

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 761**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A01N 43/00 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07810355 .3**

96 Fecha de presentación: **12.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2046121**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54 Título: **Espuma farmacéutica de ácido graso**

30 Prioridad:

14.07.2006 US 830949 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

27.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

27.12.2012

73 Titular/es:

**STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD
(100.0%)
8 MACRO COURT
ROWVILLE VIC 3178, AU**

72 Inventor/es:

**ABRAM, ALBERT, ZORKO y
GOLDSTEIN, IULIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 393 761 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

Espuma farmacéutica de ácido graso.

5 Se presentan múltiples desafíos en la aplicación tópica de agentes farmacéuticamente activos. Uno de los principales objetivos es lograr la penetración percutánea del agente activo en el lugar de tratamiento. La composición debe ser también cosméticamente elegante y no debe causar irritación, incomodidad o molestias.

10 Las formas farmacéuticas tópicas en loción y gel tienen el inconveniente de requerir un frotamiento prolongado, pueden dejar residuos aceitosos y son menos adecuadas para la aplicación en zonas extensas. Una forma farmacéutica en solución fácilmente se escurre del lugar de aplicación, y por lo tanto resulta difícil aplicar cantidades controladas de este tipo de forma farmacéutica.

15 Las composiciones espumables de la presente invención se deshacen fácilmente por esfuerzo cortante y por ello son adecuadas para el suministro tópico adecuado de un agente farmacéuticamente activo. Estas composiciones pueden distinguirse claramente de las tradicionales espumas de crema de afeitar que persisten y requieren un frotamiento prolongado. Además, las presentes composiciones son cosméticamente elegantes, y son adecuadas tanto para la aplicación a zonas extensas como para la aplicación precisa a zonas más pequeñas.

20 Breve compendio de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición espumable según la reivindicación 1. El agente farmacéuticamente activo puede ser, por ejemplo, un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria, tal como el imiquimod. En una realización adicional, el agente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 40% en peso, basado en el peso total de la composición espumable.

30 Según una realización preferida, el ácido graso es un ácido graso C₄-C₂₄, más preferiblemente un ácido graso C₈-C₁₈, muy preferiblemente un ácido graso C₁₈. Los ácidos grasos C₁₈ incluyen, aunque sin estar limitados a éstos, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico y ácido eleosteárico. Según una realización preferida, el ácido graso C₁₈ es ácido isoesteárico o ácido oleico. En una realización, el ácido graso es ácido cáprico. Los documentos WO2004/037225 A2 y GB 1397 285 divulgan formulaciones con agua, un disolvente orgánico y un ácido graso tal como ácido esteárico y ácido caprílico. Los documentos US 2003/199538 y US 5 736 553 A divulgan composiciones farmacéuticas basadas en un modificador de la respuesta inmunitaria (tal como imiquimod) que pueden comprender ácido isoesteárico.

40 En algunas otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición espumable en la cual el disolvente orgánico está presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso, basada en el peso total de la composición espumable. De acuerdo con la invención, el disolvente orgánico es un ácido graso y está neutralizado hasta en aproximadamente 50% con una base, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40%, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, y muy preferiblemente desde aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, por ejemplo 20%, 25%, 30%, 35% o 40%. La base puede ser, por ejemplo, una amina (por ejemplo, trietanolamina), óxido metálico, hidróxido metálico, o el propio agente farmacéuticamente activo (en los casos en que el agente farmacéuticamente activo seleccionado pueda actuar como una base), y mezclas de los mismos.

50 Según una realización de la invención, las composiciones comprenden además un agente tensioactivo. Los tensioactivos adecuados incluyen, por ejemplo, un tensioactivo no iónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo zwitteriónico, un tensioactivo anfótero o un tensioactivo anfótero, y mezclas de los mismos.

Según una realización de la invención, el tensioactivo está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50% en peso, basada en el peso total de la composición espumable. Según una realización adicional, el tensioactivo está presente en una cantidad de hasta 10% en peso, basada en el peso total de la composición.

55 En una realización de la invención, está presente agua en una cantidad de hasta aproximadamente 90% en peso, basada en el peso total de la composición espumable (por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso, basada en el peso total de la composición espumable).

60 En otras realizaciones más, las composiciones comprenden además un emoliente seleccionado del grupo consistente en un agente oclusivo, un aceite emoliente, y un humectante. El emoliente puede ser un agente oclusivo tal como un aceite mineral, vaselina, petrolato, una grasa animal, una grasa vegetal, un polímero insoluble en agua, un alcohol graso, y mezclas de los mismos. En otra realización, el agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 55% en peso, o bien de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total de la composición espumable.

65

En otras realizaciones, las composiciones comprenden además un agente tamponador o un agente para ajuste del pH.

5 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además al menos un miembro seleccionado del grupo consistente en un reductor de la viscosidad, un agente complejante, un agente gelificante, un antioxidante, un espesante, un conservante, un inhibidor de la corrosión, un promotor de la penetración, colorantes y perfumes.

10 En algunas otras realizaciones, las composiciones comprenden además un propulsor de aerosol seleccionado del grupo consistente en un hidrocarburo, un clorofluorocarburo, dimetiléter, hidrofluorocarburos, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el propulsor comprende una mezcla de hidrocarburos. La composición espumable se encuentra en un contenedor a presión. La composición espumable es una espuma cuando se deja salir del recipiente a presión. En algunas realizaciones, la espuma se deshace fácilmente por esfuerzo cortante. En algunas realizaciones, la espuma es homogénea. En una realización preferida, la presente invención proporciona imiquimod como el agente farmacéuticamente activo en una cantidad de aproximadamente 0,001% a 10% en peso; un ácido graso C₁₈ como el disolvente orgánico en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso, una base en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% en peso; y agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso.

20 También se divulga un método para tratar un trastorno dermatológico en un mamífero, que comprende: administrar una composición espumable tal como se describe en la presente memoria para tratar el trastorno dermatológico.

Estos y otros aspectos, objetos y ventajas se harán más evidentes cuando se lean con la descripción detallada siguiente.

25 **Breve descripción de la figura**

La Figura 1 ilustra los resultados de la caracterización reológica de varios tipos diferentes de espuma (según la técnica anterior).

30 **Descripción detallada de la invención**

I. Definiciones

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "espumable" incluye una composición que es capaz de formar una espuma.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "agente farmacéuticamente activo" se refiere a una sustancia que tiene un efecto farmacéutico, farmacológico o terapéutico. El agente farmacéuticamente activo puede encontrarse en su forma de base o ácido libres, o en forma de sales, éteres, solvatos, o cualesquiera otros derivados farmacéuticamente aceptables, o bien como análogos, metabolitos, profármacos o componentes de complejos moleculares.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "compuesto modificador de la respuesta inmunitaria" incluye un compuesto que induce la producción de una o más citocinas, por ejemplo, interferón (α), factor de necrosis tumoral, e interleucina-12, por parte de células hematopoyéticas, entre ellas células dendríticas y/o monocitos/macrófagos. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los oligonucleótidos CpG, lipopolisacáridos, complejos de ácidos poliinosilico:policitidílicos, y polipéptidos y proteínas de los que se sabe que inducen la producción de citocinas por parte de células dendríticas y/o monocitos/macrófagos. Los compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria, agentes inmunosupresores e inmunomoduladores incluyen, entre otras opciones, péptidos cíclicos tales como ciclosporina, tacrolimus, tresperimus, pimecrolimus, sirolimus (rapamicina), verolimus, laflunimus, laquinimod y aminas de imidazoquinolina tales como imiquimod. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "disolvente orgánico" incluye disolventes miscibles o inmiscibles con agua capaces de disolver, o bien compuestos orgánicos solubles en agua, o bien compuestos orgánicos insolubles en agua, o bien compuestos orgánicos de ambos tipos. Los ejemplos de disolventes miscibles con agua útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, alcoholes de cadena corta (por ejemplo etanol e isopropanol), polioles (por ejemplo glicerol) y glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol y dipropilenglicol). Los ejemplos de disolventes inmiscibles con agua útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, un éster tal como miristato de isopropilo, benzoato de alquilo C12-C15, glicérido caprílico/cáprico o triglicérido caprílico/cáprico; un alcohol de cadena media a cadena larga tal como dodecanol o alcohol miristílico; una pirrolidona aromática y/o alquilpirrolidona tal como lauril pirrolidona; una cetona aromática y/o alquímica y/o cíclica; un éter aromático y/o alquílico y/o cíclico; un aromático sustituido y/o sin sustituir; alcano o silicona de cadena lineal y/o de cadena ramificada y/o cíclico. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros disolventes orgánicos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "ácido graso" incluye un ácido carboxílico que tiene una cola alifática, típicamente con una longitud de de 4 a 24 átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden ser saturados, mono-insaturados o poli-insaturados. Los ácidos grasos pueden tener cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de ácidos grasos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ácido butírico (C4), ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido palmitoleico (C16), ácido esteárico (C18), ácido isoesteárico (C18), ácido oleico (C 18), ácido vaccénico (C18), ácido linoleico (C18), ácido alfa-linolénico (C18), ácido gamma-linolénico (C18), ácido araquídico (C20), ácido gadoleico (C20), ácido araquidónico (C20), ácido eicosapentenoico (C20), ácido behénico (C22), ácido erúxico (C22), ácido docosahexenoico (C22) y ácido lignocérico (C24). Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros ácidos grasos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "derivado de ácido graso" incluye un compuesto de ácido graso que ha sido modificado mediante una o varias reacciones químicas, o una sal del mismo. Por ejemplo, el ácido carboxílico puede estar esterificado o convertido en una amida. Además, el ácido carboxílico puede estar protegido con un grupo protector conocido para un especialista en la técnica, o bien reducido a un aldehído o alcohol. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros derivados de ácido graso.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "amina" incluye amoniaco, tri-alkuilaminas tales como trietilamina, y etanolamina. Otros ejemplos incluyen trometamina, dimetilestearamina y PEG 15-cocamina. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otras aminas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "óxido metálico" incluye el óxido de cualquier metal alcalinotérreo tal como Be, Mg, Ca, Sr y Ba. Otros metales útiles incluyen metales de transición tales como Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg y Ac, así como metales de post-transición tales como Al, Ga, In, Tl, Ge, Sn, Pb, Sb, Bi, y Po. Los óxidos metálicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, MgO y Al₂O₃. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros óxidos metálicos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "hidróxido metálico" incluye un compuesto de la fórmula (Mⁿ⁺)_x(OH)_{xn}, en donde el metal (M) puede ser cualquier metal alcalinotérreo tal como Be, Mg, Ca, Sr y Ba. Otros metales útiles incluyen metales de transición tales como Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg y Ac, así como metales de post-transición tales como Al, Ga, In, Tl, Ge, Sn, Pb, Sb, Bi, y Po. Los hidróxidos metálicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, NaOH, KOH, Al(OH)₃ y CsOH. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros hidróxidos metálicos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tensoactivo" incluye cualquier agente que modifica las propiedades superficiales de los componentes de aceite y agua en la composición con el fin de ayudar a la formación de una emulsión. Los tensoactivos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, un tensoactivo no iónico, a tensoactivo catiónico, un tensoactivo aniónico, un tensoactivo zwitteriónico, un tensoactivo anfótero, o un tensoactivo anfotérico, y mezclas de los mismos. El balance hidrófilo/lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) de un tensoactivo describe la afinidad del tensoactivo hacia el agua o hacia aceite (con valores entre 1 y 20, siendo el 1 el más lipófilo y el 20 el más hidrófilo). El HLB de una mezcla de dos tensoactivos es igual a fracción en peso del tensoactivo A multiplicada por su valor HLB más la fracción en peso del tensoactivo B multiplicada por su valor HLB (la media ponderada). Según una o más realizaciones de la presente invención, el agente tensoactivo tiene un balance hidrófilo/lipófilo (HLB) entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14, que es el HLB requerido (el HLB requerido para estabilizar una emulsión de aceite en agua (oleoso-acuosa, o/a) de un aceite dado) para la mayoría de aceites y disolventes hidrófobos. Los ejemplos de tensoactivos no iónicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, alcoholes grasos, derivados de alcohol graso y derivados de ácido graso. Los tensoactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, jabones, entre ellos jabones alcalinos, tales como sales de sodio, potasio y amonio de ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos, tales como estearato de sodio. Los tensoactivos aniónicos adicionales incluyen jabones de amina orgánica tales como sales con amina orgánica de ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos, tales como estearato de trietanolamina. Los tensoactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, sales de amina tales como cloruro de octadecilamonio y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros tensoactivos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcohol graso" incluye un alcohol que tiene una cola alifática, típicamente con una longitud de 4 a 30 átomos de carbono. Los alcoholes grasos pueden ser saturados, mono-insaturados, de cadena lineal o ramificados. Los ejemplos de alcoholes grasos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, alcohol laurílico (C12), tetradecanol (C14), pentadecanol (C15), alcohol cetílico (C16), alcohol estearílico (C18), alcohol oleílico (C18), eicosanol (C20) y alcohol behénico (C22). Los alcoholes grasos de la presente invención son útiles como emolientes, agentes que confieren cuerpo, estabilizadores de espuma y tensoactivos, entre otras funciones. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros alcoholes grasos.

