiblemente, el tensioactivo ceroso es uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo de tensioactivos que tienen propiedades similares a cera y que incluyen glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isetionatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres poliglicéricos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina. Otros tensioactivos cerosos pueden identificarse mediante referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, the Surfactant Encyclopaedia (M. M. Rieger, Allured Publishing Corp, 1993).

15 En una realización preferida de la invención, el tensioactivo ceroso puede ser un producto de alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el alcohol inferior puede estar presente en cantidades de 5-40% p/p y el agua está presente en cantidades de 5-95% p/p. El tensioactivo ceroso puede estar presente en cantidades de 0,1-10,0% p/p. El alcohol inferior es preferiblemente etanol pero también puede ser isopropanol.

20 El vehículo se formula como una mousse y así comprende adicionalmente un agente espumante, agentes estructurantes y un propelente. Agentes espumantes y propelentes adecuados serán conocidos para los expertos en la técnica, pero pueden incluir, por ejemplo, hidrocarburos, tales como propano, butano e isobutano, e hidrocarburos halogenados, tales como diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, y sus mezclas. Debe tenerse cuidado de asegurar que el propelente sea compatible con cada uno de los otros componentes de la formulación. El agente estructural puede seleccionarse de acuerdo con varios criterios: debe ser soluble dentro de algunos o todos los componentes de la formulación, debe realizar la función de estructuración a una concentración baja, dejando de ese modo un residuo mínimo después de la aplicación sobre la piel del usuario, debe ser de calidad de grado farmacéuticamente aceptable o cosmético. Típicamente, los agentes estructurantes son solubles en disolventes orgánicos y tienen solubilidad ligera en propelentes, permitiendo la precipitación parcial de material sólido y de ahí impartiendo estructura y estabilidad a la espuma. Agentes estructurantes adecuados incluyen una o más sustancias que se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos no iónicos. Más preferiblemente, los agentes estructurantes son uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo de glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isetionatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres poliglicéricos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina. Otros agentes estructurantes adecuados pueden identificarse mediante referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, the Surfactant Encyclopaedia (M. M. Rieger, Allured Publishing Corp, 1993). Tensioactivos cerosos de acuerdo con la invención también pueden ser adecuados como agentes estructurantes en esta realización de la invención, teniendo de ese modo un papel doble en esta invención.

Los vehículos también puede incluir otros excipientes tales como, por ejemplo, agentes tamponadores, conservantes, emolientes, una fragancia y mejoradores de la penetración.

45 Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende al menos ácido salicílico como agente activo en un vehículo hidroalcohólico para el aporte percutáneo del agente activo a la epidermis, comprendiendo dicho vehículo alcohol inferior, agua y tensioactivo ceroso.

Los tensioactivos cerosos utilizables en este aspecto de la invención pueden ser uno o una combinación de compuestos que tienen características como las definidas anteriormente en la presente memoria con respecto al término "tensioactivo ceroso", y que se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos no iónicos. El tensioactivo ceroso puede ser uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo de tensioactivos que tienen propiedades similares a cera y que incluyen glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isetionatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres poliglicéricos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina. Otros tensioactivos cerosos pueden identificarse mediante referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, the Surfactant Encyclopaedia (M. M. Rieger, Allured Publishing Corp, 1993).

El tensioactivo ceroso puede ser un producto de alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.

5 Agentes activos farmacéuticos comúnmente usados para tratar el acné y otras enfermedades de la piel que pueden incluirse en las composiciones incluyen las sustancias terapéuticas ácido salicílico, isotretinoína, peróxido de benzoílo, resorcinol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ketoprofeno, corticosteroides tales como cortisona, antifúngicos, antibióticos para infecciones microbianas y antipsoriásicos tales como etrinato. Es común incluir además otras sustancias tales como anestésicos tales como lignocaína, cuando sea necesario.

El alcohol inferior puede estar presente en cantidades de 5-40% p/p y el agua puede estar presente en cantidades de 5-95% p/p. El tensioactivo ceroso puede estar presente en cantidades de 0,1-10,0% p/p. El alcohol inferior es preferiblemente etanol pero también puede ser isopropanol.

10 El vehículo se formula como una mousse y así comprende adicionalmente de forma deseable un agente espumante, agentes estructurantes y un propelente. Agentes espumantes y propelentes adecuados serán conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes estructurantes pueden seleccionarse de acuerdo con los criterios mencionados anteriormente en la presente memoria. Las composiciones también puede incluir otros excipientes tales como, por ejemplo, agentes tamponadores, conservantes, emolientes, una fragancia y mejoradores de la penetración.

15 En la invención se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del acné que comprende ácido salicílico en un vehículo hidroalcohólico para el aporte percutáneo a la epidermis, comprendiendo dicho vehículo alcohol inferior, agua y tensioactivo ceroso.

20 Los tensioactivos cerosos utilizables en los vehículos de acuerdo con la invención pueden ser uno o una combinación de compuestos que tienen características como las definidas anteriormente en la presente memoria con respecto al término "tensioactivo ceroso", y que se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos no iónicos. Más preferiblemente, el tensioactivo ceroso es uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo de tensioactivos que tienen propiedades similares a cera y que incluyen glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isetionatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres poliglicéricos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina. Otros tensioactivos cerosos pueden identificarse mediante referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, the Surfactant Encyclopaedia (M. M. Rieger, Allured Publishing Corp, 1993).

En una realización de la invención, el tensioactivo ceroso es un producto de alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.

30 En una realización preferida de la invención, el alcohol inferior puede estar presente en cantidades de 5-40% p/p y el agua puede estar presente en cantidades de 5-95% p/p. El tensioactivo ceroso puede estar presente en cantidades de 0,1-10,0% p/p. El ácido salicílico puede estar presente en cantidades de 1,0-10,0% p/p.

En una realización preferida adicional de la invención, el alcohol inferior es preferiblemente etanol pero también puede ser isopropanol.

35 El vehículo se formula como una mousse y así comprende adicionalmente de forma deseable un agente espumante, agentes estructurantes y un propelente. Agentes espumantes y propelentes adecuados serán conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes estructurantes pueden seleccionarse de acuerdo con los criterios mencionados anteriormente en la presente memoria. Las composiciones también puede incluir otros excipientes tales como, por ejemplo, agentes tamponadores, conservantes, emolientes, una fragancia y mejoradores de la penetración.

