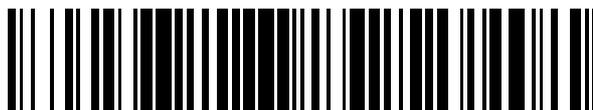


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 064**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61M 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04753550 .5**  
96 Fecha de presentación: **27.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1633368**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas en forma de espuma y métodos par tratar un trastorno**

30 Prioridad:  
**28.05.2003 US 445487**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.03.2012**

73 Titular/es:  
**STIEFEL LABORATORIES, INC.**  
**Corporation Service Company 2711 Centerville**  
**Road, Suite 400**  
**Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:  
**POPP, Karl, F. y**  
**YUHAS, Edward, R.**

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

ES 2 377 064 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

Composiciones farmacéuticas en forma de espuma y métodos para tratar un trastorno

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

#### 1. Campo de la invención

5 El objeto de la presente invención se refiere a nuevos sistemas de administración en forma de espuma. El objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para tratar una enfermedad, trastorno, o afección utilizando los sistemas de administración de la invención. El objeto de la presente invención se refiere además a métodos para preparar y a métodos para administrar una composición farmacéutica en forma de espuma. Aunque estos sistemas de administración de fármacos en forma de espuma se pueden utilizar para la administración de una amplia variedad de fármacos a los tejidos epiteliales para tratar una amplia variedad de enfermedades, trastornos, o afecciones, los sistemas de administración de fármacos en forma de espuma de la invención son particularmente útiles para tratar enfermedades que afectan a la piel y mucosas de los mamíferos mediante aplicación o instilación de un agente farmacéuticamente activo que puede modificar el aspecto, el estado metabólico o funcional, la permeabilidad, y/o el estado de salud de un organismo vivo.

#### 15 2. Antecedentes

Las formas farmacéuticas en forma de espuma generalmente se conocen en la técnica como adecuadas para aplicación tópica a los mamíferos. Sin embargo, las espumas se conocen también como formas farmacéuticas volátiles que no presentan una gran estabilidad.

Estabilidad de la espuma

20 Las espumas son sistemas termodinámicamente inestables. Dado que el área superficial total de una espuma es grande, está presente una considerable cantidad de energía superficial. Por consiguiente, es necesario un agente tensioactivo para alcanzar un grado razonable de estabilidad de forma que la espuma pueda mantenerse durante un tiempo razonable.

25 Los buenos agentes emulsionantes son también, en general, buenos agentes formadores de espuma, puesto que los factores que influyen en la estabilidad de la emulsión frente a la coalescencia de las gotitas y en la estabilidad de la espuma frente al colapso de las burbujas son similares. La estabilidad de una espuma depende de tres factores principales: (1) la tendencia de las películas de líquido a drenar y hacerse más delgadas; (2) la tendencia de las burbujas de espuma a romperse como consecuencia de alteraciones aleatorias; y (3) el cambio de tamaño de las burbujas. Otros factores que pueden influir significativamente en la estabilidad de la espuma incluyen la evaporación y la difusión de gas a través de las películas de líquido.

Drenaje de la espuma

Inicialmente, el drenaje de la espuma tiene lugar principalmente por flujo gravitacional, que permite que las esferas de gas en la espuma se junten más estrechamente. Los agentes formadores de espuma desempeñan un papel importante en esta etapa al restringir el flujo gravitacional hasta un nivel en el que las alteraciones locales y la consecuente rotura de la película se minimizan.

40 Cuando las películas entre las esferas de gas han alcanzado un espesor del orden de micrómetros, el flujo gravitacional se hace extremadamente lento. Cuando la pared de la burbuja se hace lo suficientemente delgada para ser permeable, el gas de las burbujas más pequeñas se difunde a las burbujas adyacentes para igualar la presión y producir burbujas más grandes. Este proceso espontáneo aumenta el tamaño medio de las burbujas sin rotura de la película. El mecanismo predominante de drenaje implica entonces que el líquido sea descargado localmente mediante acción capilar en posiciones de contacto interpelícula conocidas como bordes de Plateau, en los que la capacidad de líquido es relativamente alta, existiendo por toda la espuma. El producto en equilibrio estable, final, es una estructura frágil, en forma de panel de abejas (honeycomb), en la que las películas de separación tienen superficies planas.

45 El drenaje de la espuma hace que las películas de líquido que separan las burbujas de gas se hagan más delgadas. Esto lleva normalmente a la rotura de la película.

#### Rotura de la película

En adición al drenaje de la película, la estabilidad de una película depende de la capacidad de la película de líquido para resistir el adelgazamiento local excesivo y la rotura que tiene lugar como resultado de alteraciones aleatorias. Muchos factores pueden estar implicados con diferentes grados de importancia, dependiendo de la naturaleza de la espuma particular en cuestión.

Por ejemplo, cuando se somete una película a un estiramiento local como resultado de alguna alteración externa, el aumento consiguiente del área superficial irá acompañado por una disminución de la concentración excedente en la

superficie del agente que forma espuma y como consecuencia un aumento local de la tensión superficial. Se requiere un cierto tiempo para que las moléculas de tensioactivo se difundan a esta región superficial y se restablezca la tensión superficial original. Este aumento de la tensión superficial puede persistir durante un tiempo suficientemente largo para hacer que la región de película alterada recupere su espesor original, estabilizando la espuma.

La fuerza que crea regiones de tensión superficial más alta está siempre presente en una película de espuma. La película de líquido es plana en un lado y curvada de modo convexo en otro, donde se acumula el líquido en los intersticios entre las burbujas. La curvatura convexa crea una fuerza capilar, llamada el efecto Laplace, que succiona el líquido fuera de las películas de espuma conectadas de manera que el líquido interno fluye de forma constante desde las partes más planas a las más curvadas de las películas. Cuando fluye el líquido, las películas se estiran, se crean nuevas superficies de tensión más alta, y se genera un contra-flujo a través de las superficies para restablecer las partes menos densas de las películas, un proceso llamado el efecto Marangoni. De esta forma las películas de espuma están en un estado constante de flujo y contra-flujo, un efecto que crea las condiciones para su inversión entre sí.

La rotura de las películas de líquido que separan las burbujas lleva a la coalescencia de las burbujas y al colapso completo de la estructura de la espuma.

### Cambios en el tamaño de las burbujas

El cambio en el tamaño de la burbuja puede llevar al adelgazamiento de las laminillas y puede causar choques mecánicos que producen la rotura de la película. Cuando envejece una espuma, las burbujas pequeñas se hacen más pequeñas y las burbujas grandes se hacen más grandes. Esto se produce porque la presión en una burbuja pequeña es más alta que en las burbujas grandes. La diferencia de presión entre las dos burbujas aumenta hasta que la burbuja más pequeña desaparece completamente. La reordenación resultante de las burbujas en la espuma podría llevar a un aumento de la posibilidad de choque mecánico seguido por la rotura de la película y la coalescencia.

### Reología superficial

La reología es la ciencia de la deformación y flujo de la materia. Las propiedades mecánicas de las películas superficiales de una espuma tienen una influencia considerable sobre la estabilidad de la espuma. En primer lugar, la alta viscosidad del líquido total retrasa la velocidad de colapso de la espuma. Sin embargo, una alta viscosidad superficial produce también un fuerte retraso del flujo del líquido total hacia las superficies y, en consecuencia, el drenaje de las películas espesas es considerablemente más rápido que el de las películas delgadas, lo que facilita la obtención de un espesor uniforme de película. En segundo lugar, la elasticidad superficial facilita el mantenimiento de un espesor uniforme de película. Sin embargo, la existencia de películas superficiales condensadas, rígidas, es perjudicial para la estabilidad de la espuma, debido a los cambios muy pequeños en el área sobre la que tales películas muestran elasticidad.

Previamente, han sido concedidas una serie de patentes de Estados Unidos que describen el uso de espumas como composiciones farmacéuticas o cosméticas, como sistemas de administración de fármacos, y para el cuidado de la piel. La mayor parte de estas patentes pertenecen a formulaciones específicas que contienen fármacos específicos para tratar trastornos específicos. Son representativas de esta parte de la técnica las siguientes patentes de Estados Unidos.

Dole *et al.*, patente de Estados Unidos No. 4.847.068, describen una composición para el cuidado de la piel en la forma de una espuma en aerosol que comprende aceite mineral, un emulsionante, agua, y un propelente.

Schmidt *et al.*, patente de Estados Unidos No. 5.002.680, describen una emulsión formadora de espuma en aerosol para limpieza de la piel que comprende un tensioactivo aniónico o anfótero suave no jabonoso, concentrado, un ayudante polimérico para alimentación de la piel, un hidratante que es preferiblemente glicerina, agua, y un propelente.

Lins, patente de Estados Unidos No. 5.167.950, describe una espuma antimicrobiana en aerosol con alto contenido en alcohol que comprende un propelente hidrocarbonado, etanol o alcohol isopropílico, un agente gelificante polimérico dispersable en agua, un sistema anfílico que consiste en al menos un alcohol con un grupo hidrocarburo de 16 a 22 carbonos, y al menos un tensioactivo no iónico.

Seki *et al.*, patente de Estados Unidos No. 5.397.564, describen una preparación de espuma semejante a un sorbete en aerosol para uso tópico, principalmente para enfriamiento de la piel, que comprende agua, un alcohol inferior, gases de petróleo licuados, y éter dimetilico.

Lisboa *et al.*, patente de Estados Unidos No. 5.679.324, describen una composición perfumada en forma de espuma en aerosol que produce un bajo escozor y un bajo ardor que forma una espuma que se rompe rápidamente que contiene un tensioactivo, un propelente, una fragancia, un espesante, y un vehículo cosmético.

Vinski *et al.*, patente de Estados Unidos No. 6.030.931, describen una composición de limpieza que forma espuma libre de emolientes insolubles en agua que contiene un tensioactivo aniónico y un tensioactivo anfótero, envasada en un dispensador de no aerosoles.

5 Osborne, patente de Estados Unidos No. 6.060.085, describe una composición farmacéutica en gel acuosa semisólida preparada para el tratamiento de las lesiones del acné y del herpes. La composición incluye un producto farmacéutico disuelto que tiene la capacidad de permear la capa córnea de la epidermis y llegar a estar disponible sistémicamente, y un producto farmacéutico en estado de micro-partículas que no atraviesa fácilmente la capa córnea de la epidermis.

10 Jones *et al.*, patente de Estados Unidos No. 6,126,920, describen un método para tratar una enfermedad de la piel con una composición farmacéutica en forma de espuma que contiene un corticosteroide que comprende una sustancia activa corticosteroide; un agente que forma espuma que se rompe rápidamente que comprende un alcohol alifático, un alcohol graso, agua, y un agente tensioactivo; un propelente; y un agente tampón.

15 Mohammadi, patente de Estados Unidos No. 6.264.964, describe un producto cosmético en espuma que comprende un recipiente con una boquilla de salida y un mecanismo formador de espuma, un elastómero de polisiloxano no emulsionante reticulado, y un polímero de carboxivinilo.