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "derivado de alcohol graso" incluye un compuesto de alcohol graso que ha sido modificado mediante una o varias reacciones químicas. Por ejemplo, se puede haber oxidado el alcohol para dar un compuesto carbonílico tal como un aldehído o ácido carboxílico. Además, el alcohol podría estar protegido con un grupo protector adecuado conocido para un especialista en la técnica. Otros derivados pueden incluir ésteres o éteres formados utilizando un alcohol graso. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros derivados de alcohol graso.
- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "éster de sorbitán" incluye un éster de sorbitol y un ácido graso. Los ésteres de sorbitán útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, monolaurato de sorbitán (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitán (Span-40), monooleato de sorbitán (Span-80), monoestearato de sorbitán y tristearato de sorbitán. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros ésteres de sorbitán.
- 15 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "éter de polioxietileno-alcohol graso" incluye un éter formado a partir de una cadena polímera de polioxietileno y un alcohol graso. Cualquiera de los alcoholes grasos antes descritos son útiles como éteres de polioxietileno-alcohol graso de la presente invención. Además, los segmentos de polioxietileno pueden tener desde 5 hasta aproximadamente 100 unidades de óxido de etileno. Los éteres de polioxietileno-alcohol graso útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, polioxietileno(20)-estearil éter y polioxietileno(20)-cetoestearil éter. Un especialista en la técnica apreciará en la presente invención son útiles otros éteres de polioxietileno-alcohol graso.
- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "emoliente" incluye un agente que suaviza, calma y mejora el contenido lipídico de la piel u otras membranas mucosas. Los emolientes consiguen estos efectos, o bien retardando la pérdida de agua de la piel mediante el uso de un agente oclusivo, mejorando el contenido lipídico de la piel con un aceite emoliente, o bien incrementando la cantidad de agua en la piel mediante el uso de un humectante. El agente oclusivo en las composiciones espumables de la presente invención incluye, pero sin quedar limitados a éstos, un aceite mineral, vaselina, petrolato, una grasa animal, una grasa vegetal, un polímero insoluble en agua, un alcohol graso, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de aceites emolientes incluyen derivados de ácido isoesteárico, palmitato de isopropilo, aceite de lanolina, dimerato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, dimetilisorbida, aceite de soja maleatado, palmitato de octilo, isoestearato de isopropilo, lactato de cetilo, ricinoleato de cetilo, acetato de tocoferilo, alcohol de lanolina acetilado, acetato de cetilo, feniltrimeticona, oleato de glicerilo, linoleato de tocoferilo, glicéridos de germen de trigo, propionato de araquidilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, ricinoleato de propilenglicol, lanolato de isopropilo, tetraestearato de pentaeritritilo, dicaprilato/dicaprato de neopentilglicol, cocoglicéridos hidrogenados, isononanoato de isononilo, isononanoato de isotridecilo, miristato de miristilo, citrato de triisocetilo, octildodecanol, hidroxistearato de octilo, y mezclas de los mismos. Los humectantes se caracterizan por tener varios grupos funcionales hidrófilos. Los humectantes útiles en las composiciones espumables de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, propilenglicol y polioles tales como sorbitol, maltitol y polioles polímeros tales como polidextrosa. Se pueden encontrar otros ejemplos de emolientes adecuados en el Cosmetic Bench Reference, páginas 1.19-1.22 (1996). Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros emolientes.
- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "agente tamponador" incluye cualquier ácido o base inorgánico u orgánico que resiste cambios en el pH y mantiene el pH en torno a un punto deseado. Los agentes tamponadores útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, hidróxido de sodio, fosfato dibásico de sodio anhidro, y mezclas de los mismos. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros agentes tamponadores.
- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "reductor de la viscosidad" incluye un agente que reduce la viscosidad de la composición. Los reductores de la viscosidad útiles en las composiciones espumables de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, miristato de isopropilo, aceite mineral ligero y ciclometicona, y mezclas de los mismos. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros reductores de la viscosidad.
- 35 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "agente complejante" incluye un agente que es capaz de complejar otros componentes de la composición. Los agentes complejantes útiles en las composiciones espumables de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, edetato de disodio dihidratado. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros agentes complejantes.
- 40 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "agente gelificante" incluye un agente que es capaz de aumentar la viscosidad de la composición. Los agentes gelificantes pueden incluir, pero sin quedar limitados a éstos, gomas naturales, almidones, pectinas, agar de sodio, potasio, amonio, calcio, carrageenano, goma garrofín y gelatina. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros agentes gelificantes.
- 45 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "antioxidante" incluye un agente que evita la oxidación de otros compuestos. Los ejemplos de antioxidantes útiles en las composiciones de la presente invención incluyen,

pero sin quedar limitados a éstos, beta-caroteno, selenio, coenzima Q10 (ubiquinona), luteína, tocotrienoles, isoflavonas de soja, S-adenosilmetionina, glutatión, taurina, N-acetilcisteína, vitamina E, vitamina C, ácido alfa-lipoico, 1-carnitina, fenoxietanol, hidroxitolueno butilado y benzoato de sodio. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros antioxidantes.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "espesante" incluye sustancias que, cuando son añadidas a una mezcla, elevan su viscosidad sin modificar sustancialmente sus otras propiedades. Los espesantes proporcionan cuerpo, incrementan la estabilidad, y mejoran el efecto suspensionante. Los espesantes útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, agar, alginina, arrurruz, colágeno, almidón de maíz, fécula, gelatina, goma guar, katakuri, goma garrofin, pectina, salsa rubia, tapioca, y goma xantana. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros espesantes.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "propulsor de aerosol" incluye un gas que ayuda a impulsar la composición espumable para hacerla salir desde un recipiente a presión. El propulsor de aerosol puede ser cualquier gas adecuado o mezclas de los mismos, tales como un hidrocarburo, un clorofluorocarburo, dimetiléter, hidrofluorocarburos, y mezclas de los mismos. Los propulsores de hidrocarburo incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, propano, n-butano e isobutano. Los clorofluorocarburos son alcanos en donde los hidrógenos han sido reemplazados por átomos de cloro y de flúor. Los clorofluorocarburos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, clorofluorometanos tales como triclorofluorometano y diclorodifluorometano, y clorofluoroetanos tales como triclorotrifluoroetano. Los hidrofluorocarburos son alcanos en los cuales algunos hidrógenos han sido reemplazados por átomos de flúor, pero quedan algunos átomos de hidrógeno. Los hidrofluorocarburos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, hidrofluorometanos tales como trifluorometano, e hidrofluoroetanos tales como tetrafluoroetano. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros propulsores de aerosoles.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tratar" incluye cualesquiera indicios de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología, estado o síntoma (por ejemplo, dolor), con inclusión de cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como alivio; remisión; disminución de síntomas o bien conseguir que el síntoma, lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; disminución de la frecuencia o duración del síntoma o estado; o, en algunas situaciones, evitar la aparición del síntoma o estado. El tratamiento o mejora de síntomas puede estar basado en cualquier parámetro objetivo o subjetivo; entre ellos, por ejemplo, el resultado de un examen físico.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "trastorno dermatológico" incluye un estado anormal de la piel tal como los que se describen más adelante.

40 El término "espumable" se refiere a que la composición es capaz de formar una espuma. Puede ser convertida en una espuma, por ejemplo, después de su aplicación a la piel húmeda o seca. Puede formar una espuma cuando es dispensada desde un dispositivo que permite que durante la dispensación queden atrapados aire o vapor dentro de la composición, por ejemplo, un dispensador formador de espuma por aire aspirado. Puede formar una espuma cuando es dispensada desde un recipiente para aerosol, por ejemplo, en donde un propulsor licuado mezclado con la composición facilita la producción de una espuma.

45 II. Composiciones espumables

La presente invención proporciona una composición espumable según la reivindicación 1.

50 Se puede incorporar un agente farmacéuticamente activo en una o más fases de la composición espumable. La fase más adecuada para la incorporación dependerá de las características de solubilidad del agente farmacéuticamente activo y de las características de liberación del agente farmacéuticamente activo deseadas para la composición espumable.

A. Agente farmacéuticamente activo

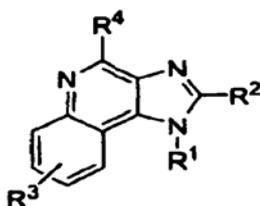
55 Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria, retinoides, análogos de vitamina D, corticosteroides, antihistamínicos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes antimaláricos, antiviricos, agentes citotóxicos, psoralenos, minoxidilo, anti-andrógenos, agentes antipruríticos, agentes queratolíticos, breas, ditanol, antisépticos, protectores solares, anestésicos y analgésicos, y agentes acondicionadores y nutritivos cutáneos, y mezclas de los mismos.

60 Los compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria, agentes inmunosupresores, agentes inmunoreguladores e inmunomoduladores son agentes derivados química o biológicamente que modifican la respuesta inmunitaria o el funcionamiento del sistema inmunitario (por ejemplo mediante la estimulación de la formación de anticuerpos o la inhibición de la actividad de los leucocitos). Los compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria, agentes inmunosupresores e inmunomoduladores incluyen, entre otras opciones, péptidos cíclicos tales como ciclosporina,

tacrolimus, tresperimus, pimecrolimus, sirolimus (rapamicina), verolimus, laflunimus, laquinimod y aminas de imidazoquinolina tales como imiquimod, y mezclas de los mismos.