40 Un intervalo de pH preferido de las composiciones farmacéuticas que contienen ácido salicílico de acuerdo con la invención es 2,5-6,5.

Una realización particularmente preferida de este aspecto de la invención es una composición de mousse de ácido salicílico con los siguientes parámetros:

Componente	% p/p
AGUA	0,5 - 95%
HIDRÓXIDO SÓDICO	0 - 3,0%
ÁCIDO SALICÍLICO	1,0 - 10,0%
QUATERNIUM-52 (y) AGUA	0,1 - 5,0%
ALCOHOL DESNAT.	5,0 - 40,0%
PROPILENGLICOL	0 - 10,0%
ALCOHOL CETEARÍLICO (y) ESTEARATO DE PEG-20	0,1 - 10,0%
FRAGANCIA	0,05 - 1,0%
PROPANO (y) BUTANO (e) ISOBUTANO	1,0 - 10,0%

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido salicílico en un vehículo hidroalcohólico para el aporte percutáneo de un agente activo a la epidermis, comprendiendo dicho vehículo alcohol inferior, agua y tensioactivo ceroso, para el uso en el tratamiento del acné al aplicar a la piel de un paciente que requiera tal tratamiento una cantidad eficaz de dicha composición farmacéutica.

- 5 Los tensioactivos cerosos utilizables en esta realización de la invención pueden ser uno o una combinación de compuestos que tienen características como las definidas anteriormente en la presente memoria con respecto al término "tensioactivo ceroso", y que se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos no iónicos. Más preferiblemente, el tensioactivo ceroso es uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo de tensioactivos que tienen propiedades similares a cera y que incluyen
- 10 glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isetonatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres poliglicéricos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina. Otros tensioactivos cerosos pueden identificarse mediante referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, the Surfactant Encyclopaedia
- 15 (M. M. Rieger, Allured Publishing Corp, 1993).

En una realización de la invención, el tensioactivo ceroso es un producto de alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.

En una realización preferida de la invención, el alcohol inferior puede estar presente en cantidades de 5-40% p/p y el agua puede estar presente en cantidades de 5-95% p/p. El tensioactivo ceroso puede estar presente en cantidades de 0,1-10,0% p/p. El ácido salicílico puede estar presente en cantidades de 1,0-10,0% p/p.

- 20 En una realización preferida adicional de la invención, el alcohol inferior es preferiblemente etanol pero también puede ser isopropanol.

- La composición farmacéutica se formula como una mousse y así comprende adicionalmente de forma deseable un agente espumante, agentes estructurantes y un propelente. Agentes espumantes y propelentes adecuados serán conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes estructurantes pueden seleccionarse de acuerdo con los
- 25 criterios mencionados anteriormente en la presente memoria. Las composiciones también puede incluir otros excipientes tales como, por ejemplo, agentes tamponadores, conservantes, emolientes, una fragancia y mejoradores de la penetración.

Un intervalo de pH preferido de las composiciones farmacéuticas que contienen ácido salicílico de acuerdo con la invención es 2,5-6,5.

- 30 Se describe en la presente memoria el uso de un vehículo como el descrito anteriormente para el aporte de ácido salicílico a la piel de un paciente para el tratamiento del acné, comprendiendo dicho vehículo alcohol inferior, agua y tensioactivo ceroso. Preferiblemente, el tensioactivo ceroso es un producto de alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.

- Los tensioactivos cerosos pueden ser uno o una combinación de compuestos que tienen características como las
- 35 definidas anteriormente en la presente memoria con respecto al término "tensioactivo ceroso", y que se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos no iónicos. Más preferiblemente, el tensioactivo ceroso es uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo de tensioactivos que tienen propiedades similares a cera y que incluyen glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isetonatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres
- 40 poliglicéricos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina. Otros tensioactivos cerosos pueden identificarse mediante referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, the Surfactant Encyclopaedia (M. M. Rieger, Allured Publishing Corp, 1993).

El tensioactivo ceroso puede ser un producto de alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.

- 45 El alcohol inferior puede estar presente en cantidades de 5-40% p/p y el agua puede estar presente en cantidades de 5-95% p/p. El tensioactivo ceroso puede estar presente en cantidades de 0,1-10,0% p/p. El ácido salicílico puede estar presente en cantidades de 1,0-10,0% p/p.

El alcohol inferior es preferiblemente etanol pero también puede ser isopropanol o cualquier otro alcohol inferior adecuado.

- 50 El vehículo se formula como una mousse y así comprende adicionalmente de forma deseable un agente espumante, agentes estructurantes y un propelente. Agentes espumantes y propelentes adecuados serán conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes estructurantes pueden seleccionarse de acuerdo con los criterios mencionados anteriormente en la presente memoria. Las composiciones también puede incluir otros excipientes tales como, por ejemplo, agentes tamponadores, conservantes, emolientes, una fragancia y mejoradores de la penetración.

Un intervalo de pH preferido de las composiciones farmacéuticas que contienen ácido salicílico de acuerdo con la invención es 2,5-6,5.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Ejemplo comparativo

A fin de determinar la utilidad superior de los vehículos y las composiciones de acuerdo con la invención, se preparó la siguiente formulación de mousse de ácido salicílico de acuerdo con la invención:

Componente	% p/p	(Nombre comercial)
AGUA	58,22	Agua Purificada B.P.
HIDRÓXIDO SÓDICO	0,58	Hidróxido Sódico N.F.
ÁCIDO SALICÍLICO	2,00	Ácido Salicílico U.S.P.
QUATERNIUM-52 (y) AGUA	1,00	Dehyquart SP
ALCOHOL DESNAT.	30,00	Alcohol Deshidratado U.S.P.
PROPILENGLICOL	2,00	Propilenglicol U.S.P.
ALCOHOL CETEARÍLICO (y) ESTEARATO DE PEG-20	1,00	Polawax GP200
FRAGANCIA	0,20	Fragancia A922906
PROPANO (y) BUTANO (e) ISOBUTANO	5,00	Propelente Hidrocarbonado P45

Esta formulación se fabricó de acuerdo con el siguiente protocolo.