Cada una de estas formulaciones patentadas presenta ciertas desventajas y/o deficiencias. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad en la técnica de mejores formulaciones que contengan un agente terapéutico activo que se dirija más efectivamente al tejido epitelial para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones del mismo. El objeto de la presente invención resuelve esta necesidad proporcionando, como mínimo, una de las siguientes mejoras: mejor administración del agente o agentes terapéuticos activos, disminución de la inconveniencia e irritación, aumento de la facilidad de uso para el paciente, y reducción de la degradación del agente o agentes terapéuticos activos. Además, el objeto de la presente invención puede afectar beneficiosamente el aspecto, el estado metabólico o funcional, o la permeabilidad de un tejido de un organismo vivo, dando como resultado mejoras en el estado de salud del organismo vivo a expensas de un antagonista del mismo, tal como organismos patógenos y otras enfermedades que implican a las células.

20

25

Otros documentos relacionados con las composiciones farmacéuticas. Entre ellos, el documento WO-A-95/27376 describe una composición farmacéutica en forma de espuma que comprende una sustancia activa corticosteroide, un agente espumante que se rompe rápidamente, un propelente y un agente tampón. El documento EP-A-0 5309 327 describe una composición farmacéutica que contiene felbinac. Particularmente, la composición farmacéutica para aplicación tópica comprende ácido 4-bifenilacético o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. En un vehículo que se adapta para formar una espuma que se rompe rápidamente, manteniéndose la composición bajo presión. Todavía más, el documento FR-A-2820038 se refiere a una composición dermatológica que comprende un esfingoide o un derivado del mismo.

30

### SUMARIO DE LA INVENCION

35 La invención se refiere a un sistema de administración en forma de espuma según la reivindicación 1, a una composición farmacéutica según la reivindicación 11, y al uso de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica según la reivindicación 23. Las realizaciones preferidas están comprendidas en sus reivindicaciones dependientes.

El presente objeto se refiere a composiciones que comprenden y a métodos que utilizan un nuevo sistema de administración en forma de espuma que comprende:

40 (i) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos;

45 (ii) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

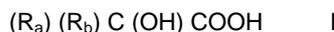
(iii) un propelente; y

50 (iv) un ácido en una cantidad que afecte al pH del sistema de administración, seleccionado del grupo que consiste en:

(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

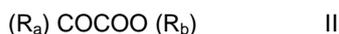
55

(b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



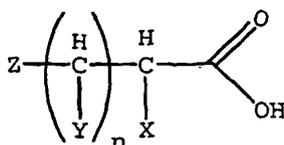
5 o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo  $C_1-C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



10 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo  $C_1-C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que  $R_a$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



III

15 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

$n$  es 0-6;

$X$  es H, OH, o  $NH_2$ ,

cada  $Y$  es H o OH,

20 o  $X$  e  $Y$  están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

$Z$  es H,  $CH_3$ , OH, COOH, o SH, con la condición de que  $Y$  y  $Z$  no son ambos OH,

25 o  $Y$  y  $Z$  están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

30 (A) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

(B) un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende:

(i) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

35 (a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo  $C_1-C_6$  fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

40 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

(ii) un propelente; y

(iii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



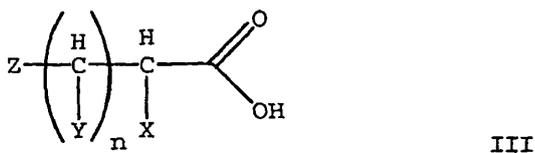
- 10 o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo  $C_1-C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



- 15 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo  $C_1-C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que  $R_a$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



- 20 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que n es 0-6;

X es H, OH, o  $NH_2$ ,

cada Y es H o OH,

- 25 o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H,  $CH_3$ , OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

- 30 o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, el objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- 35 (A) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

(B) un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende:

(i) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

- 40 (a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, dimetil isosorbida, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

(b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en laurth-4, dilaurato de PEG-2, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctil-sodio, cocoanfopropionato, poloxámero 188, merxapol

258, trietanolamina, dimeticona, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

(ii) un propelente; y

5 (iii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido glucónico, ácido glutárico, glicina, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, aminoácidos naturales y sintéticos, sus derivados, y mezclas de los mismos.

También en otra realización preferida, el objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que tiene una concentración de partida de un agente terapéutico activo que comprende:

15 (A) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

(B) un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende:

(i) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

20 (a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

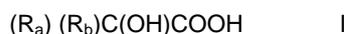
25 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

(ii) un propelente; y

(iii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

30 (a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



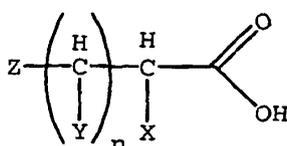
35 o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

45 (d) un ácido de la fórmula III:



III

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que n es 0-6;

X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

cada Y es H o OH,

- 5 o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H, CH<sub>3</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

- 10 o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos,

en la que dicha composición mantiene una concentración de productos de degradación que es inferior a aproximadamente el 5 % de la concentración de partida de dicho agente terapéutico activo.

- 15 En otra realización preferida, el presente objeto se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno, o afección en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica en forma de espuma, comprendiendo dicha composición:

(i) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

- 20 (ii) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

(a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetílico, y mezclas de los mismos; y

- 25 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

- 30 (iii) un propelente; y

(iv) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

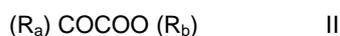
- 35 (a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



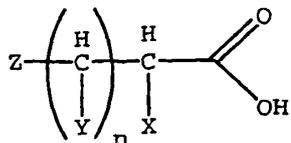
- 40 o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



- 45 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



III

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

n es 0-6;

5 X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

10 Z es H, CH<sub>3</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(f) mezclas de los mismos.

15 También en otra realización preferida, el presente objeto se refiere a un método para tratar una afección de la piel en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a la piel de dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica en forma de espuma, comprendiendo dicha composición:

(i) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

20 (ii) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

(a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, dimetil isosorbida, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

25 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en laurth-4, dilaurato de PEG-2, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctil-sodio, cocoanfopropionato, poloxámero 188, merxapol 258, trietanolamina, dimeticona, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

(iii) un propelente; y

30 (iv) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido glucónico, ácido glutárico, glicina, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, aminoácidos naturales y sintéticos, sus derivados, y mezclas de los mismos.

Todavía en otra realización preferida más, el presente objeto se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica en forma de espuma, que comprende las etapas de:

40 (A) mezclar una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende:

(i) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

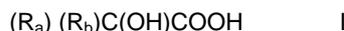
(a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

(b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo merxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos; y

(ii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

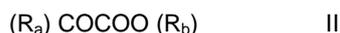
(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(b) un alfa hidroxiácido de la fórmula I:



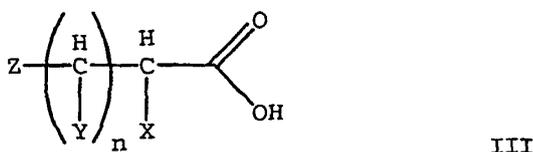
o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo  $C_1$ - $C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo  $C_1$ - $C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que  $R_a$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

n es 0-6;

X es H, OH, o  $NH_2$ ,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H,  $CH_3$ , OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H,  $CH_3$ , OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos; y

(B) envasar dicha mezcla en un recipiente adecuado para la conservación y administración de dicha composición.

En otra realización preferida, el presente objeto se refiere a un método de administración de una composición farmacéutica en forma de espuma desde un recipiente, que comprende proporcionar una fuerza de expulsión generada por medios mecánicos a dicha composición farmacéutica en forma de espuma, comprendiendo dicha composición farmacéutica en forma de espuma:

5 (i) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(ii) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

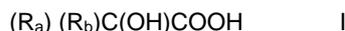
10 (a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

15 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo merxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos; y

(iii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

20 (a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



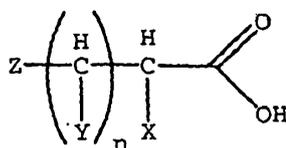
25 o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



30 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



III

35

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

n es 0-6;

X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

cada Y es H o OH,

40 o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H, CH<sub>3</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos.

## 5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### Definiciones

Como se usa en esta memoria, un "aerosol" es una forma farmacéutica presurizada que contiene uno o más ingredientes activos, y que después de su acción emite una dispersión de materiales líquidos y/o sólidos en un medio gaseoso. La forma farmacéutica se envasa a presión en un recipiente adecuado equipado con un conjunto de válvula. Cuando se abre la válvula, la presión interna fuerza al aerosol a salir de la válvula.

Como se usa en esta memoria, "agente desespumante" o "inhibidor de espuma" se refiere a un tensioactivo solubilizado, una dispersión de partículas duras, o dispersión de partículas blandas que interfiere con la formación o estabilidad de la espuma. La inhibición de la producción o estabilidad de la espuma puede implicar la adición de un líquido insoluble que es capaz de extenderse espontáneamente, en virtud de las fuerzas de tensión superficial, sobre la superficie de las películas de espuma cuando se forman. La extensión de la sustancia insoluble es por tanto intensa, y el líquido que se extiende arrastra con él tal cantidad de la película subyacente, que se abre un agujero en la película, la cual se destruye de este modo. Generalmente está presente un vehículo líquido no acuoso, incluso cuando el agente desespumante está representado como una formulación sólida. Un inhibidor de espuma proporciona típicamente una espuma con características de rotura rápida.

Como se usa en esta memoria, "ser efectivo" se refiere al proceso de producir un efecto sobre la actividad biológica, función, estado de salud, o condición de un organismo en el que tal actividad se mantiene, aumenta, disminuye, o se trata de una manera consistente con el estado de salud y bienestar general del organismo.

Como se usa en esta memoria, "aumentar" la actividad biológica, función, estado de salud, o condición de un organismo se refiere al proceso de aumentar, fortalecer, reforzar, o mejorar.

Como se usa en esta memoria, "epitelio" o "epitelial" se refiere a la capa de células que forman la epidermis de la piel y a la capa superficial de las mucosas y serosas. Las células epiteliales tienen las funciones generales de protección, absorción, y secreción. Las células epiteliales están a menudo en muy estrecha proximidad de los vasos sanguíneos, aunque generalmente carecen de un aporte directo de sangre.

Como se usa en esta memoria, "espuma" se refiere a una dispersión grosera de gas en líquido en la que el volumen del gas es considerablemente mayor que el del líquido. Por consiguiente, una espuma es una agregación muy comprimida de burbujas de gas, separadas unas de otras por películas finas de líquido (laminillas). La existencia y estabilidad de una espuma dependen de una capa superficial de moléculas de soluto. En la superficie de un líquido, las moléculas están en un estado de equilibrio dinámico, en el que las fuerzas de atracción netas ejercidas por el total del fluido hacen que las moléculas se muevan fuera de la superficie; este movimiento es contrapesado por la difusión ordinaria de retroceso a la capa superficial diluida. El equilibrio hace que la capa superficial sea constantemente menos densa que el total del fluido, lo que crea un estado de tensión en la superficie. La tensión puede ser aliviada en parte por adsorción de moléculas extrañas bien fuera de la solución total, o bien fuera de la fase de vapor.