5 Compuestos adicionales incluyen aminas de imidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-condensada, aminas de imidazonaftopiridina, aminas de tetrahidroimidazonaftopiridina, aminas de oxazolopiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazolopiridina, aminas de tiazoloquinolina y aminas de imidazoquinolina 1,2-puenteada. Tales compuestos y métodos para prepararlos están descritos en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. números 4,689,338; 5,389,640; 5,268,376; 4,929,624; 5,266,575; 5,352,784; 5,494,916; 5,482,936; 5,395,937; 5,175,296; 5,693,811; 5,741,908; 5,756,747; 6,110,929; 4,988,815; 5,376,076; 10 6,083,505; 6,039,969; y las publicaciones internacionales WO 99/29693; WO 00/76505; WO 00/76518 y WO 00/76518. Los compuestos preferidos incluyen 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod), 4-amino-2-etoximetil- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-etanol (resiquimod), y 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina.

15 Compuestos adicionales útiles en la presente invención incluyen los de la fórmula siguiente:



20 en donde R^1 , R^2 y R^3 están cada uno seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono e hidroxialquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. R^4 es una amina opcionalmente sustituida con un alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono e hidroxialquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. De manera alternativa, el compuesto se encuentra en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización de la presente invención, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria es una amina de imidazoquinolina. En otra realización, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria es imiquimod.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria está presente en cantidades de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 10% en peso, basadas en el peso total de la composición espumable. En otras composiciones espumables, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria está presente en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% en peso. En otras más composiciones espumables, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria está presente en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,1 % en peso. En otra composición espumable, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria está presente en cantidades de aproximadamente 0,001% a 35 aproximadamente 0,01% en peso. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles composiciones espumables que tengan otras cantidades de compuesto modificador de la respuesta inmunitaria.

40 Los retinoides ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, adapaleno y tarazoteno, y mezclas de los mismos. Los análogos de vitamina D ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol, y los enumerados en la patente de EE.UU. número 6,787,529, y mezclas de los mismos.

45 Los corticosteroides ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, 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, fluocortina-butilo, preparaciones de fluocortolona, acetato de fluprednido, flurandrenolida, flurandrenolona, propionato de fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de 50 hidrocortisona, propionato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, acetato de metilprednisolona, furoato de mometasona, hidrocortolona de pramoxina, acetato de prednisona, valerato de prednisona, acetónido de triamcinolona, y mezclas de los mismos.

55 Los antihistamínicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, cetirizina, difenhidramina, dimenhidrinato, perfenazina, triprolidina, pirlamina, clorciclizina, prometazina, carbinoxamina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorprenalina, terfenadina y clorfeniramina, y mezclas de los mismos.

- Los agentes antimicrobianos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, amikacina, bacitracina, colistina, gentamicina, kanamicina, metronidazol, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, dapsona, sulfapiridina, mupirocina, neomicina, netilmicina, polimixina B, estreptomycin, tobramicina, fenoles y cresoles tales como 2,4-dicloro-*sim*-metaxilenol, paraclorometaxilenol, y paraclorometacresol, bisfenoles tales como hexaclorofeno, diclorofeno, bitionol, triclosán 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'-diclorocarbanilida, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de alquildimetil-bencilamonio, cloruro de alquil-trimetilamonio, bromuro de alquil-trimetilamonio, bromuro de cetil-trimetil amonio, bromuro de β -fenoxietil-dimetil-dodecilamonio, 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-azonia-adamantano, y clorhexidina (1,6-di(N-*p*-clorofenilguanidino)hexano), 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, imidazonidil-urea, etanol, alcohol isopropílico, y mezclas de los mismos.
- Los agentes antifúngicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, los seleccionados del grupo consistente en imidazoles, hidroxipiridonas, triazoles, alilaminas, derivados de ácido undecilénico, tolnaftato, haloprogina, piridintionas, clioquinol, anfotericina B, nitrato de butoconazol, ciclopiroxolamina, clindamicina, clioquinol, clotrimazol, econazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, albaconazol, miconazol, naftifina, nistatina, disulfuro de omadina, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, tolnaftato, triacetina, ácido undecilénico, piritona de zinc, y mezclas de los mismos.
- Los agentes antimaláricos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, 4-aminoquinolinas, α -aminoquinolinas, cloroquina, hidroxicloroquina y pirimetamina, y mezclas de los mismos.
- Los antivíricos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, aciclovir, carbovir, desciclovir, famciclovir, foscarnet sodio, ganciclovir sodio, interferones, penciclovir, hidrocloreuro de valaciclovir, y mezclas de los mismos.
- Los agentes citotóxicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, hidroxiaurea, talidomida, bleomicina y fluorouracilo, y mezclas de los mismos.
- Un psoraleno ilustrativo es metoxsaleno.
- Los anti-andrógenos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida y finasterida, y mezclas de los mismos.
- Los antipruríticos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, calamina, alcanfor y mentol, y mezclas de los mismos.
- Los agentes queratolíticos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ácido salicílico, ácido benzoico, urea y propilenglicol, y mezclas de los mismos.
- Las breas ilustrativas incluyen, pero sin quedar limitados a éstas, alquitrán de hulla, alquitrán de pino e ichtammol, y mezclas de los mismos.
- Los antisépticos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, peróxido de benzoilo, peróxido de hidrógeno, clorhexidina, cetrimida, povidona yodada y triclosán, y mezclas de los mismos.
- Los protectores solares ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ácido *p*-aminobenzoico y sus derivados (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo), ácido *p*-dimetilaminobenzoico y sus derivados (ésteres de metilo, mentilo, fenilo, bencilo, feniletilo, linalilo, terpenilo y ciclohexenilo), salicilatos (de amilo, fenilo, bencilo, mentilo, glicerilo, y ésteres de dipropilenglicol), derivados de ácido cinámico (ésteres de mentilo y de bencilo; alfa-fenil-cinamonitrilo; piruvato de butil-cinamoilo, *p*-metoxicinamato de 2-etilhexilo, *p*-metoxicinamato de iso-amilo), derivados de ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metil-umbeliferona, metil-acetoumbeliferona), derivados de ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina), hidrocarburos (difenilbutadieno, 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-metoxibenzofenon-5-sulfónico, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-5,5'-disulfobenzofenona disódica), óxido de zinc, dióxido de titanio, y mezclas de los mismos.
- Los anestésicos y analgésicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, benzocaína, lidocaína, lignocaína, prilocaína y salicilato de colina, y mezclas de los mismos.
- Los agentes acondicionadores cutáneos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, aceites y ceras de hidrocarburos, siliconas, derivados de ácidos grasos, colesterol, derivados de colesterol, di- y triglicéridos, aceites

vegetales, derivados de aceites vegetales, aceites no digestibles líquidos tales como los descritos en Mattson, patente de EE.UU. número 3,600,186 y Jandacek et al., patentes de EE.UU. números 4,005,195 y 4,005,196, o bien mezclas de aceites digestibles o no digestibles líquidos con poliésteres de poliol sólidos tales como los descritos en Jandacek, patente de EE.UU. número 4,797,300, y Letton, patente de EE.UU. número 5,306,514, 5,306,516, y 5,306,515, todas las cuales quedan incorporadas en la presente por referencia en su totalidad, ésteres de acetoglicérido, ésteres de alquilo, ésteres de alquenilo, lanolina y sus derivados, tri-glicéridos lácteos, ésteres de cera, derivados de cera de abejas, esteroides, fosfolípidos, y mezclas de los mismos. Los agentes nutricionales ilustrativos incluyen vitaminas, aminoácidos esenciales, grasas esenciales y antioxidantes, y mezclas de los mismos.

Otros agentes farmacéuticamente activos comúnmente conocidos como útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas tópicas están contemplados adicionalmente dentro del alcance de la presente invención.

B. Disolvente orgánico

Las composiciones espumables de la presente invención comprenden disolvente orgánico, en donde el disolvente orgánico es un ácido graso C_4 - C_{24} que está parcialmente neutralizado. La expresión "ácido graso" se refiere a un ácido carboxílico que tiene una cola alifática con una longitud de 4 a 24 átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden ser saturados, mono-insaturados o poli-insaturados. Los ácidos grasos pueden tener cadena lineal o bien ser ramificados. Los ácidos grasos ramificados incluyen iso-ácidos grasos que tienen un punto de ramificación en el penúltimo carbono (un carbono antes del extremo de la cadena) así como ante-iso-ácidos grasos (un carbono antes del penúltimo carbono).

Los ácidos grasos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ácido butírico (C4), ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido palmitoleico (C16), ácido esteárico (C18), ácido isoesteárico (C18), ácido oleico (C18), ácido vaccénico (C18), ácido linoleico (C18), ácido alfa-linolénico (C18), ácido gamma-linolénico (C18), ácido eleosteárico (C18), ácido araquídico (C20), ácido gadoleico (C20), ácido araquidónico (C20), ácido eicosapentenoico (C20), ácido behénico (C22), ácido erúxico (C22), ácido docosahexenoico (C22), y ácido lignocérico (C24). Los ácidos grasos más preferidos son ácidos grasos C_8 - C_{18} . Son ácidos grasos muy preferidos los ácidos grasos C_{18} . Los ácidos grasos C_{18} preferidos útiles en la presente invención son ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico y ácido eleosteárico. En otras realizaciones más, el ácido graso es un iso-ácido graso tal como ácido iso-esteárico. En aún otras realizaciones, el ácido graso es ácido cáprico. Según una realización, el disolvente orgánico de la presente invención está presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% peso/peso, basado en el peso total de la composición espumable. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros ácidos grasos y sus derivados.

Las composiciones espumables de la presente invención pueden comprender disolvente orgánico además del ácido graso C_4 - C_{24} . Este disolvente orgánico adicional puede ser miscible con agua o inmisible con agua. Un disolvente miscible con agua puede actuar, por ejemplo, como humectante, promotor de la penetración, o como codisolvente, para producir la disolución del agente farmacéuticamente activo en la fase acuosa. El disolvente inmisible con agua puede actuar, por ejemplo, como emoliente, promotor de la penetración, o como codisolvente, para producir la disolución del agente farmacéuticamente activo en la fase oleosa basada en ácido graso. Los ejemplos de disolventes miscibles con agua útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, alcoholes de cadena corta (por ejemplo etanol y isopropanol), polioles (por ejemplo glicerol) y glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol y dipropilenglicol). Los ejemplos de disolventes inmiscibles con agua útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ésteres tales como miristato de isopropilo, benzoato de alquilo C_{12} - C_{15} , glicérido caprílico/cáprico o triglicérido caprílico/cáprico; un alcohol de cadena mediana a larga, por ejemplo dodecanol o alcohol mirístico; una pirrolidona aromática y/o alquílica tal como laurilpirrolidona; una cetona aromática y/o alquílica y/o cíclica; un éter aromático y/o alquílico y/o cíclico; aromático sustituido y/o sin sustituir; alcano o silicona de cadena lineal y/o cadena ramificada y/cíclico.