10 Producción de base de aerosol - fase etanólica

Compruébese el peso de etanol, transfírase a un recipiente de mezcladura de tamaño adecuado y caliéntese hasta 30°C. Añádanse Dehyquart SP, propilenglicol y Polawax GP200, manténgase a 30°C y agítese hasta transparencia. Manténgase entre 25°C-30°C, corrija cualquier pérdida de etanol y añádase fragancia A922906. Mézclese hasta uniformidad.

15 Producción de base de aerosol - fase acuosa

Compruébese el peso de agua, transfírase a un recipiente de mezcladura de tamaño adecuado y caliéntese hasta 50°C. Añádase hidróxido sódico y mézclese hasta que se disuelva. Añádase ácido salicílico y mézclese hasta que se disuelva. Enfríese hasta entre 25°C y 30°C.

Carga y gasificación del bote de aerosol

20 Fíltrese la fase etanólica a través de tamiz de 100 micras. Fíltrese la fase acuosa a través de tamiz de 100 micras. Cárguese en el bote el peso requerido de fase etanólica a 25°C-30°C. Cárguese en el bote el peso requerido de fase acuosa a 25°C-30°C. Póngase una válvula sobre el bote cargado y pliéguese. Gasifíquese el bote con propelente hasta el peso requerido.

25 El objetivo del presente estudio era determinar y comparar la penetración y la retención epidérmica humana in vitro de ácido salicílico aplicado tópicamente en dos formulaciones diferentes, una de acuerdo con la invención y una de acuerdo con la técnica anterior.

Materiales

Formulaciones de salicilato

1. Formulación de mousse de salicilato como la indicada anteriormente en la presente memoria.
2. Tratamiento Neutrogena™ Clear Pore formulado como ácido salicílico (ingrediente activo) al 2% en una base de agua purificada, PEG-32, polímero entrecruzado de PVM/MA-Decadieno, hidróxido sódico y fragancia.

Membrana Epidérmica Humana

Se prepararon membranas epidérmicas a partir de piel abdominal de grosor completo de 3 donantes femeninas (1 (código 136) = 37 años, células de difusión 1-4 y 13-16; 2 (código 143) = 30 años, células de difusión 5-8 y 17-20; 3 (código 121) = 56 años, células de difusión 9-12 y 21-24), obtenida después de abdominoplastia, usando el método de separación por calor.

5 Otros Reactivos

Todos los reactivos usados para la preparación de tampones eran de clase analítica y se usaron disolventes de clase HPLC en todo momento para el análisis de ácido salicílico.

Procedimientos de prueba

Estudios de Liberación de la Formulación

Células de difusión:	Células de vidrio tipo Franz horizontales, área de aplicación 1,3 cm ²
Membrana:	Membrana epidérmica humana
Fase receptora:	PBS pH 7,4 + albúmina de suero bovino al 4% a 35°C (aproximadamente 3,5 ml por célula, véase la Tabla 1)
Fase donante:	Formulación finita (aproximadamente 5 mg/cm ²) no ocluida
Duración:	24 horas con retirada completa de la fase receptora y sustitución a las 1, 2, 4 y 24 h, y retirada de 500 µl y sustitución a las 8 h.
Balance de Masas:	El ácido salicílico que quedaba sobre la superficie de la epidermis, dentro de la primera tira de cinta (denominado 'sin penetrar'), dentro de la membrana epidérmica y la célula receptora, se determinaba a las 24 h.

10

A t=0 aprox., 5 mg/cm² de formulación de prueba (Tabla 1) se añadieron a la parte donante de cada célula (n=12 por formulación), usando una barra de vidrio de extremo redondo se restregó sobre la superficie de la membrana para extender la formulación tan uniformemente como fuera posible. Las concentraciones de ácido salicílico en cada una de las muestras (fase receptora, que quedaba sobre la epidermis (lavada con 0,5 ml de acetonitrilo:agua destilada 50:50), sobre la primera tira de cinta y dentro de la epidermis) se determinaron mediante HPLC.

15

Tabla 1. Volúmenes de receptor en la célula y pesos de aplicación de la formulación.

Mousse de Salicilato			Neutrogena		
Célula N°	Volumen de Receptor (ml)	Aplicado por célula	Célula N°	Volumen de Receptor (ml)	Aplicado por célula
1	3,8	9 µl	13	3,4	10 µl
2	3,6	"	14	3,6	"
3	3,7	"	15	3,4	"
4	3,6	"	16	3,6	"
5	3,6	"	17	3,7	"
6	3,8	"	18	3,7	"
7	3,7	"	19	3,6	"
8	3,6	"	20	3,7	"
9	3,6	"	21	3,6	"
10	3,6	"	22	3,7	"
11	3,6	"	23	3,6	"
12	3,7	"	24	3,7	"
Media ± SD de g aplicados/célula		0,0077±0,0005	Media ± SD de g aplicados/célula		0,0078±0,0003

Resultados

Liberación de Ácido Salicílico de la Membrana

5 La cantidad acumulativa de ácido salicílico que entra en la fase receptora de cada célula, ajustada para las variaciones en los volúmenes de receptor de la célula, con el tiempo se muestra en la Tabla 2. Los datos medios \pm SEM para cada formulación se resumen en la figura 1.

Tabla 2. Concentración acumulativa de salicilato en la fase receptora después de 24 horas de difusión desde la mousse de salicilato y el gel de Neutrogena.