Como se usa en esta memoria, "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. "Estereoisómeros" son isómeros que difieren solamente en el modo en que los átomos están ordenados en el espacio. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes en el espejo superponibles una con la otra. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno de otro. "Mezcla racémica" significa una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales. "Mezcla no racémica" es una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros o estereoisómeros individuales.

Como se usa en esta memoria, "bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a bases libres, sales, ésteres, o solvatos que tienen la misma actividad farmacológica del compuesto o compuestos de la invención y que no son indeseables ni biológicamente ni de otra forma. Una sal, un éster, o un solvato se pueden formar, por ejemplo, con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido bisulfúrico, ácido bórico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido diglucónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicérico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hemisulfúrico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftilanosulfónico, ácido maftílico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido tioglicólico,

ácido tiosulfúrico, ácido tosílico, ácido undecilénico, etanolamina, aminoácidos naturales y sintéticos. Ejemplos no limitantes de bases, sales, ésteres, o solvatos incluyan las sales de amonio: sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio y potasio: sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitohexilamina; metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, etcétera. También, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo: sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo: haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo: haluros para asma, tales como bromuros de bencilo y fenetilo: y otros. Se obtienen de este modo productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

10 Como se usa en esta memoria, "propelente" se refiere a una sustancia que proporciona a una composición de aerosol la presión que fuerza a la composición a salir del recipiente en que se almacena cuando se abre una válvula del recipiente. Los propelentes influyen también en la forma de la composición descargada, esto es, espuma, chorro, o pulverización. Hay dos tipos comunes de propelentes, gases licuados y gases comprimidos.

15 Como se usa en esta memoria, "agente tensioactivo" o "tensioactivo" se refiere a sustancias solubles que tienen una fuerte tendencia a concentrarse en la capa superficial de una espuma. Por consiguiente, un agente tensioactivo reducirá la tensión superficial interfacial a temperaturas relativamente bajas, lo que hace que sea más fácil que tenga lugar la emulsificación. La adición de un agente tensioactivo, entonces, estabilizará la espuma mediante el aumento de la superficie y las viscosidades totales del sistema, lo que reduce el drenaje, y mediante la formación de una fuerte película interfacial alrededor de las burbujas, retrasando la coalescencia si las burbujas se ponen en contacto.

#### Sistemas de administración en forma de espuma

El objeto de la presente invención se refiere a un nuevo sistema de administración en forma de espuma que comprende:

25 (i) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos;

30 (ii) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

(iii) un propelente; y

35 (iv) un ácido en una cantidad que afecte al pH del sistema de administración, seleccionado del grupo que consiste en:

(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerosulfónico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

40 (b) un alfa hidroxiácido de la fórmula I:



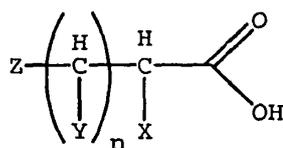
o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



50 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



III

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

n es 0-6;

X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

5 cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H, CH<sub>3</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

10 o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos.

15 Los sistemas de administración en forma de espuma de la presente invención son capaces de formar varios tipos de espuma para administración a las células epiteliales de un mamífero. Por ejemplo, los presentes sistemas de administración pueden formar espumas diluidas que consisten en burbujas casi esféricas separadas por películas bastante espesas de líquido algo viscoso. Similarmente, los presentes sistemas de administración pueden formar espumas concentradas que están principalmente en fase gaseosa y consisten en celdas de gas polihédricas separadas por películas finas de líquido. Esta espuma concentrada se puede desarrollar a partir de la espuma más diluida como resultado del drenaje de líquido, o se puede desarrollar directamente a partir de un líquido de viscosidad relativamente baja.

20 Por consiguiente, los sistemas de administración de espuma de la presente invención potencian la estabilidad de la espuma al mejorar su capacidad de extenderse. La capacidad de extenderse es una función de la tensión superficial de la composición. Un aumento de la tensión superficial va acompañado de un aumento del área superficial. Por consiguiente, se espera que las composiciones de la presente invención que tienen uno o más tensioactivos que producen una tensión superficial más alta, mejoren la capacidad de extenderse de las composiciones. Esta mejora de la capacidad de extenderse permite un contacto más íntimo entre el agente terapéutico activo contenido en la espuma y los tejidos a los que se administra la espuma.

25 La composición aplicada está inicialmente en forma de espuma. La espuma se rompe a la temperatura fisiológica para dar un líquido que permite que el agente terapéutico activo sature el sitio de tratamiento. Este sistema proporciona un mejor contacto y penetración del agente terapéutico activo a través de la capa de células epiteliales. Debido a que la composición de la invención se suministra como una espuma, las propiedades de la composición hacen que sea más fácil de manejar y controlar físicamente. La composición en forma de espuma se desintegra fácilmente cuando se extiende y se calienta por el cuerpo, proporcionando una cubierta apropiada en el sitio a tratar sin la evaporación prematura del disolvente.

30 Se debe esperar además que los presentes sistemas de administración en forma de espuma mantengan una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente el 5 % de la concentración de partida del agente terapéutico activo contenido en ellos, o inferior al 5 % de la concentración nominal, lo que sea más estricto. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención pueden mantener una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente el 2 % de la concentración de partida del agente activo. A este respecto, se debe observar que estos sistemas de administración en forma de espuma mantienen una concentración de producto o productos de degradación inferior al límite umbral de degradación de los productos establecido por el Internacional Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Adicionalmente, la especificación de la etiqueta usada para calcular la cantidad de los productos de degradación inferiores al 10 % de la especificación de la etiqueta se pretende que incluya la cantidad de ingrediente activo realmente incorporada al producto para justificar esta especificación de la etiqueta, esto es, cualquier cantidad que esté dentro de los límites legales. Se prevén aquí también requerimientos similares para la estabilidad del producto de los productos veterinarios.

35 En una realización preferida, los sistemas de administración en forma de espuma de la presente invención pueden comprender además opcionalmente un inhibidor de espuma para ayudar a extender la espuma. Los agentes antiespuma (inhibidores de espuma) actúan frente a los diferentes factores que favorecen la estabilidad de la

espuma. Por consiguiente, si se desea una rotura rápida hasta un estado líquido, como en la espuma de rotura rápida, y/o una mejor capacidad de extenderse, se puede incluir un inhibidor de espuma en las presentes formulaciones de espuma.

**Composiciones farmacéuticas**

5 El objeto de la presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende:

(A) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

(B) un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende:

(i) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

10 (a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

15 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

(ii) un propelente; y

20 (iii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

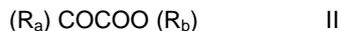
25 (b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar

30 opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

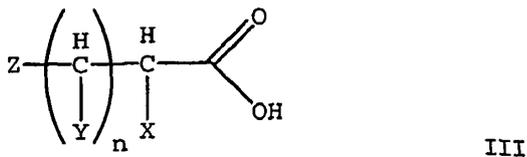
(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un

35 grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

40 n es 0-6;

X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H, CH<sub>3</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

- 5 o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos.

### Agentes activos

- 10 Ejemplos de agentes terapéuticos activos o sus bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones de la presente invención pueden ser, pero sin limitarse a ellos, los seleccionados del grupo que consiste en esteroides, agentes antifúngicos, antimicrobianos, ureas y sales y sus derivados, agentes de tratamiento del cáncer, agentes de tratamiento de trastornos inflamatorios del intestino, agentes destinados a proteger la piel, modificar su aspecto, o mejorar su velocidad de cicatrización, y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, dicho esteroide es un corticosteroide que actúa para alterar beneficiosamente el aspecto, el estado metabólico o funcional, la permeabilidad, o el estado de salud de un organismo vivo. Los corticosteroides son hormonas esteroideas producidas por la corteza de las glándulas suprarrenales. Los corticosteroides preferidos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, 20 dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, acetato de cortisona, desonida, desoximetasona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, acetónido de flucorolona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, preparaciones de fluocortolona, acetato de fluprednido, flurandrenolida, flurandrenolona, propionato de 25 fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, acetato de metilprednisolona, furoato de mometasona, hidrocloruro de pramoxina, acetato de prednisona, valerato de prednisona, acetónido de triamcinolona, y mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, dicho agente terapéutico activo o su base libre, sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable es un agente antifúngico que puede incluir, pero sin limitarse a ellos, los seleccionados del grupo que 30 consiste en imidazoles, hidroxipiridonas, triazoles, alilaminas, derivados de ácido undecilénico, tolnaftato, haloprogina, piridintonas, cloquinol, y mezclas de los mismos.

Los agentes antifúngicos preferidos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, anfotericina B, nitrato de butoconazol, ciclopiroxolamina, clindamicina, cloquinol, clotrimazol, econazol, 35 nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, micronazol, naftifina, nistatina, disulfuro de omadina, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, tolnaftato, triacetina, ácido undecilénico, piritionato de cinc, y mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, dicho agente terapéutico activo o su base libre, sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable es un agente antimicrobiano que puede incluir, pero sin limitarse a ellos, los seleccionados del grupo que 40 consiste en amikacina, bacitracina, colistina, gentamicina, kanamicina, metronidazol, mupirocina, neomicina, netilmicina, polimixina B, estreptomina, tobramicina, fenoles y cresoles tales como 2,4-dicloro-sim-metaxilenol, paraclorometaxilenol, y paraclorometacresol, bisfenoles tales como hexaclorofeno, diclorofeno, bitionol, triclosan, y fenticlor, salicilanilidas tales como 4',5-dibromosalicilanilida, 3',4',5-triclorosalicilanilida, 3',4',5-tribromosalicilanilida, y 3,5-dibromo-3'-trifluorometil-salicilanilida, carbanilidas tales como triclorocarbanilida y 3-trifluorometil-4-4'- 45 diclorocarbanilida, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio, cloruro de alquil-trimetil-amonio, bromuro de alquil-trimetil-amonio, bromuro de cetil-trimetil-amonio, bromuro de B-fenoxietil-dimetil-dodecil-amonio, cloruro de p-terc-octilfenoxietoxietil-dimetil-bencil-amonio, bromuro de tetradecil-piridinio, bromuro de cetil-piridinio, cloruro de cetil-piridinio, bromuro de di-(n-octil)-dimetil-amonio, bromuro de alquil-isoquinolinio, cloruro de 1-(3-cloroalil)-3-5-7-triaza-1-azoniaadamantano, y clorhexidina (1,6-di(N-p-clorofenilguanidino)hexano), 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, imidazonidil-urea, etanol, alcohol isopropílico, y mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, dicho agente terapéutico activo o su base libre, sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable es un agente de acondicionamiento de la piel. Preferiblemente, el agente de acondicionamiento de la piel se selecciona del grupo que consiste en aceites hidrocarbonados y ceras, siliconas, derivados de ácidos grasos, 55 colesterol, derivados de colesterol, di- y tri-glicéridos, aceites vegetales, derivados de aceites vegetales, aceites líquidos no comestibles tales como los descritos en Mattson, patente de Estados Unidos No. 3.600.186, y Jandacek *et al.*, patente de Estados Unidos Nos. 4.005.195 y 4.005.196, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad, o mezclas de aceites líquidos comestibles o no comestibles con poliésteres de poliol sólidos tales

como los descritos en Jandacek, patente de Estados Unidos No. 4.797.300, y Letton, patente de Estados Unidos Nos. 5.306.514, 5.306.516, y 5.306.515, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad, ésteres de acetoglicéridos, ésteres de alquilo, ésteres de alquenilo, lanolina y sus derivados, tri-glicéridos de la leche, ésteres céreos, derivados de la cera de abejas, esteroides, fosfolípidos, y mezclas de los mismos.