Los disolventes orgánicos de ácido graso de la presente invención están parcialmente neutralizados por la adición de una base. El disolvente orgánico de ácido graso está neutralizado en una proporción de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40% con una base. En realizaciones preferidas, el disolvente orgánico de ácido graso está neutralizado en una proporción de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% con una base. Se cree que el ácido graso parcialmente neutralizado actúa como un tensioactivo *in situ*, emulsionando así dentro de la fase acuosa el ácido graso que ha quedado sin neutralizar. A su vez, esto permite que el agente farmacéuticamente activo sea incorporado en una o más fases de la composición, entre ellas la fase acuosa, la fase oleosa basada en ácido graso dispersado, y las micelas de tensioactivo.

La base utilizada para neutralizar el disolvente orgánico de ácido graso puede ser una amina, un óxido metálico, un hidróxido metálico o el agente farmacéuticamente activo (en los casos en que el agente farmacéuticamente activo seleccionado pueda actuar como una base), y mezclas de los mismos. Las aminas útiles como base en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstas, amoníaco, tri-alquilaminas tales como trietilamina, y etanolamina. La parte de metal de las bases de óxido metálico e hidróxido metálico puede ser cualquier metal

alcalinotérreo tal como Be, Mg, Ca, Sr y Ba. Otros metales útiles incluyen metales de transición tales como Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg y Ac, así como metales de post-transición tales como Al, Ga, In, Tl, Ge, Sn, Pb, Sb, Bi, y Po. Los óxidos metálicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, MgO y Al₂O₃. Los hidróxidos metálicos ilustrativos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, CsOH, KOH, NaOH y Al(OH)₃.

El disolvente de la presente invención puede comprender una mezcla de dos o más de los anteriores disolventes orgánicos en cualquier proporción. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros disolventes orgánicos.

C. Tensioactivos

Las composiciones espumables de la presente invención pueden comprender también un tensioactivo, además del tensioactivo generado *in situ* por la neutralización parcial del ácido graso. Los tensioactivos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, un tensioactivo no iónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo zwitteriónico, un tensioactivo anfótero o un tensioactivo anfólico, y mezclas de los mismos.

Los tensioactivos incluyen cualquier agente que altera las propiedades superficiales de los componentes de aceite y agua en la composición con el fin de ayudar a la formación de una emulsión. El balance hidrófilo/lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) de un tensioactivo describe la afinidad del tensioactivo hacia el agua o hacia aceite. La escala de HLB abarca desde 1 (totalmente lipófilo) hasta 20 (totalmente hidrófilo), representando el valor de 10 un equilibrio a partes iguales de ambas características. Los tensioactivos lipófilos tienden a formar emulsiones de agua en aceite (acuoso-oleosas, a/o); los tensioactivos hidrófilos tienden a formar emulsiones de aceite en agua (oleoso-acuosas, o/a). El HLB de una mezcla de dos tensioactivos es igual a la fracción en peso del tensioactivo A multiplicada por su valor HLB más la fracción en peso del tensioactivo B multiplicada por su valor HLB (la media ponderada).

Se puede utilizar cualquier tensioactivo, seleccionado de tensioactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos, zwitteriónicos, anfóteros, o anfólicos, o combinaciones de los mismos. Según una o más realizaciones de la presente invención, el agente tensioactivo tiene un balance hidrófilo/lipófilo (HLB) entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14, que es el HLB requerido (el HLB requerido para estabilizar una emulsión de aceite en agua (oleoso-acuosa, o/a) de un aceite dado) para la mayoría de aceites y disolventes hidrófobos. Así, en una o más realizaciones, la composición tiene un único agente tensioactivo que tiene un valor de HLB entre aproximadamente 9 y 14, y en una o más realizaciones, la composición de espuma contiene más de un agente tensioactivo y la media ponderada de sus valores de HLB se sitúa entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14.

Los tensioactivos no iónicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, alcoholes grasos, derivados de alcohol graso y derivados de ácido graso. Los alcoholes grasos útiles como tensioactivos en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, alcohol laurílico (C12), tetradecanol (C14), pentadecanol (C15), alcohol cetílico (C16), alcohol estearílico (C18), alcohol oleílico (C18), eicosanol (C20) y alcohol behenílico (C22). Los derivados de alcohol graso útiles como tensioactivos no iónicos también incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, éteres de polietilenglicol y alcoholes grasos tales como PEG-3-oleil éter (Volpo 3) y PEG-4-lauril éter (Brij 30). Otros éteres de PEG incluyen cetearth-20, formado a partir de alcohol cetearílico y PEG-20. El alcohol cetearílico es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico.

Los derivados de ácido graso útiles como tensioactivos no iónicos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ésteres de glicerol de ácido graso tales como monoestearato de glicerol, ésteres de glicol de ácido graso tales como monoestearato de propilenglicol, ésteres de alcohol polihidroxílico de ácido graso tales como monooleato de polietilenglicol (400), ésteres de polioxietileno de ácido graso tales como estearato de polioxietileno (40), ésteres de polioxietileno de alcohol graso tales como polioxietileno (20)-estearil éter y polioxietileno (20)-cetoestearil éter, ésteres de polioxietileno-sorbitán de ácido graso tales como monoestearato de polioxietileno-sorbitán, ésteres de sorbitán tales como monolaurato de sorbitán (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitán (Span-40), monooleato de sorbitán (Span-80), monoestearato de sorbitán y triestearato de sorbitán, glicósidos de alquilo tales como glucósido de cetearilo, etanolamidas de ácido graso y sus derivados tales como la dietanolamida de ácido esteárico, ácidos grasos etoxilados, ácidos grasos hidrogenados etoxilados, y similares.

Los tensioactivos no iónicos ilustrativos incluyen ácidos grasos polietoxilados, diésteres de ácido graso, ésteres de polietilenglicol y glicerol de ácido graso, productos de transesterificación alcohol-aceite, ácidos grasos poliglicerizados, esteroles y derivados de esteroles, ésteres de polietilenglicol y sorbitán de ácido graso, polietilenglicol-alquil éteres, ésteres de azúcar, polietilenglicol-alquifenoles, copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxi-propileno, ésteres de sorbitán de ácido graso y ésteres de alcohol inferior de ácido graso.

Los tensioactivos adicionales útiles en la presente invención incluyen polisorbatos, tales como monoestearato de polioxietileno (20)-sorbitán (Tween 60) y monooleato de polioxietileno (20)-sorbitán (Tween 80); ésteres de polioxietileno (POE)-ácido graso, tales como Mirj 45, Mirj 49 y Mirj 59; polioxietileno-alquil éteres, tales como polioxietileno-cetil éter, polioxietileno-palmitil éter, polioxietileno-hexadecil éter, polietilenglicol-cetil éter, brij 38, brij 52, brij 56 y brij W1; ésteres

de sacarosa, ésteres parciales de sorbitol y sus anhídridos, tales como monolaurato de sorbitán y monolaurato de sorbitán; mono- o diglicéridos e isoceteth-20.

Los tensioactivos adicionales incluyen ésteres de PEG-ácido graso. Los monoésteres ilustrativos incluyen ésteres de ácido láurico, ácido oleico y ácido esteárico, por ejemplo laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, laurato de PEG-10, oleato de PEG-10, laurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, laurato de PEG-20 y oleato de PEG-20. Los diésteres de polietilenglicol de ácido graso adecuados para el uso como tensioactivos no iónicos en las composiciones de la presente invención incluyen dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. Los ésteres de polietilenglicol-glicerol de ácido graso adecuados incluyen laurato de PEG-20-glicerilo, laurato de PEG-30-glicerilo, laurato de PEG-40-glicerilo, oleato de PEG-20-glicerilo, y oleato de PEG-30-glicerilo.

Se puede preparar un gran número de tensioactivos con diferentes grados de hidrofobicidad o hidrofiliidad por reacción de alcoholes o polialcoholes con una diversidad de aceites naturales y/o hidrogenados. Muy comúnmente, los aceites utilizados son aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, o bien un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palmiste, aceite de hueso de albaricoque o aceite de almendras. Los alcoholes preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol y pentaeritritol. Entre estos tensioactivos alcohol-aceite transesterificados, los tensioactivos hidrófilos preferidos son PEG-35-aceite de ricino (Incrocas-35), PEG-40-aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40), trioleato de PEG-25 (TAGATO TO), PEG-60-glicéridos de maíz (Crovol M70), PEG-60-aceite de almendras (Crovol A70), PEG-40-aceite de palmiste (Crovol PK70), PEG-50-aceite de ricino (Emalex C-50), PEG-50-aceite de ricino hidrogenado (Emalex HC-50), PEG-8-glicéridos caprílico/cápricos (Labrasol), y PEG-6-glicéridos caprílico/cápricos (Softigen 767). Los tensioactivos hidrófobos preferidos de esta clase incluyen PEG-5-aceite de ricino hidrogenado, PEG-7-aceite de ricino hidrogenado, PEG-9-aceite de ricino hidrogenado, PEG-6-aceite de maíz (Labrafil® M 2125 CS), PEG-6-aceite de almendras (Labrafil® M 1966 CS), PEG-6-aceite de hueso de albaricoque (Labrafil® M 1944 CS), PEG-6-aceite de oliva (Labrafil® M 1980 CS), PEG-6-aceite de cacahuete (Labrafil® M 1969 CS), PEG-6-aceite de palmiste hidrogenado (Labrafil® M 2130 BS), PEG-6-aceite de palmiste (Labrafil® M 2130 CS), PEG-6-trioleína (Labrafil® b M 2735 CS), PEG-8-aceite de maíz (Labrafil® WL 2609 BS), PEG-20-glicéridos de maíz (Crovol M40), y PEG-20-glicéridos de almendra (Crovol A40). Se ha publicado que estos dos últimos tensioactivos tienen valores HLB de 10, que es el valor considerado generalmente el límite aproximado entre tensioactivos hidrófilos e hidrófobos.

También son tensioactivos adecuados los derivados por transesterificación alcohol-aceite de vitaminas oleosolubles (por ejemplo vitaminas A, D, E, K, etc.), tales como succinato de tocoferil-PEG-100 (TPGS, disponible de Eastman).

Los ésteres de poliglicerol de ácidos grasos son también tensioactivos no iónicos adecuados para la presente invención. Entre los ésteres de poligliceril-ácidos grasos, los tensioactivos hidrófobos de uso ilustrativo incluyen oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique), dioleato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGDO), y trioleato de poliglicerilo-10. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglin 1-L), oleato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglin 1-O), y mono-, dioleato de poliglicerilo-10 (Caprol® PEG 860). Los poliricinoleatos de poliglicerilo (Polimuls) son tensioactivos hidrófilos e hidrófobos de esta clase.

Los esteroides y derivados de esteroides son tensioactivos adecuados para el uso en la presente invención. Estos tensioactivos pueden ser hidrófilos o hidrófobos. Los derivados preferidos incluyen los derivados de polietilenglicol. Un tensioactivo hidrófobo ilustrativo de esta clase es el colesterol. Un tensioactivo hidrófilo ilustrativo de esta clase es PEG-24-colesteril éter (Solulan C-24).