Mousse de Salicilato

Célula	Cantidad acumulativa de salicilato (μg) en la fase receptora				
	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	7,11	9,16	11,01	13,15	16,04
2	2,83	4,58	6,33	8,42	10,39
3	4,87	6,136	8,46	10,48	12,62
4	3,00	4,74	6,49	8,24	9,64
5	4,55	6,70	8,72	10,75	12,71
6	4,0	6,14	11,01	16,10	18,13
7	4,49	8,17	22,14	28,03	32,67
8	4,43	6,27	15,96	20,85	23,25
9	2,30	4,04	5,79	7,67	8,70
10	4,57	6,31	8,10	9,85	10:53
11	3,35	5,10	7,03	8,85	9,44
12	2,80	4:60	6,70	8,91	11,64
Media \pm SD	4,02 \pm 1,30	6,04 \pm 1,54	9,81 \pm 4,82	12,61 \pm 6,20	14,65 \pm 7,91

Neutrogena

Célula	Cantidad acumulativa de salicilato (μg) en la fase receptora				
	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
13	2,61	4,71	6,63	9,86	12,84
14	2,16	4,27	6,91	10,09	13,25
15	2,45	4,59	7,45	10,79	14,32
16	8,54	11,36	14,65	18,61	22,37
17	2,70	5,00	7,46	10,40	12,73
18	5,08	7,64	10,33	13,30	16,15
19	2,47	4,52	6,90	9,61	11,42
20	5,73	8,13	10:55	13,45	18,13
21	2,35	4,46	7,06	9,94	12,51
22	2,43	40,39	6,62	9,27	11,72
23	2,07	3,96	5,90	8,29	10,67
24	1,80	3,86	5,95	8,54	10,64
Media \pm SD	3,36 \pm 2,04	5,57 \pm 2,28	8,03 \pm 2,57	10,85 \pm 2,88	13,73 \pm 3,28

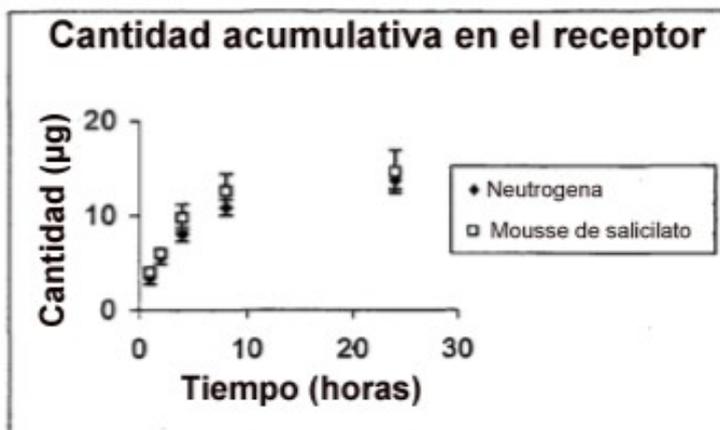


Figura 1. Comparación de la cantidad acumulativa de ácido salicílico que entra en la fase receptora desde cada una de las formulaciones durante el período de estudio de 24 h (µg) (Media±SEM, n=12).

Balance de Masas

- 5 La cantidad de salicilato (µg) y el porcentaje de la dosis aplicada que permanece sobre la superficie de la membrana epidérmica, recuperado de la primera tira de cinta, que permanece dentro de la epidermis y la fase receptora a las 24 h se muestran en la Tabla 3, junto con el cálculo de la recuperación estimada total de la dosis aplicada.

Tabla 3. Cantidad acumulativa (µg) y porcentaje de dosis aplicada de salicilato recuperado a las 24 horas de la superficie (formulación restante), la tira de cinta (designado como no absorbido), la epidermis y la fase receptora.

Mousse de Salicilato

Célula	Cantidad de salicilato recuperada									
	Superficie		Tira de cinta		Epidermis		Receptor		Total	
	µg	%	µg	%	µg	%	µg	%	µg	%
1	93,7	58,0	1,0	0,62	15,8	9,78	16,0	9,9	126,6	78,3
2	99,7	61,7	1,2	0,71	7,9	4,91	10,4	6,4	119,2	73,7
3	122,6	75,8	1,5	0,94	7,8	4,82	12,6	7,8	144,6	89,4
4	99,5	61,5	2,6	1,60	4,9	3,00	9,6	6,0	116,6	72,1
5	127,9	79,1	1,4	0,87	7,5	4,65	12,7	7,9	149,5	92,5
6	74,8	46,2	3,7	2,29	10,9	6,71	18,1	11,2	107,4	66,4
7	72,7	45,0	5,0	3,09	10,7	6,61	32,7	20,2	121,1	74,9
8	74,7	46,2	5,3	3,27	10,6	6,58	23,2	14,4	113,9	70,4
9	95,0	58,7	4,5	2,81	11,1	6,87	8,7	5,4	119,3	73,8
10	96,0	59,4	5,4	3,34	11,0	6,83	10,5	6,5	123,0	78,1
11	112,8	69,8	3,7	2,30	8,6	5,33	9,4	5,8	134,6	83,2
12	102,2	63,2	4,9	3,03	9,2	5,67	11,6	7,2	127,9	79,1
Media±SD	97,6±17,8	60,4±11,0	3,4±1,7	2,1±1,1	9,7±2,7	6,0±1,7	14,7±7,1	9,1±4,4	129,3±18,6	77,5±7,6

Tabla 3 cont.

Tratamiento Neutrogena Clear Pore

Célula	Cantidad de salicilato recuperada									
	Superficie		Tira de cinta		Epidermis		Receptor		Total	
	µg	%	µg	%	µg	%	µg	%	µg	%
13	158,8	98,2	1,88	1,16	3,40	2,10	12,8	7,9	176,9	109,4
14	144,5	89,4	3,19	1,97	2,69	1,66	13,3	8,2	163,7	101,2
15	152,7	94,4	4,18	2,59	3,29	2,03	14,3	8,9	174,5	107,9
16	169,0	104,5	1,31	0,81	2,79	1,73	22,4	13,8	195,5	120,9
17	151,9	93,9	1,27	0,79	3,25	2,01	12,7	7,9	169,1	104,6
18	170,0	105,1	1,13	0,70	2,74	1,70	16,2	10,0	190,0	117,5
19	140,4	86,8	2,18	1,35	3,18	1,96	11,4	7,1	157,2	97,2
20	163,1	100,9	0,97	0,60	2,42	1,50	16,1	10,0	182,6	112,9
21	191,2	118,2	1,32	0,81	3,84	2,37	12,5	7,7	208,9	129,2
22	152,3	94,2	1,17	0,72	3,06	1,89	11,7	7,2	168,2	104,0
23	215,9	133,5	1,75	1,08	4,08	2,52	10,7	6,5	232,4	143,7
24	152,2	94,1	1,89	1,17	2,95	1,82	10,6	6,6	167,7	103,7
Media±SD	163,5±21,3	101,1±13,2	1,9±1,0	1,2±0,6	3,1±0,5	1,9±0,3	13,7±3,3	8,5±2,0	182,2±21,6	112,7±13,3

Análisis estadístico

El análisis estadístico del porcentaje de la dosis aplicada de salicilato acumulado en la fase receptora después de 24 horas de difusión indicaba que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las dos formulaciones. El análisis estadístico del porcentaje de la dosis aplicada acumulado en la epidermis después de 24 horas de difusión indicaba que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las dos formulaciones. Las medias y los valores de probabilidad se muestran en la Tabla 4. Los gráficos de cajas (Figuras 2A y B) indican que el producto de acuerdo con la invención da como resultado cantidades de salicilato en el receptor y la epidermis después de 24 horas de difusión que son considerablemente más variables que las del producto Neutrogena.