5 En otra realización preferida, dicho agente terapéutico activo o su base libre, sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable es un agente absorbente de UV/filtro solar. Preferiblemente, el agente absorbente de UV/filtro solar se selecciona del grupo que consiste en ácido p-aminobenzoico y sus derivados (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo), ácido p-dimetilaminobenzoico y sus derivados (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo), o-aminobenzoatos y sus derivados (ésteres de metilo, mentilo, fenilo, bencilo, feniletilo, linailo, terpenilo, y ciclohexenilo), salicilatos (ésteres de amilo, fenilo, bencilo, mentilo, glicerilo, y dipropilen-glicol), derivados de ácido cinámico (ésteres de mentilo y bencilo: alfafenilo cinamonitrilo; piruvato de butil- cinamoilo, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, p-metoxicinamato de iso-amilo), derivados de ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metil-umbeliferona, metilaceto-umbeliferona), derivados de ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina), hidrocarburos (difetilbutadieno, estilbeno), dibenzalacetona, benzalacetofenona, naftosulfonatos (sales de sodio de ácido 2-naftol-3,6-disulfónico y de ácido 2-naftol-6,8-disulfónico), derivados orgánicos de benzofenona (2,4-dihidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-5,5'-disulfobenzofenona de disodio), óxido de cinc, dióxido de titanio, y mezclas de los mismos.

20 En otra realización preferida, dicho agente terapéutico activo o su base libre, sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable es una urea o una sal o derivado de la misma. En una realización particularmente preferida, dichos agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son una mezcla de una urea o una sal o derivado de la misma y un agente terapéutico activo adicional aceptable como se indica aquí.

25 Otros agentes terapéuticos activos comúnmente conocidos como útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas tópicas se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

### Disolventes

Uno de los principales usos de los disolventes incluidos en las presentes composiciones es poner el agente terapéutico activo en solución con el propelente. A menudo es necesario utilizar un disolvente para obtener una mezcla homogénea de estos componentes. Los disolventes ayudan también a producir una pulverización con el tamaño de partícula deseado y ayudan a reducir la presión de vapor del propelente.

Ejemplos de disolventes útiles en las composiciones de la presente invención pueden ser, pero sin limitarse a ellos, los seleccionados del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos.

35 Los propelentes volátiles preferidos útiles como disolventes en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, propelentes hidrocarbonados tales como propano, isopropano, n-butano, e isobuteno, clorofluorocarbonos (CFCs), hidrofluoroalcanos (HFAs), y éter dimetilico.

40 En una realización particularmente preferida, la composición de dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, dimetil isosorbida, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos.

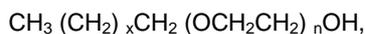
Otros disolventes comúnmente conocidos como útiles en la preparación de composiciones en forma de espuma se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

### Tensioactivos

45 La mayor parte de los productos de espuma en aerosol se formulan con agentes tensioactivos solubles en agua o dispersables en agua. Por lo tanto, los productos en aerosol producirán espuma cuando se descarguen a menos que estén presentes cantidades significativas de un depresor de la espuma.

Se pueden emplear una amplia variedad de tensioactivos en los sistemas de administración de espuma. Los tensioactivos utilizados en la invención incluyen un ácido graso o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

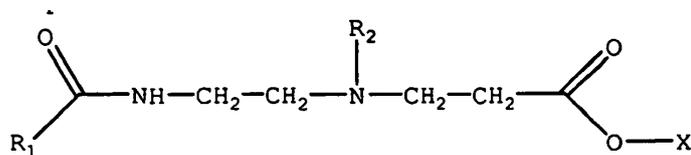
50 En una realización de referencia, el tensioactivo es un éter graso de polioxietileno. Los éteres grasos de polioxietileno particulares útiles en las composiciones pueden incluir los de la fórmula:



en la que n es 4-8 y x es 6-20, y sus sales farmacéuticamente aceptables. A este respecto son particularmente preferidos laureth-4 y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros éteres grasos específicos de polioxietileno



En otra realización de referencia, el tensioactivo es un tensioactivo anfótero. Los tensioactivos anfóteros particulares útiles en las composiciones incluyen los de la fórmula:



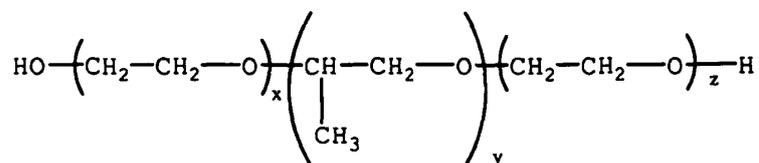
en la que

5 R<sub>1</sub> es un ácido graso;

R<sub>2</sub> es un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> de cadena lineal o ramificada, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> de cadena lineal o ramificada, o un alcohol alquínico C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> de cadena lineal o ramificada; y

10 X es H, Li, Na, o K, y sus sales farmacéuticamente aceptables. El cocoanfopropionato es particularmente preferido a este respecto. En particular, la sal cocoanfopropionato de sodio es particularmente preferida. Otros tensioactivos anfóteros específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen ácido cocoanfocarboxipropiónico, cocoanfocarboxipropionato, cocoanfoglicinato, cocoanfocarboxiglicinato, cocoanfoacetato, cocoanfodiacetato, cocoanfodipropionato, glicinatos de alquilo, propionatos, imidazolinas, anfoalquilsulfonatos, ácidos N-alquilaminopropiónicos, ácidos N-alquiliminodipropiónicos, carboxilatos de imidazolina, N-alquilbetainas, amido-propil-betainas, sarcosinatos, óxidos de amina, sulfobetainas, sultainas, lauranfocarboxiglicinato, lauranfopropionato, estearanfoglicinato, anfopropionato de sebo, anfoglicinato de sebo, oleanfoglicinato, caproanfoglicinato, caprilanfopropionato, caprilanfocarboxiglicinato, cocoil-imidazolina, lauril-imidazolina, estearil-imidazolina, behenil-imidazolina, behenilhidroxiethyl-imidazolina, sulfonato de caprilanfopropilo, sulfonato de cocanfopropilo, sulfonato de estearanfopropilo, sulfonato de oleanfopropilo, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

20 En otra realización de referencia, el tensioactivo es un tensioactivo poloxámico no iónico. Los tensioactivos poloxámicos no iónicos particulares útiles en las composiciones incluyen los de la fórmula:



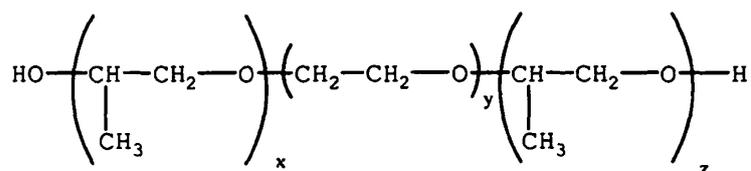
en la que

x es 8-75;

25 y es 30-35; y

z es 8-75, y sus sales farmacéuticamente aceptables. El poloxámico 188 y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente preferidos a este respecto. Otros tensioactivos poloxámicos específicos no iónicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen el poloxámico 124, poloxámico 237, poloxámico 338, poloxámico 407, Pluronic, Supronic, Synperonic, Monolan, Lutrol, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

30 En otra realización de referencia, el tensioactivo es un tensioactivo meroxapol no iónico. Los tensioactivos meroxapol no iónicos particulares útiles en las composiciones de la presente invención pueden incluir los de la fórmula:



35 en la que

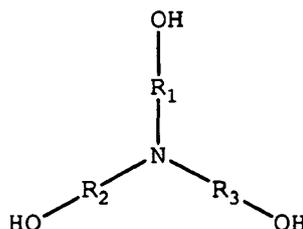
x es 18-21;

y es 7-163; y

z es 18-21, y sus sales farmacéuticamente aceptables. El meroxapol 258 y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente preferidos a este respecto. Otros tensioactivos meroxapol específicos no iónicos útiles en las composiciones incluyen Meroxapol 105, Meroxapol 108, Meroxapol 171, Meroxapol 172, Meroxapol 174, Meroxapol 178, Meroxapol 251, Meroxapol 252, Meroxapol 254, Meroxapol 255, Meroxapol 311, Meroxapol 312, y Meroxapol 314, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

En otra realización de referencia, el tensioactivo es un tensioactivo derivado de petróleo. Los tensioactivos derivados de petróleo particulares útiles en las composiciones incluyen los seleccionados del grupo que consiste en aceite mineral, cera microcristalina, y destilados.

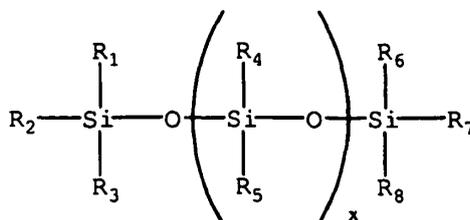
En otra realización de referencia, el tensioactivo es un tensioactivo de amina alifática. Los tensioactivos de amina alifática particulares útiles en las composiciones incluyen los de la fórmula:



en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> de cadena lineal o ramificada, y sus sales farmacéuticamente aceptables. La trietanolamina y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente preferidos a este respecto. Otros tensioactivos de amina alifática específicos útiles en las composiciones incluyen triisopropanolamina, trimetanolamina, tributanolamina, propanol-dietanolamina, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de las mismas.

En otra realización de referencia, el tensioactivo es un derivado de polisiloxano. Los derivados de polisiloxano particulares útiles en las composiciones incluyen los de la fórmula:



en la que

x es 2-500; y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> de cadena lineal o ramificada, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub> de cadena lineal o ramificada, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub> de cadena lineal o ramificada, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> de cadena lineal o ramificada, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, arilo sustituido con alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>, o arilo sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>, y sus sales farmacéuticamente aceptables. La dimeticona y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente preferidos a este respecto. Otros polisiloxanos específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen poli(dimetilsiloxano) (PDMS), ciclometicona, hexometil-meticona, polimetil-hidrosiloxano (PMHS), ciclotetra(metilhidrosiloxano) (D4H), dietilpolisiloxano, dimeticona de alto peso molecular, mezcla de polisiloxano alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, fenil-dimeticona, dimeticonol, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. Los expertos en la técnica podrán apreciar que cada uno de dichos polisiloxanos o derivados de polisiloxano se puede usar como un disolvente.