Diversos ésteres de PEG-sorbitán de ácido graso son adecuados para el uso como tensioactivos no iónicos en la presente invención. En general, estos tensioactivos son hidrófilos, aunque se pueden emplear varios tensioactivos hidrófobos de esta clase. Entre los ésteres de PEG-sorbitán de ácido graso, los tensioactivos hidrófilos ilustrativos incluyen monolaurato de PEG-20-sorbitán (Tween-20), monopalmitato de PEG-20-sorbitán (Tween-40), monoestearato de PEG-20-sorbitán (Tween-60), y monooleato de PEG-20-sorbitán (Tween-80).

Los copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP) son una clase única de tensioactivos polímeros. La estructura única de los tensioactivos, con partes hidrófilas POE y partes hidrófobas POP en proporciones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia variedad de tensioactivos adecuados para el uso en la presente invención. Estos tensioactivos se encuentran disponibles bajo diversos nombres comerciales, entre ellos la serie Synperonic PE (ICI), la serie Pluronic® (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare, y Plurodac. El término genérico para estos polímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Los tensioactivos hidrófilos ilustrativos de esta clase incluyen los poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338 y 407. Los tensioactivos hidrófobos ilustrativos de esta clase incluyen los poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331 y 335.

En una o varias realizaciones de la presente invención, el agente tensioactivo agente comprende mono-, di- y triésteres de sacarosa con ácidos grasos comestibles (ésteres de sacarosa), preparados a partir de sacarosa y ésteres metílicos y etílicos de ácidos grasos comestibles, o bien por extracción desde sacaroglicéridos. Los ésteres de sacarosa ilustrativos incluyen monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa. Los ésteres de sacarosa

adecuados incluyen los que tienen un elevado contenido de monoéster, que tienen valores de HLB superiores.

Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, jabones, entre ellos jabones alcalinos, tales como sales de sodio, potasio y amonio de ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos, tales como estearato de sodio. Los tensioactivos aniónicos adicionales incluyen jabones de amina orgánica tales como sales de amina orgánica de ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos, tales como estearato de trietanolamina. Otra clase de jabones útiles son los jabones metálicos, sales de metales polivalentes y ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos, tales como estearato de aluminio. Otras clases de tensioactivos aniónicos útiles incluyen alcoholes de ácido graso sulfatados tales como laurilsulfato de sodio, aceites sulfatados tales como la sal disódica de éster sulfúrico del ácido ricinoleico, y compuestos sulfonatados tales como alquilsulfonatos, entre ellos cetanosulfonato de sodio, sulfonatos de amida tales como N-metil-N-oleil-laurato de sodio, ésteres de ácido dibásico sulfonatado tales como dioctilsulfosuccinato de sodio, alquilarilsulfonatos tales como dodecibencenosulfonato de sodio, alquilnaftalensulfonatos tales como isopropilnaftalensulfonato de sodio, sulfonatos de petróleo tales como arilnaftaleno con sustituyentes alquilo. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros tensioactivos aniónicos.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, sales de amina tales como cloruro de octadecilamonio y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros tensioactivos catiónicos.

Tensioactivos adicionales útiles en la presente invención incluyen metilcooil-taurato de sodio, metiloleoil-taurato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de trietanolamina y betaínas.

Las sales de ácido graso son también útiles, e incluyen, pero sin quedar limitados a estas, sales orgánicas tales como sales de amonio y de alquil-amonio, así como sales inorgánicas tales como sales de sodio, de potasio, de magnesio y de calcio. Un especialista en la técnica apreciará que otros ácidos grasos son útiles de diversas maneras en la presente invención.

El tensioactivo de la composición espumable de la presente invención puede ser un único tensioactivo o bien una mezcla de varios tensioactivos diferentes.

El tensioactivo de la composición espumable de la presente invención puede estar presente en cualquier cantidad estabilizante adecuada. En una realización, el tensioactivo está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50% en peso, basada en el peso total de la composición. En otras realizaciones, el tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otras cantidades de tensioactivo.

D. Agua

Las composiciones espumables de la presente invención comprenden agua en una cantidad de hasta 90% peso/peso, basada en el peso total de la composición espumable. Algunas composiciones espumables comprenden agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% peso/peso, basada en el peso total de la composición espumable. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles composiciones espumable que tengan otras cantidades de agua.

E. Emoliente

Los emolientes útiles en las composiciones espumables de la presente invención son sustancias que suavizan y calman la piel.

La composición espumable de la presente invención puede incluir un agente oclusivo. El agente oclusivo de las composiciones espumables de la presente invención puede ser cualquier excipiente o combinación de los mismos que proporcione una capa oclusiva o barrera de hidratación a la piel. Una capa oclusiva o barrera de hidratación es una capa o barrera suficiente para dar como resultado una reducción en la pérdida de agua transepidérmica, lo que trae como consecuencia la hidratación cutánea. El agente oclusivo en las composiciones espumables de la presente invención está seleccionado del grupo consistente en un aceite mineral, vaselina, petrolato, una grasa animal, una grasa vegetal, un polímero insoluble en agua, un alcohol graso, y mezclas de los mismos. En una realización, el agente oclusivo es petrolato blanco. En otra realización, el agente oclusivo es un alcohol graso, o combinación de alcoholes grasos, tal como se ha descrito más arriba. En una realización adicional, el agente oclusivo es una mezcla de petrolato blanco y un alcohol graso o combinación de alcoholes grasos. En otras realizaciones, el agente oclusivo es una mezcla de petrolato blanco y aceite mineral ligero. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros agentes oclusivos.

Otros agentes oclusivos útiles en la presente invención incluyen disolventes hidrófobos tales como aceite mineral. El aceite mineral (número 8012-95-1 del Chemical Abstracts Service Registry) es una mezcla de hidrocarburos

líquidos alifáticos, naftalénicos, y aromáticos que se derivan del petróleo. Es típicamente líquido; su viscosidad se sitúa en el intervalo de aproximadamente 35 cSt a aproximadamente 100 cSt (a 40° C), y su punto de escurrimiento (la menor temperatura a la cual se puede manipular un aceite sin que se formen cantidades excesivas de cristales de cera) está por debajo de 0°C.

5 Otros agentes oclusivos son aceites líquidos de fuentes vegetales, marinas o animales. A modo de ejemplo, el aceite insaturado puede estar seleccionado del grupo consistente en aceite de oliva, de maíz, de soja, de canola, de semilla de algodón, de coco, de ajonjolí, de girasol, de semilla de borrajas, de syzigium aromaticum (clavo de olor), de semilla de cáñamo, de arenque, de hígado de bacalao, de salmón, de linaza, de germen de trigo y de primula, y mezclas de los mismos en cualquier proporción.

15 Otra clase de aceites adecuados para su uso como el agente oclusivo son los aceites hidrófobos líquidos derivados de plantas, o aceites esenciales, por ejemplo "aceites terapéuticos" que contienen moléculas activas de origen biológico que tienen un efecto terapéutico cuando son aplicadas tópicamente. Los ejemplos de tales aceites incluyen aceite de rosa mosqueta, que contiene retinoides y del cual se sabe que reduce el acné y las cicatrices post-acné, y aceite de árbol de té, que posee propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivíricas. Otros ejemplos de aceites esenciales son los aceites de basilico, de alcanfor, de cardamomo, de zanahoria, de citronela, de amaro, de clavo, de ciprés, de incienso, de jengibre, de pomelo, de hisopo, de jazmín, de espliego, de limón, de mandarina, de mejorana, de mirra, de neroli, de nuez moscada, de petitgrain, de salvia, de clementina, de vainilla, de verbena, así como cualquier otro aceite terapéuticamente beneficioso, conocido en la técnica de la medicación herbolaria.

25 En una o más realizaciones de la presente invención, el agente oclusivo comprende aceite de silicona. Los aceites de silicona se utilizan en las composiciones espumables debido a sus conocidas propiedades protectoras de la piel y oclusivas.

30 Los aceites de silicona adecuados para uso en la invención incluyen siliconas no volátiles, tales como polialquilsiloxano, poliarilsiloxano, polialquilarilsiloxanos y copolímeros de poliétersiloxano, polidimetilsiloxanos (dimeticonas) y copolímeros de poli(dimetilsiloxano)-(difenilsiloxano). Estos se eligen preferiblemente de polidimetilsiloxanos cíclicos o lineales que contienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 átomos de silicio, preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 átomos de silicio. También se pueden utilizar siliconas volátiles tales como ciclometiconas. Las siliconas hidrosolubles, tales como dimeticona-copolioleol no están incluidas en la definición de aceites de silicona (como agentes oclusivos) de acuerdo con la presente invención.

35 Ejemplos adicionales de emolientes adecuados para el uso en la presente invención incluyen derivados de ácido isoesteárico, palmitato de isopropilo, aceite de lanolina, dimerato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, dimetil isosorbida, aceite de soja maleatado, palmitato de octilo, isoestearato de isopropilo, lactato de cetilo, ricinoleato de cetilo, acetato de tocoferilo, alcohol de lanolina acetilado, acetato de cetilo, fenil trimeticona, oleato de glicerilo, linoleato de tocoferilo, glicéridos de germen de trigo, propionato de araquidilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, ricinoleato de propilenglicol, lanolato de isopropilo, tetraestearato de pentaeritritilo, dicaprilato/dicaprato de neopentilglicol, coco-glicéridos hidrogenados, isononanoato de isononilo, isononanoato de isotridecilo, miristato de miristilo, citrato de triisocetilo, octildodecanol, hidroxiestearato de octilo, y mezclas de los mismos. Se pueden encontrar también otros ejemplos de otros emolientes adecuados en el Cosmetic Bench Reference, páginas 1.19-1.22 (1996).

45 En una o más realizaciones de la presente invención, la composición comprende al menos 2% (peso/peso de la composición espumable) de aceite de silicona, solo o como parte del agente oclusivo. Sin embargo, en otras realizaciones, la composición comprende al menos 5% (peso/peso) de aceite de silicona, solo o como parte del agente oclusivo.

50 El agente oclusivo puede estar presente en una cantidad suficiente para permitir la formación de una capa oclusiva o barrera de hidratación sobre la piel del paciente. En una realización, la cantidad de agente oclusivo presente en la composición espumable de la presente invención se sitúa de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 55% en peso, basada en el peso total de la composición espumable. En otra realización, la cantidad de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% en peso. En una realización adicional, el agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso, basada en el peso total de la composición espumable. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otras cantidades del agente oclusivo.

60 Los humectantes útiles en la composición espumable de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éste, propilenglicol. Cuando está presente un humectante, lo está en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso. En algunas realizaciones, el humectante está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros humectantes y cantidades.

65

F. Agente tamponador

5 En algunas realizaciones, las composiciones contienen un agente para ajuste del pH, por ejemplo un ácido, una base, un par tamponador o un agente tamponador. En algunas realizaciones, el agente para ajuste del pH es un agente tamponador, por ejemplo un par tamponador para mantener de manera estable un pH deseado. El agente tamponador o par tamponador seleccionado dependerá de los ingredientes activos incluidos en la composición.

10 El agente tamponador o agente para ajuste del pH puede ser cualquier ácido o base inorgánico u orgánico que mantenga el pH en un punto deseado. Los agentes tamponadores y/o agentes para ajuste del pH útiles en la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, hidróxido de sodio, fosfato dibásico de sodio anhidro, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente es hidróxido de sodio. En otras realizaciones, el agente es fosfato dibásico de sodio anhidro. En una realización adicional, el agente es una mezcla de hidróxido de sodio y fosfato dibásico de sodio anhidro. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros agentes tamponadores o agentes para ajuste del pH.