Tabla 4. Valores de probabilidad obtenidos mediante el análisis estadístico de la cantidad de ácido salicílico liberada de las formulaciones en el receptor y la epidermis a las 24 horas.

	Producto	n	Media	Desviación Estándar	Media del Error Estándar	prueba t	Mann Whitney U
% de la dosis aplicada ensayada en el receptor después de 24 horas	Salicilato	12	9,06	4,38	1,27	t=0,41	U=58,5
	Mousse					df=22	
	Neutrogena	12	8,49	2,02	0,58	p=0,688	p=0,435
% de la dosis aplicada ensayada en la epidermis después de 24 horas	Salicilato	12	5,98	1,68	0,48	t=8,22	U=0
	Mousse					df=11,7*	
	Neutrogena	12	1,94	0,29	0,08	p<0,001	p<0,001

*varianzas desiguales

Figura 2A:

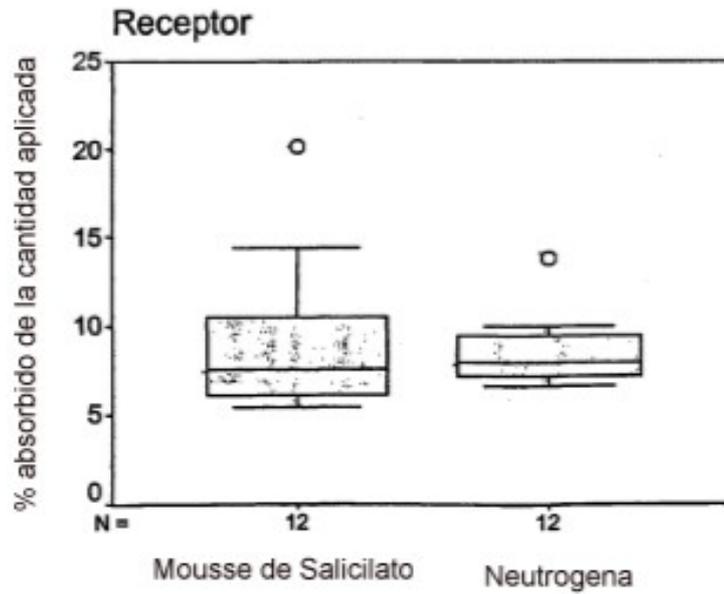
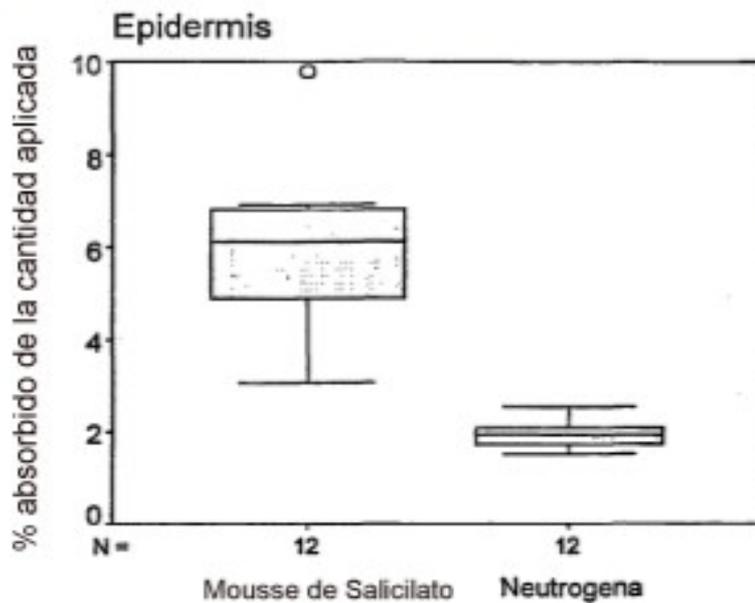


Figura 2B:



Las Figuras 2A y B son representaciones de gráficos de cajas de la cantidad de salicilato ensayada después de 24 horas de difusión en el receptor y la epidermis, respectivamente. La línea negra representa la mediana, la caja el rango intercuantílico (50% de los puntos de datos), los círculos (contornos) son mayores que 1,5 pero menores que 3 veces la longitud de la caja y los hilos son el rango excluyendo los contornos.