En otra realización de referencia, el tensioactivo es un éster de ácido graso y sorbitán. Los ésteres de ácido graso y sorbitán particulares útiles en las composiciones incluyen polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ésteres de ácido graso y sorbitán específicos útiles en las composiciones incluyen laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, estearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, monoisoestearato de sorbitán, sesqui-isoestearato de sorbitán, trilaurato de sorbitán, triestearato de sorbitán, di-isoestearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, sesquiesterato de sorbitán, tri-isoestearato de sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

En una realización particularmente preferida, la composición de dicho tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en laureth-4, dilaurato de PEG-2, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctil-sodio, cocoanfropionato, poloxámero 188, merxapol 258, trietanolamina, dimeticona, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

- 5 Otros tensioactivos comúnmente conocidos como útiles en la preparación de composiciones en forma de espuma se contemplan también dentro del alcance de la presente invención. Estos otros tensioactivos incluyen, por ejemplo, los listados en el CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, Second Edition, The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, Inc., 1133 Fifteenth Street, N.W., Washington, D.C. 20005, 1977.

### Propelentes

- 10 Cuando el propelente es un gas licuado o una mezcla de gases licuados, realiza frecuentemente el papel dual de propelente y disolvente o vehículo para el concentrado de producto. Cuando el propelente se pone en contacto con el aire, se puede evaporar inmediatamente debido a una caída en la presión, dejando el concentrado de producto como gotitas líquidas o partículas secas, transportadas por el aire, o puede permanecer con las gotitas de producto como un disolvente para el producto.
- 15 Los propelentes empleados en las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, los seleccionados de las clases de hidrocarburos (por ejemplo, propano, isobutano, n-butano, y mezclas de los mismos) o gases de petróleo, clorofluorocarbonos (CFC's), hidrofluoroalcanos (HFA's), éter dimetílico, propano-isobutano, gases comprimidos no solubles (por ejemplo, aire, oxígeno, hidrógeno, y nitrógeno), gases comprimidos solubles (por ejemplo, dióxido de carbono y óxido nitroso), cloruro de metileno, y mezclas de los mismos. En una realización preferida, dicho propelente es un propelente volátil que es éter dimetílico.
- 20

Otros propelentes comúnmente conocidos como útiles en la preparación de composiciones en forma de espuma se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

- 25 Cuando se usan en aerosoles, los gases comprimidos, en comparación con los gases licuados, tienen las ventajas de que son inodoros, incoloros, bajos en toxicidad, no inflamables, no costosos, más estables a la presión, y aceptables desde el punto de vista ambiental. En la selección del propelente para uso en los presentes aerosoles es necesario sopesar estas ventajas frente a las desventajas del gas comprimido, que incluyen características de dispersión inferiores, cambios en las características de dispersión durante la descarga, aumento del potencial de pérdida del gas, obstrucción de la válvula y accionador, y aumento del potencial de corrosión.

### Ácidos

- 30 Los ácidos útiles en las composiciones de la presente invención engloban aquellos que tienen el efecto deseado sobre el pH de las composiciones. En particular, los ácidos utilizados aseguran que las composiciones de la presente invención mantienen un pH adecuado de aproximadamente 2 a aproximadamente 10. Una amplia variedad de ácidos son adecuadamente eficaces. Estos ácidos pueden incluir, por ejemplo, ácido ascórbico, alfa hidroxiácidos, alfa cetoácidos, otros ácidos orgánicos o inorgánicos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.
- 35

En una realización preferida, el ácido es un alfa hidroxiácido de la fórmula I:



- 40 o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo  $C_1$ - $C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono.

- 45 Los ejemplos de alfa hidroxiácidos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácido agarícico, ácido alónico, ácido alfa hidroxiláurico, ácido alfa hidroximirístico, ácido alfa hidroxipalmitico, ácido alfa hidroxiesteárico, ácido alfa hidroxiaaraidónico, ácido altrónico, ácido arabinico, ácido atroláctico, ácido bencílico, ácido citramálico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido eritrónico, ácido galactónico, ácido galactoheptónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido gulónico, ácido 2-hidroxi-butanoico, ácido 2-hidroxi-pentanoico, ácido 2-hidroxi-hexanoico, ácido 2-hidroxi-heptanoico, ácido 2-hidroxi-octanoico, ácido 2-hidroxi-nonanoico, ácido 2-hidroxi-decanoico, ácido 2-hidroxi-undecanoico, ácido idónico, ácido láctico, ácido metiláctico, ácido feniláctico, ácido 3-(2'-hidroxifenil)láctico, ácido 3-(4'-hidroxifenil)láctico, ácido lixónico, ácido málico, ácido mandélico, ácido 4-cloromandélico, ácido 4-hidroximandélico, ácido 3,4-dihidroximandélico, ácido 3-hidroxi-4-metoxi-mandélico, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, ácido manoico, ácido mícico, ácido ribónico, ácido sacárico, ácido talónico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido tioglicólico, ácido treónico, ácido xilónico, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 50

En otra realización preferida, el ácido es un alfa cetoácido de la fórmula II:

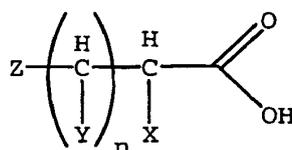
(R<sub>a</sub>) COCOO (R<sub>b</sub>)

II

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub>, saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tienen 1 a 9 átomos de carbono.

Los ejemplos de alfa cetoácidos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácido benzoilfórmico, formiato de metil-benzoilo, formiato de etil-benzoilo, ácido glioxílico, 2-cetoetanoato de metilo, ácido 2-cetobutanoico, ácido 2-cetopentanoico, ácido 2-cetohexanoico, ácido 2-cetoheptanoico, ácido 2-cetooctanoico, 2-cetooctanoato de metilo, ácido 2-cetodecanoico, ácido pirúvico, piruvato de metilo, piruvato de etilo, piruvato de propilo, ácido fenilpirúvico, fenilpiruvato de metilo, fenilpiruvato de etilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, el ácido es un ácido de la fórmula III:



III

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

n es 0-6;

X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H, CH<sub>3</sub>, NH, NH<sub>2</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N. Se debe observar a este respecto que cuando el ácido de la fórmula III contiene un anillo heterocíclico que contiene un grupo NH<sub>2</sub> o nitrógeno, este ácido se comporta como una sustancia anfótera o pseudoanfótera. Se contempla adicionalmente que el grupo de ácido carboxílico sobre el ácido de la fórmula III puede estar reemplazado con un grupo fosfórico, fosfónico, sulfónico, sulfínico, o sulfato.

Los ejemplos de ácidos de la fórmula III útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácido acético, ácido adípico, alanina, asparagina, ácido aspártico, ácido benzoico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, ácido glutárico, glicina, glicilglicina, histidina, glicilhistidina, leucina, isoleucina, lisina, 5-hidroxislisina, ácido malónico, ácido pelargónico, fenilalanina, prolina, 3-hidroxi prolina, 4-hidroxi prolina, ácido propiónico, ácido salicílico, serina, ácido succínico, treonina, triptófano, tirosina, valina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos anfóteros o pseudoanfóteros se pueden usar adicionalmente en las composiciones de la presente invención para tener el efecto deseado sobre el pH de las composiciones. Estos otros compuestos pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, homocisteína, homocistina, homoserina, ornitina, citrulina, creatina, ácido 3-aminopropanoico, teanina, ácido 2-aminobutanoico, ácido 4-aminobutanoico, etanolamina, ácido 2-amino-2-metilpropanoico, ácido 2-metil-3-aminopropanoico, ácido 2,6-diaminopimélico, ácido 2-amino-3-fenilbutanoico, fenilglicina, canavanina, canalina, 4-hidroxiarginina, 4-hidroxiornitina, homoarginina, 4-hidroxi homoarginina, β-lisina, ácido 2,4-diaminobutanoico, ácido 2,3-diaminopropanoico, 2-metilserina, 3-fenilserina, betaina, arginina, histidina, taurina, ácido cisteína-sulfínico, glicilhistidina, cocoanfoglucina, cocoanfopropionato, cocoanfopropilsulfonato, fosfatidil-etanolamina, fosfatidil-serina, esfingomielina, estearamidoetil-dietilamina, estearamidoetil-dietanolamina, estearamidopropil-dimetilamina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos adicionales de ácidos útiles en las composiciones de la presente invención que tienen el efecto deseado sobre el pH de las composiciones incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácido quínico, ácido isocítrico, ácido trópico, ácido tretocánico, ácido 3-cloráctico, ácido cerebrónico, ácido citramálico, ácido agarícico, ácido 2-hidroxi nervónico, ácido aleurítico, ácido acetilsalicílico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido fosfórico, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, ácido pantoico, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cada uno de estos ácidos puede estar presente en las composiciones de la presente invención en forma de ácido libre, lactona, o éster, o en forma de sal con una base orgánica o con un álcali inorgánico.

En una realización particularmente preferida, dicho ácido útil en las composiciones de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido glucónico, ácido glutárico, glicina, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, aminoácidos naturales y sintéticos, sus derivados, y mezclas de los mismos.

Otros ácidos comúnmente conocidos como útiles en la preparación de composiciones en forma de espuma se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

El ácido incluido en las composiciones de la presente invención se selecciona para mantener un pH adecuado de la composición de aproximadamente 2 a aproximadamente 10. El pH óptimo de la composición, y el ácido y la cantidad del mismo para mantener este pH óptimo, variarán dependiendo del particular agente terapéutico activo contenido en la composición. Este pH óptimo para cada agente activo específico, así como la selección del tipo óptimo y cantidad óptima de ácido para alcanzar este pH óptimo, se contemplan dentro del alcance del conocimiento general de los expertos en la técnica.

#### 20 **Ingredientes** adicionales

En adición al agente terapéutico activo y al sistema de administración en forma de espuma, las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además otros ingredientes opcionales no esenciales, conocidos por los expertos en la técnica como adecuados para una espuma tópica. Por ejemplo, las presentes preparaciones farmacéuticas pueden incluir opcionalmente además uno o más conservantes bien conocidos en la técnica, tales como ácido benzoico, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), alcohol bencílico, fenoxietanol, DMDM hidantoina, e imidazolidinil-urea. Estos conservantes pueden estar presentes en cantidades de hasta aproximadamente 1 % y preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 % en peso de la composición farmacéutica. Otros ingredientes adicionales opcionales pueden incluir espesantes y modificadores de la viscosidad tales como la dietanolamida de un ácido graso de cadena larga, alcoholes grasos (esto es alcohol cetearílico), cloruro de sodio, sulfato de sodio, alcohol etílico, hidroxietil-celulosa, y carbómero; agentes colorantes tales como cualquiera de los colorantes FD&C o D&C; agentes oxidantes del pelo (decolorantes) tales como peróxido de hidrógeno, sales perborato, y sales persulfato; agentes reductores del pelo tales como los tioglicolatos; perfumes; humectantes, emolientes; plastificantes; estabilizantes; agentes que penetran en la piel; y agentes quelantes tales como EDTA de disodio

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden envasar también en un recipiente adecuado para conservación y administración de dicha composición.