15 En otra realización, el pH de la composición espumable es de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 9,0 (por ejemplo, pH 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 o 9,0 y valores de pH entre ellos). En otras realizaciones, el pH vale de aproximadamente pH 7,0 a aproximadamente pH 9,0. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros pHs de las composiciones espumables.

20 En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH ácido. Los agentes tamponadores ilustrativos para mantener un pH ácido incluyen, por ejemplo, ácido cítrico/citrato, ácido acético/acetato, BICINE, HEPES, Trizma. En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH neutro. Los agentes tamponadores ilustrativos para mantener un pH neutro incluyen HEPES, TRIS, ácido fosfórico/fosfato, Trizma. En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH básico. Los agentes tamponadores ilustrativos para mantener un pH básico incluyen TRIS, Trizma, HEPES, carbonato/bicarbonato. Estos y otros tampones biológicos están disponibles de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU., o bien de Merck, Darmstadt, Alemania. El agente tamponador también puede ser un aminoácido, por ejemplo glicina, histidina, arginina, lisina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico. En ciertos casos puede ser adecuado añadir un ácido o una base, por ejemplo HCl, NaOH, KOH, para llegar al valor de pH apropiado.

25 El agente tamponador o par tamponador puede estar incluido en una concentración de hasta aproximadamente 1%, usualmente hasta aproximadamente 0,3%, 0,5%, 0,7%, o en un intervalo de aproximadamente 0,1-1,0%, 0,3-0,8%. Las composiciones espumables pueden contener aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,8, 0,9, 1,0% (peso/peso) de un agente tamponador o un par tamponador.

30 Cuando está presente un agente tamponador o un agente para ajuste del pH, lo está en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1,0% en peso. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otras cantidades de agente tamponador o agente para ajuste del pH.

G. Excipientes farmacéuticos adicionales

35 Las composiciones espumables de la presente invención pueden comprender también coadyuvantes adicionales, tales como un reductor de la viscosidad, un agente complejante, un agente gelificante, un antioxidante, un espesante, un conservante, un inhibidor de la corrosión, un promotor de la penetración, colorantes y fragancias.

40 Los reductores de la viscosidad útiles en la composición espumable de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, miristato de isopropilo, aceite mineral ligero y ciclometicona y mezclas de los mismos. En una realización, la composición espumable de la presente invención comprende una mezcla de miristato de isopropilo, aceite mineral ligero y ciclometicona como reductor de la viscosidad. Cuando está presente un reductor de la viscosidad, lo está en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros reductores de la viscosidad y otras cantidades.

45 Los agentes complejantes útiles en la composición espumable de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éste, edetato de disodio dihidrato. Cuando está presente un agente complejante, lo está en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1%. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros agentes complejantes, y otras cantidades.

50 Los agentes gelificantes útiles en la composición espumable de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, copolímeros anfífilos. Los copolímeros anfífilos incluyen polímeros que tienen grupos hidrófobos y grupos o regiones hidrófilas. A estos materiales se les denomina de manera alternativa como "tensioactivos polímeros" porque las regiones hidrófilas e hidrófobas de los polímeros sirven para interaccionar con, y estabilizar, componentes hidrófilos y lipófilos, respectivamente, de una composición. El copolímero puede ser un copolímero al azar, un copolímero de bloques o un copolímero de injerto. Los copolímeros anfífilos ilustrativos incluyen copolímeros di-, tri- o multi-bloque o copolímero de injerto de un polímero biodegradable.

55

Los agentes gelificantes de tensioactivo polímero pueden ser un polímero reticulado de acrilato. A modo de ejemplo, los tensioactivos polímeros adecuados incluyen copolímeros reticulados de ácido acrílico y un comonomero hidrófobo, tal como Pemulen TR-1 y Pemulen TR-2, ETD 2020 y Carbopol 1382 (todos son polímeros reticulados de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30), Natrosol CS Plus 330 y 430 y Polisurf 67 (todos, cetil-hidroxiethylcelulosa), Aculyn 22 (copolímero de acrilatos/metacrilato de esteareth-20), Aculyn 25 (copolímero de acrilatos/metacrilato de laureth-25), Aculyn 28 (copolímero de acrilatos/metacrilato de beheneth-25), Aculyn 46 (copolímero de PEG-150/estearil alcohol/SMDI), Stablen 30 (acrilatos/isodecanoato de vinilo), Structure 2001 (copolímero de acrilatos/itaconato de esteareth-20), Structure 3001 (copolímero de acrilatos/itaconato de ceteth-20) y Structure Plus (copolímero de acrilatos/aminoacrilatos/itaconato de alquil C10-30-PEG 20), en donde PEG es polietilenglicol y PPG es polipropilenglicol.

Otros copolímeros anfifílicos ilustrativos incluyen polímeros de silicona tales como polioles de silicona anfifílicos o copolios, por ejemplo copoliol de cetil-dimeticona y copoliol de dimeticona de PPG-3-oleil éter, derivados de almidón acetilado, almidones modificados anfifílicos, y copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno anfifílicos (también conocidos como "poloxámero").

Otros agentes gelificantes ilustrativos incluyen goma garrofín, alginato de sodio, caseinato de sodio, ovoalbúmina, agar de gelatina, goma de carrageenina, alginato de sodio, goma xantana, extracto de semilla de membrillo, goma de tragacanto, almidón, almidones modificados químicamente y similares, materiales polímeros semisintéticos tales como éteres de celulosa (por ejemplo hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), goma guar, hidroxipropil-goma guar, almidón soluble, celulosas catiónicas, guares catiónicos y similares, y materiales polímeros sintéticos tales como polímeros carboxivinílicos, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), polímeros de poli(ácido acrílico), polímeros de poli(ácido metacrílico), polímeros de poli(acetato de vinilo), polímeros de poli(cloruro de vinilo), polímeros de poli(cloruro de vinilideno) y similares. Opcionalmente, se contemplan mezclas de los anteriores compuestos.

El agente gelificante puede estar presente en la composición espumable en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 5,0% en peso. El agente gelificante incluido en la composición espumable puede constituir menos de 1% en peso de la composición espumable.

Un antioxidante útil en la presente invención es uno que retarda la oxidación y subsiguiente deterioro del agente farmacéuticamente activo. Los ejemplos de antioxidantes útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, beta-caroteno, selenio, coenzima Q10 (ubiquinona), luteína, tocotrienoles, isoflavonas de soja, S-adenosilmetionina, glutatión, taurina, N-acetilcisteína, vitamina E, vitamina C, ácido alfa-lipoico, 1-carnitina, fenoxietanol, hidroxitolueno butilado y benzoato de sodio. Los antioxidantes también son conocidos como conservantes. Cuando está presente un conservante o antioxidante, lo está en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros conservantes y antioxidantes, y otras cantidades.

En algunos casos, es útil en las composiciones espumables de la presente invención un promotor de la penetración o promotor de la permeación. Un promotor de la penetración o promotor de la permeación es un agente utilizado para aumentar la permeabilidad de la piel a un agente farmacéuticamente activo con el fin de incrementar la velocidad a la cual se difunde el fármaco a través de la piel y entra en los tejidos y el cauce sanguíneo. Un promotor químico de la penetración cutánea incrementa la permeabilidad de la piel al alterar de manera reversible la naturaleza fisicoquímica del estrato córneo para disminuir su resistencia a la difusión.

Los ejemplos de promotor de la penetración, de acuerdo con la presente invención incluyen: polioles, tales como propilenglicol, hexilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, n-alcoholes, terpenos, di-terpenos, tri-terpenos, terpenoles, limoneno, terpenol, 1-mentol, dioxolano, etilenglicol, otros glicoles, y glicerol; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, metil-dodecilsulfóxido, dimetilacetamida; monooleato de glicéridos etoxilados (con 8 a 10 unidades de óxido de etileno); azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), 2-(n-nonil)-1,3-dioxolano; ésteres, tales como miristato/palmitato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de butilo, propionato de metilo, triglicéridos cáprico/caprílicos, miristato de octilo, miristato de dodecilo; alcohol miristílico, alcohol laurílico, ácido láurico, lactato de laurilo, cetonas; amidas, tales como oleatos de acetamida tales como trioleína; diversos tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio; diversos ácidos alcanóicos tales como ácido caprílico; compuestos de lactama, tales como azona; alcoholes, tales como alcohol oleílico; dialquilaminoacetatos, y mezclas de los mismos.

Otra clase preferida más de promotores de la penetración la constituyen las ciclodextrinas y compuestos relacionados. Las ciclodextrinas son oligomaltosas cíclicas estructuralmente relacionadas que forman un nuevo grupo de excipientes farmacéuticos. Son éstas unas moléculas con forma de toro que tienen una superficie externa hidrófila y una cavidad central lipófila. Las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión solubles en agua con una amplia variedad de fármacos lipófilos insolubles en agua acogiendo en la cavidad una molécula completa de fármaco, o una parte de la misma. Las moléculas de ciclodextrina son relativamente grandes (su peso molecular abarca de casi 1000 hasta más de 1500), con una superficie externa hidratada, y en condiciones normales las moléculas de ciclodextrina atraviesan la barrera cutánea sólo con considerable dificultad. Generalmente se cree

que las moléculas de ciclodextrina actúan como verdaderos vehículos al mantener en solución a las moléculas de fármaco lipófilo y suministrarlas a la superficie cutánea, en donde se reparten desde la cavidad de la ciclodextrina hacia la piel.

5 En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen un espesante. Un espesante incrementa la viscosidad sin modificar sustancialmente otras propiedades de la composición a la cual se añade. Los espesantes proporcionan cuerpo, aumentan la estabilidad y mejoran el efecto suspensionante. Los espesantes útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, agar, alginina, arrurruz, colágeno, almidón de maíz, fécula, gelatina, goma guar, katakuri, goma garrofín, pectina, salsa rubia, tapioca, y
10 goma xantana. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros espesantes.

Según una realización de la invención, en la cual el agente farmacéuticamente activo es un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria, las composiciones pueden incluir adicionalmente un corticosteroide tal como los
15 dipropionato de alclometasona, acetónido de fluclorolona, amcinonida, acetónido de fluocinolona, dipropionato de beclametasona, fluocinonida, benzoato de betametasona, fluocortina-butilo, dipropionato de betametasona, preparaciones de fluocortolona, valerato de betametasona, acetato de fluprednidenol, budesonida, flurandrenolona, propionato de clobetasol, halcinonida, butirato de clobetasol, hidrocortisona, desonida, acetato de hidrocortisona, desoximetasona, butirato de hidrocortisona, diacetato de diflorasona, acetato de metilprednisolona, valerato de
20 difluocortolona, furoato de mometasona, pivalato de flumetasona, acetónido de triamcinolona, y mezclas farmacológicamente eficaces de los mismos.