5

Figura 3A

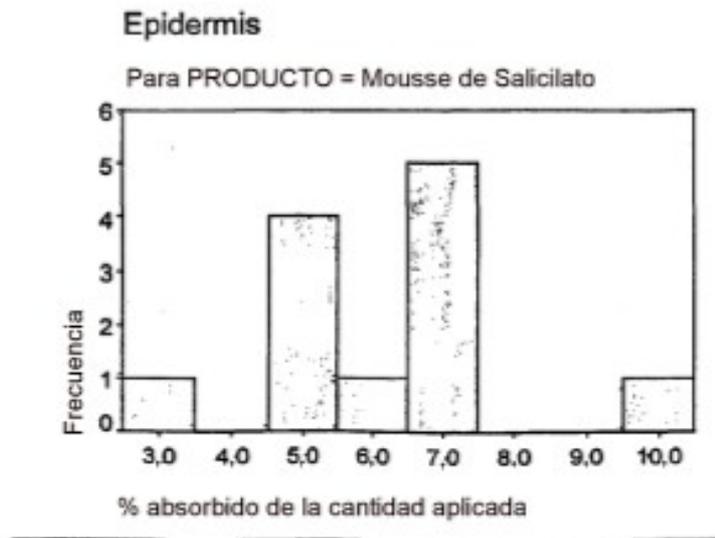
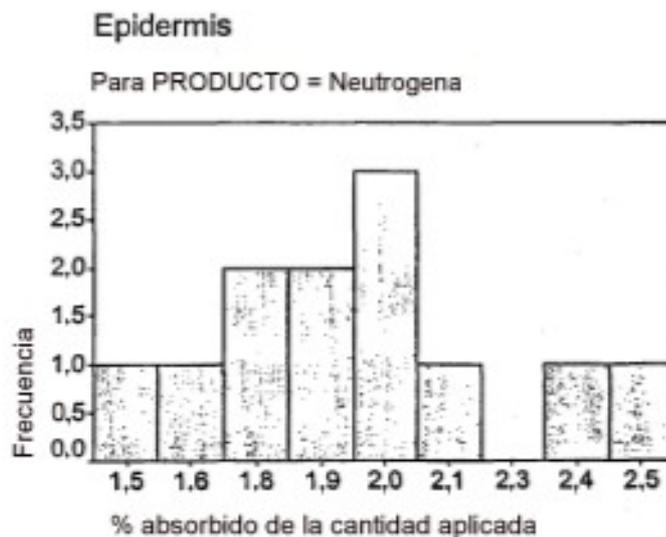


Figura 3B



5 Las Figuras 3A y 3B son histogramas que representan la distribución de salicilato dentro de la epidermis después de la difusión de la mousse de salicilato de acuerdo con la invención y el gel de Neutrogena, respectivamente, durante 24 horas.

Conclusiones

1. El salicilato procedente de las dos formulaciones se acumulaba en la fase receptora durante 24 horas en la misma extensión.
- 10 2. El salicilato procedente de la mousse se acumulaba en la epidermis en una extensión mayor que el procedente del gel de Neutrogena.
3. El grado de extensión en los puntos de datos de la mousse era mayor que el del gel de Neutrogena.

Los Ejemplos 2 y 3 muestran formulaciones de salicilato alternativas de acuerdo con la invención.

Ejemplo 2:

Componente	% p/p	(Nombre comercial)
HIDRÓXIDO SÓDICO	0,55	
AGUA	46,55	
PROPILENGLICOL	2,00	
ALCOHOL CETEARÍLICO (y) ESTEARATO DE PEG-20	2,50	Polawax GP200
QUATERNIUM-52 y AGUA	1,00	Dehyquart SP
ÁCIDO SALICÍLICO	2,00	
ETANOL	40,00	Alcohol 100 HGF3
CONSERVANTE	0,10	Nipastat
CONSERVANTE	0,10	Germall II
PERFUME	0,20	LFC 38314
PROPANO/BUTANO	5,00	P45

Ejemplo 3

Componente	% p/p	(Nombre comercial)
AGUA	59,10	
ALCOHOL CETEARÍLICO y ESTEARATO DE PEG 20	2,50	Polawax GP200
QUATERNIUM-52 y AGUA	1,00	Dehyquart S.P.
ÁCIDO SALICÍLICO	2,00	
CONSERVANTE	0,10	Nipastat
CONSERVANTE	0,10	Germall II
PERFUME	0,20	LFC 38314
ETANOL	30,00	Alcohol 95 PGF6
PROPANO/BUTANO	5,00	P45

5 Ejemplo 4

El siguiente estudio se efectuó para demostrar la utilidad en las formulaciones de mousse preferidas de acuerdo con la invención de diferentes tensioactivos cerosos, y para identificar el nivel en el que el tensioactivo ceroso podía incorporarse en las formulaciones de mousse preferidas de la invención. Un beneficio secundario en las formulaciones de la invención en las que el tensioactivo ceroso preferido es alcohol cetearílico/estearato de PEG-20 es que da estructura a la mousse e incrementa la estabilidad de la mousse. Por lo tanto, se identificaba que los tensioactivos cerosos alternativos tenían preferiblemente, y estaban presentes en cantidades para alcanzar, esta ventaja secundaria.

Procedimientos**Método de Fabricación**

1. Preparación de la base de aerosol etanólica a granel

Pésese el etanol y transfírase a un vaso de precipitados de tamaño adecuado, a continuación añádanse Dehyquart y propilenglicol. Agítese la solución y caliéntese a 30°C. La base etanólica a granel también se elaboró sin Dehyquart SP (Quaternium 52.)

2. Preparación de la fase de aerosol acuosa a granel

5 Pésese el agua y transfírase a un vaso de precipitados de tamaño adecuado

Añádase hidróxido sódico y mézclese hasta que se disuelva.

Añádase ácido salicílico, caliéntese la solución hasta 50°C y mézclese hasta que se disuelva

3. Preparación de la fase etanólica (formulaciones con Dehyquart)

10 Pésese la base de aerosol etanólica a granel en un vaso de precipitados, añádase la cantidad requerida de la cera, mézclese hasta que se disuelva a 30°C

4. Carga y Gasificación de la Botella de Aerosol (formulaciones con Dehyquart)

Transfírase la fase etanólica a una botella para aerosol

Transfírase la fase acuosa a la botella para aerosol

Séllese el bote

15 Añádase el propelente P45

5. Carga y Gasificación de la Botella de Aerosol (formulaciones sin Dehyquart)

Añádase tensioactivo ceroso directamente a la botella para aerosol

Transfírase la fase etanólica (sin Dehyquart) a la botella para aerosol

Transfírase la fase acuosa a la botella para aerosol

20 Séllese el bote

Añádase el propelente P45

Ingredientes de formulación

Se usaron dos formulaciones de base para examinar los tensioactivos cerosos que se muestran en las siguientes tablas, 5 y 6.