#### **Métodos de tratamiento**

En la presente descripción, se describe un método para tratar una enfermedad, trastorno, o afección en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica en forma de espuma, comprendiendo dicha composición:

(i) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(ii) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

(a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetílico, y mezclas de los mismos; y

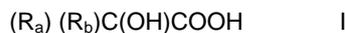
(b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos;

(iii) un propelente; y

(iv) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

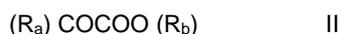
(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

5 (b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



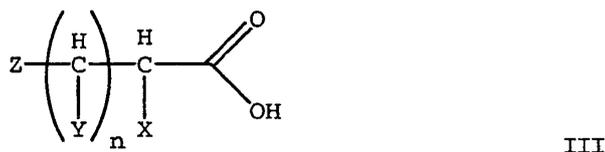
o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo  $C_1$ - $C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  puede estar  
10 opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo  $C_1$ - $C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que  $R_a$  puede estar opcionalmente sustituido con un  
15 grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

20 n es 0-6;

X es H, OH, o  $NH_2$ ,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

25

Z es H,  $CH_3$ , OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

30 (e) mezclas de los mismos.

Las presentes composiciones farmacéuticas y sistemas de administración en forma de espuma se pueden utilizar para tratar una amplia variedad de enfermedades, trastornos, o afecciones dermatológicas en un mamífero, especialmente enfermedades que afectan al tejido del mamífero. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero sin limitarse a ellos, eczema, eczema infantil, psoriasis, psoriasis del cuero cabelludo, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, neurodermatitis, prurito, enfermedades fúngicas, e intertrigo.

35

Por ejemplo, si se utilizan corticosteroides, particularmente compuestos ésteres, en las composiciones de la presente invención, estas composiciones son eficaces en el tratamiento de enfermedades de la piel tales como eczema, eczema infantil, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, neurodermatitis, psoriasis, prurito, e intertrigo en los seres humanos.

40

Similarmente, si se utilizan agentes antifúngicos en las composiciones de la presente invención, estas composiciones son eficaces en el tratamiento de enfermedades fúngicas, incluyendo infecciones dermatofitas tales como tiña corporal, tiña del pie, tiña ungueal, tiña del cuero cabelludo, tiña crural, y tiña de la barba; e infecciones por levaduras tales como candidiasis y pitiriasis versicolor. Otras enfermedades fúngicas se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

45

La enfermedad que se puede tratar por la composición de la presente invención es eczema.

El tratamiento de otras enfermedades dermatológicas conocidas en la técnica como efectivamente tratadas con una composición tópica se contempla también dentro del alcance de la presente invención.

5 En otra realización preferida, dicha composición farmacéutica en forma de espuma se administra tópicamente a los tejidos epiteliales mucosales de la boca, oído, fosas nasales, vagina, uretra, o recto. Aunque la diana de los tejidos orales y nasales pueden ser los propios tejidos, las preparaciones orales y nasales también pueden ser absorbidas y producir efectos sistémicos.

10 En ciertos casos y para efectos locales, los fármacos se insertan en la vagina, uretra, o recto. Los efectos sistémicos del fármaco se pueden producir también después de la aplicación vaginal, uretral, o rectal de los fármacos debido a la absorción del fármaco desde las mucosas de estos sitios. Las espumas en aerosol se pueden usar intravaginalmente en esencial de la misma manera que se emplean las cremas. El envase del aerosol contiene un dispositivo de inserción lleno con espuma. El dispositivo de inserción con sus contenidos se coloca en la vagina donde los contenidos del mismo se liberan mediante la activación de un émbolo. Similarmente, las preparaciones de espumas uretrales o rectales utilizan dispositivos de inserción para la presentación de la espuma en el canal uretral o anal, respectivamente.

### Métodos de producción

El objeto de la presente invención se refiere también a un método de preparación de una composición farmacéutica en forma de espuma, que comprende las etapas de:

20 (A) mezclar una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende:

(i) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

(a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

25 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos; y

30 (ii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

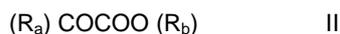
(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



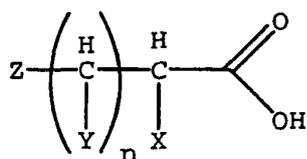
40 o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



45 o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



III

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

n es 0-6;

X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

5 cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H, CH<sub>3</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

10 o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

(e) mezclas de los mismos; y

(B) envasar dicha mezcla en un recipiente adecuado para la conservación y administración de dicha composición.

15 Las composiciones preparadas según este método están preferiblemente en una forma farmacéutica de aerosol adecuada para aplicación tópica. Por consiguiente, dicho método de producción puede comprender adicionalmente la etapa adicional de cargar el recipiente con un propelente adecuado para efectuar la salida del aerosol de la composición desde el recipiente.

20 La eficacia de las presentes formulaciones farmacéuticas en aerosol depende de alcanzar la combinación apropiada de la formulación, recipiente, y conjunto de válvula.

### El recipiente

Las presentes composiciones farmacéuticas en forma de espuma se envasan preferiblemente en un recipiente como un aerosol. Las composiciones se pueden envasar en el recipiente utilizando un procedimiento de llenado de una sola etapa o de múltiples etapas comúnmente conocido por los expertos en la técnica.

25 El recipiente se debe seleccionar para que la formulación de aerosol tenga una estabilidad larga. Por lo tanto, el recipiente debe ser químicamente inerte con respecto a la composición contenida en el mismo para que no interfiera con la estabilidad de la formulación ni con la integridad y operación del recipiente. Además, el recipiente debe ser capaz de resistir la presión requerida por el producto, debe ser resistente a la corrosión, y debe ser resistente a los cambios físicos o químicos del producto contenido en el mismo que, por ejemplo, puede formar partículas que obstruyen el orificio. Esto es particularmente importante ya que las presentes composiciones contienen un tensoactivo y un ácido, dos componentes que se sabe que aumentan el potencial de corrosión.

35 La selección de un recipiente adecuado para el producto en aerosol se basa en su adaptabilidad a los métodos de producción, compatibilidad con los componentes de la formulación, capacidad para mantener la presión destinada al producto, el interés en el diseño y atractivo estético por parte del fabricante, y el coste. Los recipientes adecuados pueden ser hechos, por ejemplo, de acero, aluminio, vidrio, plástico, o mezclas de los mismos. Los recipientes pueden emplear además una o más cubiertas protectoras tales como, por ejemplo, cubiertas de nitrato de sodio, benzoato de sodio, m-nitrobenzoato de amonio, morfolina, 2-metil-butinoilo, Expoxol 9-5, n-lauroilsarcosinato de sodio, fenólicas, de epoxi, o vinilo, para mejorar la compatibilidad de la formulación o la seguridad de manejo. Cualquiera de los otros recipientes de aerosoles y cubiertas protectoras conocidos se contemplan también como  
40 útiles a este respecto.

El recipiente puede comprender también dos o más compartimentos que permiten que la composición final se rompa en porciones separadas que están separadas físicamente hasta que se dispensan desde el recipiente a través de la válvula.

45 Los métodos conocidos para llenar los recipientes de aerosoles con composiciones en forma de espuma incluyen procedimientos conocidos como llenado en frío, debajo del casquillo, y llenado a presión (a través de la válvula). Tales métodos para llenar un recipiente de aerosol son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden

encontrar en The Aerosol Handbook (Wayne E. Dorland, Caldwell, NJ) y en el Handbook of Aerosol Technology, (R.E. Krieger, Malabar, FL), de los cuales se incorporan ambos como referencia en su totalidad.

5 En el método de llenado en frío, tanto el producto concentrado como el propelente se deben enfriar a temperaturas de -34° a -40°C. El producto concentrado enfriado se mide cuantitativamente en un recipiente de aerosol igualmente frío, y después se añade el gas licuado, frío. Cuando se ha añadido suficiente propelente, se pone el conjunto de la válvula sobre el recipiente.

En el método de llenado debajo del casquillo, se utiliza un cabezal de llenado que forma un cierre hermético sobre el hombro del recipiente. El cabezal de llenado mantiene la válvula por encima del recipiente mientras que se añade el propelente a presión a través del orificio en el recipiente.

10 En el método de llenado a presión, el concentrado de producto se pone cuantitativamente en el recipiente, se coloca el conjunto de la válvula sobre el recipiente, y se mide el gas licuado, a presión, a través de la boquilla de la válvula hasta el recipiente. El llenado a presión se utiliza para la mayor parte de los aerosoles farmacéuticos.

### Conjunto de la válvula

15 La función del conjunto de la válvula es permitir la expulsión de los contenidos del recipiente en la forma deseada, a la velocidad deseada, y, en el caso de válvulas dosificadoras, en la cantidad o dosis apropiada. Por consiguiente, el conjunto de la válvula debe contribuir a la forma del producto a ser emitido. En particular, las válvulas de espuma en aerosol tienen típicamente un pico de administración de diámetro grande para permitir la administración de la espuma. Además, el conjunto de la válvula permite que la composición de aerosol sea liberada desde el recipiente mediante administración continua o como una dosis medida.

20 Los materiales usados en la fabricación del conjunto de la válvula deben ser inertes frente a las formulaciones de aerosol que pasan a través de él. Entre los materiales que se pueden utilizar en la fabricación de las diferentes partes de la válvula están el plástico, goma, aluminio, acero inoxidable, y mezclas de los mismos. El conjunto de válvula usual para aerosol se compone de las siguientes partes: accionador, boquilla, junta, resorte, copa de montaje, protección, y tubo de descenso. Se pueden emplear también válvulas que permiten la emisión de producto  
25 cuando el recipiente está en posición vertical o invertido. Todos los tipos de conjuntos de válvulas conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo válvulas de pulverización, válvulas con juntas móviles, válvulas con juntas deslizantes, y válvulas de acción inclinadas, se contemplan como capaces de administrar las composiciones de la presente invención.

30 Las válvulas dosificadoras se diseñan para administrar cantidades específicas de un producto cada vez que se acciona la válvula. Las válvulas dosificadoras se emplean usualmente cuando la formulación es un medicamento potente o en otros casos cuando se desea una dosis precisa. En los sistemas de válvulas dosificadoras, una cámara auxiliar de la válvula regula la cantidad de material descargado en virtud de su capacidad o dimensiones.

El conjunto de la válvula puede contener además un accesorio para facilitar la administración de las composiciones farmacéuticas en forma de espuma de la presente invención.

### 35 Métodos de administración

Además, se describe aquí un método de administración de una composición farmacéutica en forma de espuma desde un recipiente, que comprende proporcionar una fuerza de expulsión generada por medios mecánicos a dicha composición farmacéutica en forma de espuma, comprendiendo dicha composición farmacéutica en forma de espuma:

40 (i) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(ii) un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

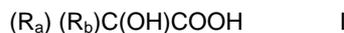
45 (a) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos; y

50 (b) una composición de tensioactivo seleccionada del grupo que consiste en un éter graso de polioxietileno, un éster graso de polioxietileno, un ácido graso, un tensioactivo de ácido graso sulfatado, un tensioactivo de ácido graso fosfatado, un tensioactivo sulfosuccinato, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo poloxámero no iónico, un tensioactivo meroxapol no iónico, un tensioactivo derivado de petróleo, un tensioactivo de amina alifática, un derivado de polisiloxano, un éster de ácido graso y sorbitán, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos; y

(iii) un ácido en una cantidad que afecte al pH de la composición, seleccionado del grupo que consiste en:

(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

5 (b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



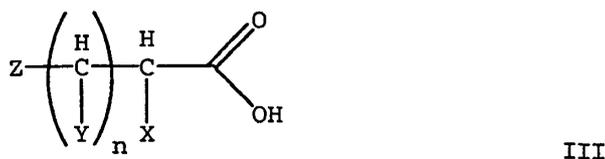
o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo  $C_1-C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  puede estar  
10 opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo  $C_1-C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que  $R_a$  puede estar opcionalmente sustituido con un  
15 grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

20 n es 0-6;

X es H, OH, o  $NH_2$ ,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

Z es H,  $CH_3$ , OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

30 (e) mezclas de los mismos.