H. Propulsores de aerosol

25 Las composiciones espumables de la presente invención pueden comprender también una cantidad eficaz de un propulsor de aerosol. El propulsor de aerosol puede ser cualquier gas adecuado o mezcla de los mismos, tales como un hidrocarburo, a clorofluorocarburo, dimetiléter, hidrofluorocarburos y una mezcla de los mismos. Composiciones espumables adicionales pueden comprender un propulsor de aerosol tal como nitrógeno o aire. En una realización, el propulsor de aerosol es una mezcla de hidrocarburos. En otra realización, el propulsor de aerosol es una mezcla
30 de propano, n-butano e isobutano. Cuando se utiliza como propulsor de aerosol una de dichas mezclas de gases de hidrocarburos, el propano puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% de la mezcla propulsora. En otras realizaciones, el propano puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%. El n-butano utilizado en dicha mezcla puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%. En otra realización, el n-butano puede estar presente
35 en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%. El isobutano utilizado en dicha mezcla puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%. En algunas realizaciones, el isobutano puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otras combinaciones de propulsor.

40 El propulsor de aerosol puede estar presente en la composición espumable en una cantidad de aproximadamente 2,5% a 20% en peso de la composición espumable, o bien de 5% a 15% en peso. En algunas realizaciones, el propulsor de aerosol está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a 10% en peso, tal como 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso. El propulsor puede ser introducido en la composición espumable en el momento del envasado si se utiliza un recipiente a presión tal como un dispensador de aerosol corriente. Un especialista en la
45 técnica apreciará que en la presente invención son útiles otras cantidades de aerosol.

Cuando la composición espumable es liberada desde el recipiente a presión, la composición espumable es una espuma. Preferiblemente, la espuma se deshace fácilmente por un esfuerzo cortante. Más preferiblemente, la
50 espuma es homogénea.

Una composición preferida de la presente invención incluye imiquimod como compuesto modificador de la respuesta inmunitaria en una cantidad de aproximadamente 0,001% a 10% en peso, un ácido graso C₁₈ como disolvente orgánico en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso. Una base en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% en peso, y agua en una cantidad de aproximadamente 45% a
55 aproximadamente 90% en peso. Un especialista en la técnica apreciará que otras composiciones espumables de la presente invención están compuestas por diferentes componentes o en diferentes cantidades.

III. Métodos de tratamiento

60 La presente invención incluye un método para tratar un trastorno dermatológico en un mamífero, en donde el método comprende el paso de administrar una composición espumable de la invención para tratar el trastorno dermatológico.

Los trastornos dermatológicos que son tratables por los métodos de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, estados dermatológicos asociados a trastornos de la queratinización que implican la diferenciación y la proliferación, en particular el acné vulgar, acné comedónico o polimórfico, acné nodulocístico, acné conglobata,
65

acné senil y acnés secundarios tales como acné solar, por fármacos u ocupacional; otros tipos de trastornos de la queratinización, en especial ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratoderma palmoplantar, leucoplaquia y estados leucoplaquiformes o bien líquen y líquen plano; trastornos dermatológicos que tienen un componente inflamatorio o inmunoalérgico, en particular todas las formas de psoriasis, sean cutáneas, mucosas o unguéales, y reumatismo psoriásico, y atopias cutáneas tales como eczema o atopia respiratoria, piel seca, inflamación de la piel, eritema solar, alergias cutáneas u otros trastornos cutáneos de la epidermis y la dermis. Otros trastornos tratables por los métodos de la presente invención incluyen lesiones precancerosas tales como queratosis actínica, y cánceres de piel melanómicos y no melanómicos (tales como carcinoma de células basales), y verrugas (tales como verrugas genitales externas). La presente invención contempla el tratamiento de trastornos cutáneos en personas y animales. En una realización, el trastorno dermatológico tratado por los métodos de la presente invención es psoriasis o dermatitis atópica. En otra realización, el trastorno dermatológico tratado es queratosis actínica, carcinoma basocelular o verrugas genitales externas. Un especialista en la técnica apreciará que en la presente invención son útiles otros trastornos dermatológicos.

Las composiciones espumables útiles en los métodos de la presente invención se han descrito en lo que antecede. Preferiblemente, la composición espumable se administra tópicamente.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan sólo a modo de ilustración y no como limitación. Los especialistas en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden ser alterados o modificados para producir resultados esencialmente similares.

IV. Ejemplos - Caracterización reológica y método de preparación

Los siguientes Ejemplos ejecutados se proporcionan sólo con el fin de ilustrar, pero no limitar, el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Influyen en la estabilidad física de la espuma de aerosol las fuerzas cohesivas que existen entre la base de aerosol (es decir, la composición espumable) y el propulsor de aerosol (es decir, el agente espumante). Así, la caracterización reológica de una estructura de espuma es relevante para determinar si la espuma persistirá o se deshará fácilmente por un esfuerzo cortante. Por ejemplo, para que la espuma persista se requiere que la estructura de espuma presente una viscosidad suficiente con tasas de esfuerzo cortante cercanas a cero, para que presente dicho comportamiento. De manera similar, el esfuerzo límite de deformación requerido para deformar la estructura de la espuma proporciona un indicio de la capacidad de la espuma para mantener la estructura física durante la aplicación de fuerzas de cizallamiento. Así mismo, el someter a la espuma a un esfuerzo cortante constante proporcionará una medida de la capacidad de la espuma para conservar su estructura.

Para comprender el comportamiento de la espuma y la frontera entre una espuma persistente y una espuma que se deshace fácilmente por un esfuerzo cortante resulta ventajoso comparar las observaciones con datos reológicos de una gama de productos de espuma. En consecuencia, se evaluaron de manera típica diversas muestras de espuma y se registró la observación de si (i) la espuma persiste o bien (ii) la espuma se deshace fácilmente por un esfuerzo cortante. Se llevó a cabo una caracterización reológica de estas muestras de espuma utilizando un reómetro programable y manteniendo una temperatura constante de 20°C (reómetro Brookfield R/S-CPS con termorregulador Peltier PTR-I). Las muestras de espuma fueron evaluadas utilizando un proceso en tres pasos: Paso 1 - se incrementa la velocidad de cizallamiento de 10 a 100 (s^{-1}) en el transcurso de 60 segundos, Paso 2 - se mantiene la velocidad de cizallamiento de 100 (s^{-1}) durante 10 segundos y Paso 3 - se reduce la velocidad de cizallamiento de 100 a 10 (s^{-1}) en el transcurso de 60 segundos. El límite de deformación se calcula en el Paso 1, la viscosidad media se determina durante el Paso 2 y el cambio en la viscosidad se determina por la diferencia entre la viscosidad inicial (comienzo del Paso 1) y la viscosidad final (final del paso 3). Por último, se ha establecido el producto de |Límite de deformación| x |Viscosidad media| x |Cambio en la viscosidad| como Valor de Estabilidad de la Espuma (FSV, por sus siglas en inglés) a fin de obtener un resultado numérico que sea relevante para describir la estabilidad de la espuma. Los datos de la caracterización reológica se presentan a continuación en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1

Detalles de la muestra	Detalles de lote	Viscosidad inicial [Pas]	Límite de deformación [Pa]	Viscosidad media [Pas]	Viscosidad final [Pas]	Cambio en la viscosidad [Pas]	Valor de estabilidad de la espuma	Observaciones [después de la aplicación tópica]
espuma Gillette	6305051852	5,09	41,47	1,26	4,13	0,96	49,90	la espuma persiste
afeitado rápido	14456	5,19	41,77	1,27	4,32	0,87	46,67	la espuma persiste
espuma hidroetanólica	D4G043-2	3,83	34,74	0,55	2,72	1,11	21,37	la espuma se deshace fácilmente por esfuerzo cortante
espuma en emulsión	D6H109-2	1,32	9,73	0,23	0,74	0,58	1,26	la espuma se deshace fácilmente por esfuerzo cortante

5 Los datos de la Tabla 1 y la Figura 1 demuestran las diferencias entre espuma persistente y espuma que se deshace fácilmente por esfuerzo cortante. En particular, es interesante señalar que las espumas que se deshacen fácilmente por esfuerzo cortante tienen una viscosidad media relativamente baja comparada con (i) las viscosidades iniciales y finales y (ii) la viscosidad media de espumas persistentes. Este aspecto es consistente con la comprensión de la disrupción de la estructura de la espuma y de la reducida cohesión de la espuma que se deshace fácilmente por esfuerzo cortante. Por tanto, al considerar el FSV de muestras de espuma persistente, se observa que una espuma que se deshaga fácilmente por esfuerzo cortante debe tener un FSV inferior a aproximadamente 45 a 50.

10 **Ejemplo 2**

Tabla 2 - ACIDO OLEICO + TRIETANOLAMINA con 10 a 60% de neutralización

Lote nº	645-07-01	645-07-02	645-07-03	645-07-04	645-07-05	645-07-06
BASE DE AEROSOL						
Ingrediente	Función	% peso/peso				
Acido oleico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	14,12	14,12	14,12	14,12	14,12
Trietanolamina	Base, agente neutralizante	0,746	2,238	2,984	3,73	4,476
Agua purificada	Disolvente, diluyente	85,134	83,642	82,896	82,15	81,404
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
% de neutralización		10	30	40	50	60
BASE DE AEROSOL + PROPULSOR						
		% peso/peso				
BASE DE AEROSOL		90	90	90	90	90
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	10	10	10	10	10
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Método de preparación:

1. Añádase ácido oleico al recipiente mezclador principal.
2. Añádase trietanolamina al recipiente mezclador principal y comiencese a agitar.
- 5 3. Caliéntese el contenido del recipiente mezclador principal hasta aproximadamente 50°C mientras se agita.
4. En un recipiente separado añádase agua purificada y comiencese a calentar hasta aproximadamente 50°C.
5. Mientras se agita el contenido del recipiente mezclador principal (a ~ 50°C), añádase lentamente el agua purificada (también a ~ 50°C).
6. Continúese mezclando el contenido del recipiente mezclador principal hasta que el contenido sea uniforme.
- 10 7. Enfríese el contenido del recipiente mezclador principal hasta la temperatura ambiente mientras se agita.
8. Añádase la base de aerosol a un recipiente para aerosol.
9. Fíjese una válvula en el recipiente para aerosol.
10. Añádase propulsor al recipiente para aerosol.
- 15 11. Agítese el recipiente para aerosol y dispéñese la espuma.