25 Tabla 5: formulaciones que contenían Dehyquart SP y el tensioactivo ceroso

Punto Nº	Ingrediente	Lote Nº	% p/p	Masa Teórica Pesada (g)
Fase 1- Fase acuosa				
1	Agua purificada		58,42	29,21
2	Hidróxido sódico	13203	0,58	0,29
3	Ácido salicílico	12911	2,00	1,00
Fase 2- Fase etanólica				
4	Etanol 100AGF4	20102	30,00	15,00
5	Dehyquart SP	10665	1,00	0,60
6	Propilenglicol	98599	2,00	1,00
7	Cera		1,00	0,60
8	Fragancia A922906	98301	0,0	0,0
Fase 3				
9	Propelente P45		5	2,5
TOTAL			100,00	50,00

Tabla 6: formulaciones que no contenían Dehyquart SP

Punto Nº	Ingrediente	Lote Nº	% p/p	Masa Teórica Pesada (g)
Fase 1- Fase acuosa				
1	Agua purificada		58,42	29,21
2	Hidróxido sódico	13203	0,58	0,29
3	Ácido salicílico	12911	2,00	1,00
Fase 2- Fase etanólica				
4	Etanol 100AGF4	20102	31,00	15,50
5	Dehyquart SP	10665	0,00	0,00
6	Propilenglicol	98599	2,00	1,00
7	cera		1,00	0,50
8	Fragancia A922906	98301	0,0	0,0
Fase 3				
9	Propelente P45		5	2,5
	TOTAL		100,00	50,00

Un listado de los tensioactivos cerosos usados en la formulación puede encontrarse en la Tabla 7.

- 5 Se elaboraron formulaciones que contenían 0,1%, 0,5%, 1,0%, 5,0%, 7,5% y 10,0% de alcohol cetearílico/estearato de PEG-20 basándose en la formulación de la Tabla 5. Cuando el nivel de tensioactivo ceroso se modificaba desde 1,0%, el nivel de agua también se modificaba, mientras se mantenían todos los otros ingredientes constantes.

Procedimiento de prueba de la mousse

Después de completar cada formulación, se enfrió hasta temperatura ambiente. La botella para aerosol se batió, se invirtió y el producto se expulsó de la tobera. La mousse, si se formaba, se examinó durante al menos 1 minuto, y se apreció la apariencia física.

- 10 Se consideraba que la mousse era estable si la estructura de la espuma persistía durante al menos 1 min.

Una descripción de "buena mousse" indicaba una espuma completa con tamaño de burbuja fino y estructura de cremosa a blanda. Muchas formulaciones eran inicialmente una "buena mousse" desde la tobera pero a continuación cambiaban con el tiempo.

Resultados y análisis

15 Formulaciones con Dehyquart

- 20 Un pequeño grupo de los tensioactivos cerosos se examinó inicialmente usando la formulación estándar que incluía Dehyquart (véase la Tabla 5). Los resultados se listan en la Tabla 7 e indican que casi todos producían una buena mousse inicial. Algunas de las espumas se rompían subsiguientemente en un líquido, aunque la mayoría de estas estaban próximas a una mousse estable. Después de elaborar un control sin un tensioactivo ceroso, se encontró que el Dehyquart (usado como un inhibidor de la oxidación) también tiene buenas propiedades de espumación, y da como resultado una buena mousse que se rompe en un líquido en alrededor de 20 s. Para examinar las propiedades de espumación y estabilidad de los tensioactivos cerosos, era necesario proceder sin la interferencia del Dehyquart en la formulación.

Formulaciones sin Dehyquart

- 25 El Dehyquart se retiró de la formulación para permitir un examen más a fondo de la capacidad de los tensioactivos cerosos tanto para crear como para estabilizar una espuma. Todos los tensioactivos cerosos se compararon en la formulación de base descrita en la Tabla 6. Estas formulaciones se compararon con un control que no contenía cera (134/01/00), una formulación de Polawax (134/01/15) y una formulación que contenía un alcohol etoxilado líquido (134/02/14). Los resultados se listan en la Tabla 7.

El control se expulsó como un líquido, lo que simplificaba la determinación de las propiedades de las otras formulaciones. El tensioactivo líquido es un buen formador de espuma e inicialmente formaba una buena mousse, pero no era estable y se rompía en un líquido en 20-25 segundos. La formulación de Polawax no producía una mousse tan buena como cuando también se incluía Dehyquart pero la espuma era estable.

- 5 Por lo tanto, se describió que un tensioactivo ceroso satisfactorio producía una mousse en la que persistía una estructura de espuma durante al menos 1 min. Si la formulación no producía una espuma inicial, o la espuma se rompía en un líquido en menos de 30 s, era un fallo claro. También se observaba un grupo intermedio y se definía como aquellas en las que la estructura de la espuma duraba 30-60 s.

Los resultados son evidentes a partir de la tabla 7.

Tabla 7: Resultados del comportamiento de tensioactivos cerosos en la mousse de ácido salicílico. √- mousse estable ≈ - mousse intermedia x - mousse no estable

Formulación Nº	Nombre CTFA	Solubilidad en EtOH	Comportamiento de la mousse	Comportamiento de la mousse sin Dehyquart en la formulación
134/01/00	Control-sin cera		Buena mousse que a continuación se rompe en líquido 20 s	Líquido inmediato x
134/01/15	Alcohol cetearílico/estearato de PEG-20	Soluble	Buena mousse cremosa, muy estable	Mousse aplanada con burbujas más gruesas, pequeña expansión y a continuación estable
134/01/14	Tensioactivo Líquido No Iónico (Nonilfenol etoxilado)	Soluble	Buena mousse que a continuación se rompe en líquido 30-40 s	Buena mousse que a continuación se rompe en líquido 20-25 s x
134/02/20	Glutamato sódico de sebo hidrogenado	Soluble		Buena mousse que a continuación colapsa muy rápidamente hasta una capa de espuma estable más delgada
134/02/01	Ácido Palmítico	Soluble		Espuma plana estable sobre una capa líquida ≈
134/02/15	DEA Fosfato de Olet-3	Soluble		Buena mousse y a continuación expansión lenta hasta una burbuja gruesa y a continuación líquida en 1 min
134/02/16	Lecitina	No soluble		Mousse gruesa húmeda, muy estable
134/02/07	Alcohol Cetearílico (y) Fosfato de Dicitilo (y) Fosfato de Cetet-10	Soluble	Espuma estable	Se forma una espuma excesivamente húmeda y a continuación estable, burbujas gruesas
134/02/11	Lauret-Sulfato Sódico	Parcialmente soluble		Buena mousse que a continuación se rompe en líquido 30 s ≈
134/01/02	Laurilsulfato amónico	Soluble	Buena mousse y a continuación colapsa muy lentamente	Se rompe muy rápidamente en líquido x