La fuerza de expulsión utilizada para administrar la composición desde un recipiente puede tomar la forma de presión aplicada al sistema de aerosol mediante el uso de uno o más propelentes licuados o gaseosos. Alternativamente, la composición puede ser expulsada desde el recipiente mediante el uso de un gas comprimido generado por medios mecánicos, tal como por la acción de una bomba o por la acción de apretar el recipiente. Otras  
35 fuerzas de expulsión conocidas por los expertos en la técnica se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

Después de la activación del conjunto de la válvula, es la presión ejercida por el propelente la que fuerza a los contenidos del envase a salir a través del orificio de la válvula. Esta fuerza de expulsión permite que las composiciones de la presente invención sean administradas como una niebla fina; una pulverización gruesa, húmeda o seca: un chorro regular; o como una espuma estable o que se rompe. Las espumas contempladas incluyen las que se destinan para ser depositadas sobre la piel o para instilación en una cavidad corporal, tales como espumas vaginales, espumas uretrales, espumas orales y auriculares, y espumas rectales.

La presión de un aerosol es crítica para su comportamiento. Se puede controlar por 1) el tipo y cantidad del propelente y 2) la naturaleza y cantidad de material que comprende el concentrado de producto. Por lo tanto, cada  
45 formulación es única, y la cantidad específica de propelente a ser empleada en los productos en aerosol se

determina por el profesional experto. En general, los aerosoles de espuma usualmente operan entre aproximadamente 69 a aproximadamente 1378 KPa a 21 °C, preferiblemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 745 KPa a 21 °C y más preferiblemente entre aproximadamente 138 y aproximadamente 552 KPa a 21 °C. Además, los aerosoles de espuma pueden contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % de propelente, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 % de propelente, y más preferiblemente entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 20 % de propelente.

#### **Ventajas de los sistemas de administración de aerosoles**

Cuando se formulan como espumas farmacéuticas en aerosol, las composiciones de la presente invención presentan varias propiedades que se pueden considerar ventajas sobre otros tipos de formas farmacéuticas. Estas incluyen:

1. Se puede sacar fácilmente una porción de medicamento del envase sin contaminación ni exposición del material restante.

2. Debido a su carácter hermético, el recipiente del aerosol protege a los agentes medicinales afectados adversamente por el oxígeno y la humedad atmosférica. Al ser opacos, los recipientes usuales de aerosoles también protegen a los fármacos afectados adversamente por la luz. Esta protección persiste durante el uso y el tiempo de validez del producto en almacenamiento. Si el producto se envasa en condiciones estériles, la esterilidad se puede mantener también durante el tiempo de validez del producto en almacenamiento.

3. El medicamento tópico se puede aplicar en una capa fina, uniforme a los tejidos epiteliales, sin tocar el área afectada. Este método de aplicación puede reducir la irritación que a veces acompaña a la aplicación mecánica (con el dedo) de las preparaciones tópicas. La rápida volatilización del propelente proporciona también un efecto de enfriamiento, refrescante.

4. Mediante una formulación y control de la válvula apropiados, se puede controlar la forma física y el tamaño de partícula del producto emitido, contribuyendo a la eficacia del fármaco. Por ejemplo, se espera que un fármaco transdérmico tenga mayor eficacia cuando se mantiene en contacto con los tejidos epiteliales durante un largo período de tiempo y cuando se transporta en un vehículo que aumenta la absorción.

5. La aplicación del aerosol es un procedimiento "limpio", que requiere que el usuario no tenga que lavarse o apenas necesite lavarse.

6. La dosis se puede controlar mediante el uso de válvulas dosificadoras.

#### **Dosis**

Los niveles de dosis apropiados para los agentes terapéuticos activos contemplados en el objeto de la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los niveles de dosis del orden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg por kilogramo de peso corporal de los compuestos terapéuticos activos o de las composiciones se conocen como útiles en el tratamiento de las enfermedades, trastornos, y afecciones contemplados en la presente invención. Típicamente, esta cantidad eficaz de los agentes terapéuticos activos estará generalmente comprendida desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del paciente al día. Además, se debe entender que esta dosis de los agentes terapéuticos activos se puede administrar en una única unidad de dosis o en múltiples unidades de dosis para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Si se desea, se pueden emplear otros agentes terapéuticos conjuntamente con los proporcionados por la presente invención.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar diariamente en dosis única o en dosis múltiples. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención se administran de una a tres veces al día. Es una estrategia preferida empezar con una dosis baja dos veces al día y subir lentamente hasta dosis más altas si fuera necesario. La cantidad de ingredientes activos que se pueden combinar con los materiales del vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del hospedante tratado, de la naturaleza de la enfermedad, trastorno, o afección, y de la naturaleza de los ingredientes activos.

Se debe entender, sin embargo, que un nivel de dosis específico para cada paciente particular dependerá de una serie de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno particular a tratar; y la forma de administración. Los expertos en la técnica podrán apreciar la variabilidad de tales factores y serán capaces de establecer niveles de dosis específicos sin utilizar más que la experimentación rutinaria.

Las formulaciones farmacéuticas óptimas serán determinadas por un experto en la técnica basándose en consideraciones tales como el fármaco particular o combinación de fármacos y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18th ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), pp.

1435-1712, cuya descripción se incorpora aquí como referencia. Tales formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, velocidad de liberación *in vivo*, y velocidad de aclaramiento *in vivo* de los agentes terapéuticos.

**EJEMPLOS**

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos del objeto de la presente invención y no se pretende que sean limitaciones de la misma. A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes se basan en el 100 % en peso de la composición final.

**EJEMPLO 1**

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención:

	% p/p
Propionato de clobetasol	0,05
Poloxámero 188	1,60
Tampón de ácido cítrico	0,15
Alcohol etílico	60,0
Polisorbato 60	0,10
Propilenglicol	2,00
Agua purificada	31,6
Propelente (propano-isobutano)	4,50
	100.0 %

- 10 **Preparación de la composición:**
1. Combinar los materiales, a excepción del propelente, por medios convencionales para formar un concentrado en aerosol.
  2. Se llena entonces el concentrado en un recipiente de aerosol, tal como un tubo de aluminio.
  - 15 3. Se añade entonces el propelente por procedimientos convencionales, tales como por los métodos de carga a través de la válvula o debajo del casquillo.

**EJEMPLO 2**

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención:

	% p/p
Valerato de betametasona	0,10
Laureth-4	3,00
Tampón de ácido fosfórico	0,20
Alcohol etílico	65,0
Sulfosuccinato de dietilhexil-sodio	1,00
Glicerina	3,00
Agua purificada	23,4
Propelente (propano-isobutano)	4,30
	100,0 %

- 20 **Preparación de la composición:**
1. Combinar los materiales, a excepción del propelente, por medios convencionales para formar un concentrado en aerosol.
  2. Se llena entonces el concentrado en un recipiente de aerosol, tal como un tubo de aluminio.
  - 25 3. Se añade entonces el propelente por procedimientos convencionales, tales como por los métodos de carga a través de la válvula o debajo del casquillo.

**EJEMPLO 3**

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención:

	<u>% p/p</u>
Ciclopirox olamina	2,00
Alcohol isopropílico	45,0
Alcohol bencílico	1,00
Tampón de ácido sórbico	1,00
Dimeticona	1,00
Cocoanfopropionato de sodio	3,50
Lauril-sulfato sódico	0,50
Éter dimetílico	2,00
Agua purificada	41,0
Propelente (propano-isobutano)	<u>3,00</u>
	100,0 %

5 **Preparación de la composición:**

1. Combinar los materiales, a excepción del propelente, por medios convencionales para formar un concentrado en aerosol.

2. Se llena entonces el concentrado en un recipiente de aerosol, tal como un tubo de aluminio.

10 3. Se añade entonces el propelente por procedimientos convencionales, tales como por los métodos de carga a través de la válvula o debajo del casquillo.

**EJEMPLO 4**

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención:

	<u>% p/p</u>
Fosfato de clindamicina	2,40
Propilenglicol	5,00
Tampón de ácido fosfórico	0,30
Alcohol etílico	25,0
Alcohol isopropílico	25,0
Dimetil isosorbida	1,00
Dilaurato de PEG-2	4,00
Trietanolamina	c.s.p. pH -4,5
Propelente (propano-isobutano)	6,00
Agua purificada	<u>Balance</u>
	100,0 %

15 **Preparación de la composición:**

1. Combinar los materiales, a excepción del propelente, por medios convencionales para formar un concentrado en aerosol.

2. Se llena entonces el concentrado en un recipiente de aerosol, tal como un tubo de aluminio.

20 3. Se añade entonces el propelente por procedimientos convencionales, tales como por los métodos de carga a través de la válvula o debajo del casquillo.

**EJEMPLO 5**

El siguiente ejemplo ilustra un método generalmente aplicable para la preparación de una composición que es objeto de la presente invención:

5 La preparación de una composición farmacéutica en forma de espuma se realiza por medios convencionales. Los materiales, a excepción del propelente, se combinan para formar un concentrado de aerosol. Si el profesional que prepara la composición lo elige así, se pueden combinar en primer lugar grupos más pequeños de ingredientes, para formar dos o más fases que se combinan después en el concentrado de aerosol final. La preparación de múltiples fases es particularmente útil cuando, por ejemplo, se combina preferiblemente un subconjunto de ingredientes cuando se calienta o se enfría a una temperatura por encima o por debajo de la temperatura ambiente, combinado a presión sub-atmosférica o super-atmosférica, o combinado en una atmósfera especializada, tal como nitrógeno u oxígeno puros.

10 El concentrado se llena después en un recipiente de aerosol, tal como un tubo de aluminio, y se añade el propelente por procedimientos convencionales, tales como los métodos de carga a través de la válvula o debajo del casquillo. El sistema de dispensación de aerosol emplea adicionalmente una válvula adecuada y una boquilla aplicadora que permite que el medicamento sea administrado muy cerca del área a tratar, externamente o dentro de una cavidad corporal.

**EJEMPLO 6**

El siguiente ejemplo ilustra un método generalmente aplicable para la administración de una composición que es objeto de la presente invención:

20 Una composición farmacéutica en forma de espuma se administra tópicamente a la piel del paciente a ser tratado por medios convencionales. Esto se realiza preferiblemente mediante el uso de un envase de aerosol. Dichos envases de aerosol diseñados para administración tópica a los tejidos epiteliales son convenientes y a menudo producen un mayor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Una preparación tópica se puede aplicar por tanto al área superficial deseada con o sin el uso de las yemas de los dedos, haciendo el procedimiento menos sucio que con otros tipos de preparaciones tópicas.