Formulación Nº	Nombre CTFA	Solubilidad en EtOH	Comportamiento de la mousse	Comportamiento de la mousse sin Dehyquart en la formulación
134/02/23	Cloruro de estearalconio	Soluble		Buena mousse y a continuación expansión lenta hasta una burbuja gruesa y a continuación líquida 50-60 min ≈
134/02/08	Alcohol Cetearílico y Metosulfato de Behenitrimonio	Soluble	Espuma estable	Se forma una espuma excesivamente húmeda y a continuación estable, burbujas gruesas ✓
134/02/24	Alcohol Cetearílico	Soluble		Mousse cremosa muy buena, muy estable ✓
134/01/05	Alcohol estearílico	Soluble	Buena mousse y a continuación expansión lenta hasta una burbuja más gruesa	Mousse parcial, se rompe muy rápidamente hasta una capa blanca delgada sobre líquido x
134/02/03	Estearato de PEG-40	Soluble	Espuma estable	Buena mousse y a continuación expansión lenta hasta una burbuja gruesa y a continuación líquida 1-2 min ✓
134/01/07	PEG 20 Estearato de Glicerilo	Soluble	Buena mousse, expansión lenta y más húmeda	Buena espuma y a continuación expansión lenta hasta una burbuja más gruesa, estable ✓
134/02/09	Estearato de Glicol	Soluble	Mousse fina, que colapsa en menos de 30 s	Mousse gruesa plana, a continuación lentamente hasta una burbuja grande y a continuación estable ✓
134/01/08	Estearato de Glicerilo	Parcialmente soluble	Mousse pegajosa, estable	Precipitado interferido con la tobera, pero se forma una mousse estable parcial ✓
134/01/09	3-Estearato de Poliglicerilo	Parcialmente soluble	Buena mousse, se rompe rápidamente en una burbuja grande y a continuación estable	Se expande muy rápidamente hasta una burbuja grande, a continuación estable ✓
134/01/10	Estearato de Sacarosa	No soluble	Buena mousse y a continuación colapso rápido hasta una espuma estable de capa más delgada	Buena mousse y a continuación colapso ligero hasta una espuma estable ✓

Formulación Nº	Nombre CTFA	Solubilidad en EtOH	Comportamiento de la mousse	Comportamiento de la mousse sin Dehyquart en la formulación
134/02/06	Polisorbato 61	Soluble	-	✓ Excesivamente húmeda y a continuación se forma espuma, expansión lenta hasta un líquido 2 min
134/02/10	Estearato de Sorbitán	Soluble		≈ Expansión rápida hasta burbujas grandes de capa pequeña sobre líquido
134/02/05	Cetearet-20	Soluble	✓ Espuma estable	✓ Buena mousse y a continuación expansión lenta hasta una burbuja gruesa y a continuación líquida 5-10 min
134/02/02	PEG-Lanolina	Soluble		✓ Buena mousse y a continuación expansión lenta hasta una burbuja gruesa y a continuación líquida 5-10 min

Se apreciará que los vehículos y las composiciones de la invención según se describen proporcionan ventajas sobre la técnica anterior tanto en términos de características anestésicas como de características médicas en virtud de los altos niveles de penetración alcanzados por los agentes activos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica en forma de mousse adecuada para el tratamiento del acné, que comprende ácido salicílico en un vehículo hidroalcohólico para el aporte percutáneo a la epidermis, en la que el ácido salicílico está presente en una cantidad de 1,0 - 10% p/p y en la que dicho vehículo comprende etanol o isopropanol en una cantidad de 5 - 40% p/p, agua, un tensioactivo ceroso y un propelente.
- 10 2. La composición farmacéutica en forma de mousse de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicho tensioactivo ceroso uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo que consiste en glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isotionatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres poliglicerílicos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina.
- 15 3. La composición farmacéutica en forma de mousse de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho tensioactivo ceroso es alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.
4. La composición farmacéutica en forma de mousse de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agua está presente en una cantidad de 5-95% p/p.
5. La composición farmacéutica en forma de mousse de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el tensioactivo ceroso está presente en una cantidad de 0,1 a 10% p/p.
6. La composición farmacéutica en forma de mousse de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el intervalo de pH de la composición es 2,5 - 6,5.
- 20 7. La composición farmacéutica en forma de mousse de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el propelente es un propelente hidrocarbonado.
- 25 8. Una composición farmacéutica en forma de mousse que comprende ácido salicílico en un vehículo hidroalcohólico para el uso en el tratamiento del acné mediante aplicación a la piel, en la que el ácido salicílico está presente en una cantidad de 1,0 - 10% p/p y en la que dicho vehículo comprende etanol o isopropanol en una cantidad de 5 - 40% p/p, agua, un tensioactivo ceroso y un propelente.
- 30 9. Una composición farmacéutica en forma de mousse para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, siendo dicho tensioactivo ceroso uno o una combinación de compuestos seleccionados del grupo que consiste en glutamatos de acilo, ácidos o sales fosfóricos, isotionatos de acilo, alquil-éter-sulfatos, sales de alquildibencilmetilamonio, sales de amonio heterocíclicas, sales de tetraalquilamonio, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres glicólicos, monoglicéridos, ésteres poliglicerílicos, ésteres y éteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de sorbitán/sorbitol y alcoholes etoxilados incluyendo lanolina.
10. Una composición farmacéutica en forma de mousse para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho tensioactivo ceroso es alcohol cetearílico/estearato de PEG-20.
- 35 11. Una composición farmacéutica en forma de mousse para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que el agua está presente en una cantidad de 5-95% p/p.
12. Una composición farmacéutica en forma de mousse para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que el tensioactivo ceroso está presente en una cantidad de 0,1 a 10% p/p.
13. Una composición farmacéutica en forma de mousse para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en la que el intervalo de pH de la composición es 2,5 - 6,5.
- 40 14. Una composición farmacéutica en forma de mousse para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en la que el propelente es un propelente hidrocarbonado.