25 Para la administración tópica de las formas farmacéuticas de aerosol, se debe indicar al paciente que limpie primero cuidadosamente el área afectada y la mantenga seca. Se puede aplicar entonces el producto directamente al área afectada o ponerlo en la palma de la mano o en un vaso adecuado del que se pueda coger el material y aplicar manualmente al área a tratar. El paciente debe dejar que se seque el producto aplicado y no cubrir el área con ningún vendaje o apósito a menos que reciba instrucciones del médico para hacerlo. El paciente debe evitar el instilar o poner accidentalmente el producto en contacto con los ojos o con la boca.

**EJEMPLO 7**

35 Un paciente padece psoriasis. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un corticosteroide como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcione una mejor administración del corticosteroide, una disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del corticosteroide durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 8**

40 Un paciente padece tiña del pie. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcione una mejor administración del agente antifúngico, una disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 9**

50 Un paciente padece eczema. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcione una mejor administración del agente antifúngico, una disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 10**

55 Un paciente padece eczema infantil. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente

terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

5 **EJEMPLO 11**

Un paciente padece dermatitis atópica. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una  
10 disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 12**

Un paciente padece dermatitis herpetiforme. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una  
15 disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 13**

Un paciente padece dermatitis de contacto. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una  
20 disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 14**

Un paciente padece dermatitis seborreica. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una  
30 disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 15**

Un paciente padece neurodermatitis. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una  
35 disminución de los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

40 **EJEMPLO 16**

Un paciente padece prurito. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una  
45 los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

**EJEMPLO 17**

Un paciente padece intertrigo. Se administra tópicamente al paciente una composición farmacéutica en forma de espuma que es objeto de la presente invención, que comprende un agente antifúngico como el agente terapéutico activo. Se debe esperar que el paciente mejore su trastorno o se recupere. En adición, se debe esperar también que la composición de la invención proporcionará una mejor administración del agente antifúngico, una  
50 los inconvenientes y de la irritación, un aumento de la facilidad de uso para el paciente, y una reducción de la degradación del agente antifúngico durante el almacenaje del producto.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración en forma de espuma que comprende:

(i) una composición de disolvente seleccionada del grupo que consiste en agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetílico, y mezclas de los mismos;

(ii) una composición de tensioactivo que es un ácido graso o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(iii) un propelente seleccionado del grupo que consiste en propano-butano, propano-isobutano-butano, isobuteno-butano, gases de petróleo, clorofluorocarbonos (CFC's), hidrofluoroalcanos (HFA's), éter dimetílico, propano-isobutano, isobuteno, oxígeno comprimido, hidrógeno comprimido, nitrógeno comprimido, óxido nitroso comprimido, cloruro de metileno, y mezclas de los mismos; y

(iv) un ácido en una cantidad que afecte al pH del sistema de administración, seleccionado del grupo que consiste en:

(a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, y una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:



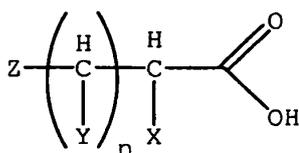
o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;

(c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que R<sub>a</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



III

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

n es 0-6;

X es H, OH, o NH<sub>2</sub>,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

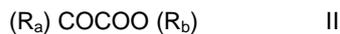
Z es H, CH<sub>3</sub>, OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; y

mezclas de los mismos.

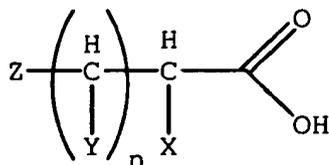
2. El sistema de administración de la reivindicación 1, en el que dicha composición de disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, dimetil isosorbida, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetilico, y mezclas de los mismos.
- 5 3. El sistema de administración de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicha composición de tensioactivo es un ácido graso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de: ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eleosteárico, ácido araquidónico, ácido isoesteárico, ácido hidroxiesteárico, ácido ricinoleico, ácido behénico, ácido erúxico, y ácido lanolínico.
- 10 4. El sistema de administración de la reivindicación 3, en el que dicha composición de tensioactivo es ácido esteárico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 5. El sistema de administración de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido glucónico, ácido glutárico, glicina, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, sus derivados, y mezclas de los mismos.
- 20 6. El sistema de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicha composición comprende adicionalmente un inhibidor de la espuma.
7. El sistema de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho sistema de administración se envasa en un recipiente adecuado para almacenaje y dispensación de dicho sistema de administración.
8. El sistema de administración de la reivindicación 7, en el que dicho recipiente está compuesto de acero, aluminio, vidrio, plástico, o mezclas de los mismos.
- 25 9. El sistema de administración de las reivindicaciones 7 u 8, en el que dicho recipiente comprende además una o más cubiertas protectoras.
10. El sistema de administración de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que dicho recipiente comprende dos o más compartimentos que permiten que la composición esté físicamente separada en dos porciones separadas hasta que se dispense del recipiente a través de una válvula.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende:
- (A) una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos activos o bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y
- (B) un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende el sistema de administración en forma de espuma de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 35 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que es eficaz para tratar una enfermedad, trastorno, o afección en un mamífero que lo necesite cuando se aplica a los tejidos epiteliales de dicho mamífero.
- 40 13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en la que dichos uno o más agentes terapéuticos activos o base libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se seleccionan del grupo que consiste en esteroides, agentes antifúngicos, antimicrobianos, ureas y sales y derivados de las mismas, agentes de tratamiento del cáncer, agentes de tratamiento de trastornos inflamatorios del intestino, agentes destinados a proteger la piel, modificar su aspecto, o mejorar su velocidad de cicatrización, y mezclas de los mismos.
- 45 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho esteroide es un corticosteroide que se selecciona del grupo que consiste en dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, acetato de cortisona, desonida, desoximetasona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, acetónido de fluclorolona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluocinolona, flucicortolona, flucortin-butilo, preparaciones de flucortolona, acetato de fluprednido, flurandrenolida, flurandrenolona, propionato de fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, acetato de metilprednisolona, furoato de mometasona, hidrocloruro de pramoxina, acetato de prednisona, valerato de prednisona, acetónido de triamcinolona, y mezclas de los mismos.
- 50

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho agente antifúngico se selecciona del grupo que consiste en imidazoles, hidroxipiridonas, triazoles, alilaminas, derivados de ácido undecilénico, tolnaftato, haloprogina, piridintinas, cloquinol, y mezclas de los mismos.
- 5 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que dicho agente antifúngico se selecciona del grupo que consiste en anfotericina B, nitrato de butoconazol, ciclopirox olamina, clindamicina, cloquinol, clotrimazol, econazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, micronazol, naftifina, nistatina, disulfuro de omadina, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, tolnaftato, triacetina, ácido undecilénico, piritionato de cinc, y mezclas de los mismos.
- 10 17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en la que dichos uno o más agentes terapéuticos activos o las bases libres, sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden una urea o una de sus sales o derivados opcionalmente en combinación con un agente terapéutico activo adicional.
- 15 18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-17, en la que dicha composición tiene una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente el 5 % de la concentración de partida de dicho agente terapéutico activo o su sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en la que dicha composición tiene una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 2 % de la concentración de partida de dicho agente terapéutico activo o su sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 20 20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-19, en la que:
- dicha composición de disolvente se selecciona de agua, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, dimetil isosorbida, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetílico, o mezclas de los mismos;
- dicha composición de tensioactivo es un ácido graso o una de sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionados de ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido araquídico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido eleosteárico, ácido araquidónico, ácido isoesteárico, ácido hidroxisteárico, ácido ricinoleico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido lanolínico y ácido esteárico, y
- 25 dicho ácido está presente en una cantidad que afecte al pH de la composición y se selecciona de ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido glucónico, ácido glutárico, glicina, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, aminoácidos naturales y sintéticos, sus derivados, o mezclas de los mismos.
- 30 21. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-19, en la que:
- dicha composición de disolvente se selecciona de agua, un propelente volátil, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluido o alcohol alquílico ramificado, un alcohol aromático, un éter de un derivado de sorbitol, carbonato de propileno, xileno, cloruro de metileno, etilhexanodiol, polisiloxanos, éter dimetílico, o mezclas de los mismos;
- dicha composición de tensioactivo es un ácido graso o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 40 dicho ácido está presente en una cantidad que afecte al pH de la composición y se selecciona de:
- (a) ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables;
- 45 (b) un alfa hidroxiaácido de la fórmula I:
- $$(R_a)(R_b)C(OH)COOH \quad I$$
- o una de sus sales, lactonas, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> puede estar
- 50 opcionalmente sustituido con un grupo OH, SH, CHO, COOH;
- (c) un alfa cetoácido de la fórmula II:



- o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo  $C_1$ - $C_{25}$  saturado o insaturado, isomérico o no isomérico, lineal, ramificado, o cíclico, aralquilo, o arilo, en la que  $R_a$  puede estar opcionalmente sustituido con un grupo F, Cl, Br, I, OH, CHO, COOH, o alcoxi que tiene 1 a 9 átomos de carbono;

(d) un ácido de la fórmula III:



III

o una de sus sales, ésteres, o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

$n$  es 0-6;

- 10 X es H, OH, o  $\text{NH}_2$ ,

cada Y es H o OH,

o X e Y están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N;

- 15 Z es H,  $\text{CH}_3$ , OH, COOH, o SH, con la condición de que Y y Z no son ambos OH,

o Y y Z están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, en el que uno o más átomos del anillo de dicho anillo heterocíclico es O, S, o N; o

(e) mezclas de los mismos,

- 20 en la que dicha composición mantiene una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 5 % de la concentración de partida de dicho agente terapéutico activo o su sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en la que dicha composición tiene una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 2 % de la concentración de partida de dicho agente terapéutico activo o su sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable.

23. El uso de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica en forma de espuma en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno, o afección en un mamífero que lo necesite, en el que dicha composición farmacéutica en forma de espuma es la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-22.

- 30 24. El uso de la reivindicación 23, en el que dicha composición farmacéutica en forma de espuma está en la forma de una composición tópica adecuada para administración a la piel.

25. El uso de las reivindicaciones 23 o 24, en el que dicha composición farmacéutica en forma de espuma está en la forma de una composición tópica adecuada para administración al tejido epitelial mucosal de la boca, oído, fosas nasales, vagina, uretra, o recto del mamífero.

- 35 26. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en el que dicha enfermedad, trastorno, o afección se selecciona de eczema, eczema infantil, psoriasis, psoriasis del cuero cabelludo, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, neurodermatitis, prurito, enfermedades fúngicas, o intertrigo.

- 40 27. El uso de la reivindicación 26, en el que dichas enfermedades fúngicas se seleccionan entre tiña corporal, tiña del pie, tiña ungueal, tiña del cuero cabelludo, tiña crural, tiña de la barba, candidiasis, o pitiriasis versicolor.

28. El uso de la reivindicación 26, en el que dicha enfermedad es eczema.