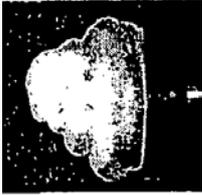
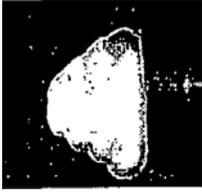
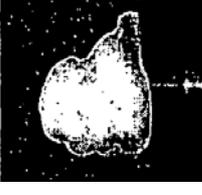
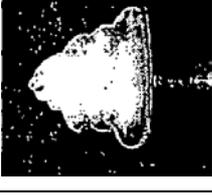
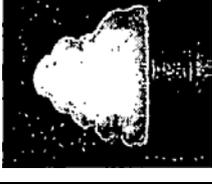
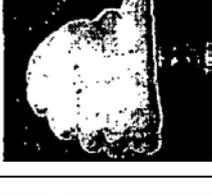
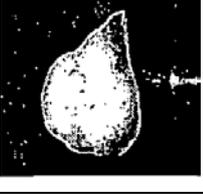
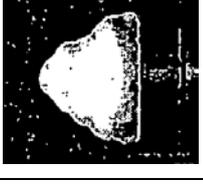
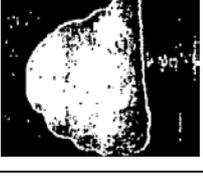
Tabla 3 - ESTABILIDAD, ASPECTO Y ESTABILIDAD ESTÁTICA DE LA ESPUMA (a temperatura ambiente ~ 20°C)						
Lote nº	645-07-01	645-07-02	645-07-03	645-07-04	645-07-05	645-07-06
Aspecto de la espuma (inicial)						
Aspecto de la espuma (después de 1 minuto)						
% de neutralización	10	20	30	40	50	60

Tabla 4 - ESTABILIDAD DE LA ESPUMA - CARACTERIZACION REOLOGICA (a 20°C)

Lote nº	% de neutralización	Viscosidad inicial [Pas]	Viscosidad media [Pas]	Viscosidad final [Pas]	Límite de deformación [Pa]	Cambio de viscosidad [Pas]	Valor de estabilidad de espuma (FSV)
645-07-01	10	0,262	0,077	0,000	1,609	0,262	0,036
645-07-02	20	0,404	0,107	0,000	2,774	0,404	0,130
645-07-03	30	4,944	0,704	3,139	52,046	1,805	12,348
645-07-04	40	7,656	0,000	0,000	89,956	7,656	0,000
645-07-05	50	7,339	0,407	0,844	66,053	6,495	165,405
645-07-06	60	7,803	1,023	1,982	71,479	5,821	362,881

CONCLUSIONES

- 5
1. Se dispensa espuma desde cada muestra de espuma de ácido graso parcialmente neutralizado.
 2. La estabilidad estática de las espumas mejora a medida que aumenta la neutralización del ácido graso.
 3. Las espumas que han sido parcialmente neutralizadas hasta 50% o más persisten, mientras que las espumas que han sido neutralizadas por debajo de 50% se deshacen fácilmente por esfuerzo cortante.

10

Ejemplo 3

Tabla 5 - ACIDO OLEICO + IMIQUIMOD + TRIETANOLAMINA

Lote nº	651-04-02	651-04-03	651-04-04	651-04-05	651-04-06	651-04-07
BASE DE AEROSOL						
Ingrediente	Función	% peso/peso				
Acido oleico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Imiquimod	Ingrediente activo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Trietanolamina	Base, agente neutralizante	0,50	1,50	2,00	2,50	3,00
Agua purificada	Disolvente, diluyente	64,50	63,50	63,00	62,50	62,00
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
% de neutralización		22,7	29,1	32,2	35,4	38,5
BASE DE AEROSOL + PROPULSOR						
		% peso/peso				
BASE DE AEROSOL		90	90	90	90	90
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	10	10	10	10	10
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Método de preparación:

1. Añádase ácido oleico al recipiente mezclador principal.
2. Añádase imiquimod al recipiente mezclador principal.
- 5 3. Añádase trietanolamina al recipiente mezclador principal y comiéndose a agitar.
4. Caliéntese el contenido del recipiente mezclador principal hasta aproximadamente 75°C mientras se agita.
5. En un recipiente separado añádase agua purificada y comiéndose a calentar hasta aproximadamente 75°C.
6. Mientras se agita el contenido del recipiente mezclador principal (a ~ 75°C), añádase lentamente el agua purificada (también a ~ 75°C).
- 10 7. Continúese mezclando el contenido del recipiente mezclador principal hasta que el contenido sea uniforme.
8. Enfríese el contenido del recipiente mezclador principal hasta la temperatura ambiente mientras se agita.
9. Añádase la base de aerosol a un recipiente para aerosol.
10. Fijese una válvula en el recipiente para aerosol.
11. Añádase propulsor al recipiente para aerosol.
- 15 12. Agítese el recipiente para aerosol y dispéñese la espuma.

Tabla 6 - ESTABILIDAD, ASPECTO Y ESTABILIDAD ESTÁTICA DE LA ESPUMA (a temperatura ambiente ~ 20°C)

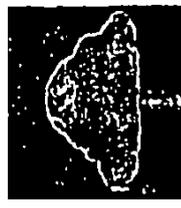
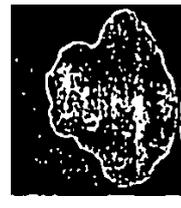
Lote nº	651-04-02	651-04-03	651-04-04	651-04-05	651-04-06	651-04-07
Aspecto de la espuma (inicial)						
Aspecto de la espuma (después de 1 minuto)						
% de neutralización	22,7	25,9	29,1	32,2	35,4	38,5

Tabla 7 - ESTABILIDAD DE LA ESPUMA - CARACTERIZACION REOLOGICA (a 20°C)

Lote nº	% de neutralización	Viscosidad inicial [Pas]	Viscosidad media [Pas]	Viscosidad final [Pas]	Límite de deformación [Pa]	Cambio de viscosidad [Pas]	Valor de estabilidad de espuma (FSV)
651-04-02	22,7	0,714	0,253	0,476	2,843	0,238	0,188
651-04-03	25,9	3,811	0,059	0,207	42,445	3,604	8,339
651-04-04	29,1	2,821	0,483	1,278	23,071	1,543	17,943
651-04-05	32,2	2,954	0,462	1,224	29,802	1,730	24,819
651-04-06	35,4	5,157	0,759	3,565	46,208	1,592	55,427
651-04-07	38,5	8,746	0,370	3,497	91,865	5,249	169,082

CONCLUSIONES

- 5 1. La adición de un ingrediente activo (por ejemplo imiquimod) al disolvente de ácido graso no inhibe la producción de espuma desde la espuma de ácido graso parcialmente neutralizado.
2. La estabilidad estática de la espuma de ácido graso parcialmente neutralizado que contiene un ingrediente activo (por ejemplo imiquimod) mejora a medida que aumenta la neutralización del ácido graso.
3. El ingrediente activo (por ejemplo imiquimod) puede contribuir a la neutralización del disolvente de ácido graso.
- 10 4. Las espumas de ácido graso parcialmente neutralizado que contienen un ingrediente activo (por ejemplo imiquimod) pueden persistir cuando han sido neutralizadas más allá de aproximadamente 35%, mientras que las neutralizadas por debajo de aproximadamente 35% se deshacen fácilmente por esfuerzo cortante.

15 Ejemplo 4**Tabla 8 - ACIDO ISOESTEARICO + TRIETANOLAMINA con 30 a 40% de neutralización**

Lote nº		651-08-04	651-08-05	651-08-06
Ingrediente	Función	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso
Acido isoesteárico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	15,00	15,00	15,00
Trietanolamina	Base, agente neutralizante	2,35	2,75	3,15
Agua purificada	Disolvente, diluyente	72,65	72,25	71,85
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	10,0	10,00	10,00
TOTAL		100,00	100,00	100,00
% de neutralización		30	35	40

Método de preparación:

- 20 1. Añádase ácido isoesteárico al recipiente mezclador principal.
2. Añádase trietanolamina al recipiente mezclador principal y comiencese a agitar.
3. Caliéntese el contenido del recipiente mezclador principal hasta aproximadamente 50°C mientras se agita.
- 25 4. En un recipiente separado añádase agua purificada y comiencese a calentar hasta aproximadamente 50°C.
5. Mientras se agita el contenido del recipiente mezclador principal (a ~ 50°C), añádase lentamente el agua purificada (también a ~ 50°C).
6. Continúese mezclando el contenido del recipiente mezclador principal hasta que el contenido sea uniforme.
7. Enfríese el contenido del recipiente mezclador principal hasta la temperatura ambiente mientras se agita.
8. Añádase la base de aerosol a un recipiente para aerosol.
- 30 9. Fíjese una válvula en el recipiente para aerosol.
10. Añádase propulsor al recipiente para aerosol.
11. Agítese el recipiente para aerosol y dispéñese la espuma.

Tabla 9 - ESTABILIDAD DE LA ESPUMA - CARACTERIZACION REOLOGICA (a 20°C)

Lote nº	% de neutralización	Viscosidad inicial [Pas]	Viscosidad media [Pas]	Viscosidad final [Pas]	Límite de deformación [Pa]	Cambio de viscosidad [Pas]	Valor de estabilidad de espuma (FSV)
651-08-04	30	2.434	0.672	2.200	19.999	0.234	4.433
651-08-05	35	6.095	0.016	0.066	76.179	6.029	7.300
651-08-06	40	8.955	0.726	0.550	84.674	8.405	510.542

5 OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES

1. Se dispensa espuma desde cada muestra de espuma de ácido graso parcialmente neutralizado.
2. La estabilidad estática de las espumas mejora a medida que aumenta la neutralización del ácido graso.
3. Las espumas que han sido parcialmente neutralizadas hasta 40% o más persisten, mientras que las espumas que han sido neutralizadas por debajo de 40% se deshacen fácilmente por esfuerzo cortante.

Ejemplo 5

Tabla 10 - ACIDO LINOLEICO + TRIETANOLAMINA con 30 a 40% de neutralización

Lote nº	651-10-01	651-10-02	651-10-03	651-10-04	651-10-05	651-10-06
BASE DE AEROSOL + PROPULSOR						
Ingrediente	Función	% peso/peso				
Acido linoleico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	30,00	30,00	15,00	15,00	15,00
Trietanolamina	Base, agente neutralizante	4,80	6,40	2,40	2,80	3,20
Agua purificada	Disolvente, diluyente	55,20	53,60	72,60	72,20	71,80
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
% de neutralización		30	40	30	35	40

Método de preparación:

1. Añádase ácido linoleico al recipiente mezclador principal.
2. Añádase trietanolamina al recipiente mezclador principal y comiencese a agitar.
3. Calientese el contenido del recipiente mezclador principal hasta aproximadamente 50°C mientras se agita.
4. En un recipiente separado añádase agua purificada y comiencese a calentar hasta aproximadamente 50°C.
5. Mientras se agita el contenido del recipiente mezclador principal (a ~ 50°C), añádase lentamente el agua purificada (también a ~ 50°C).
6. Continúese mezclando el contenido del recipiente mezclador principal hasta que el contenido sea uniforme.
7. Enfríese el contenido del recipiente mezclador principal hasta la temperatura ambiente mientras se agita.
8. Añádase la base de aerosol a un recipiente para aerosol.
9. Fíjese una válvula en el recipiente para aerosol.
10. Añádase propulsor al recipiente para aerosol.
11. Agítese el recipiente para aerosol y dispéñese la espuma.

OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES

1. Se dispensa espuma desde cada muestra de espuma de ácido graso parcialmente neutralizado.
2. La estabilidad estática de las espumas mejora a medida que aumenta la neutralización del ácido graso.
3. Las espumas que han sido parcialmente neutralizadas hasta 40% o más persisten, mientras que las espumas que han sido neutralizadas por debajo de 40% se deshacen fácilmente por esfuerzo cortante.

Ejemplo 6

Tabla 11 - ACIDO CAPRICO + TRIETANOLAMINA con 30 a 40% de neutralización

Lote nº		651-11-01	651-11-04	651-11-06
Ingrediente	Función	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso
Acido cáprico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	30,00	15,00	15,00
Trietanolamina	Base, agente neutralizante	7,80	3,90	5,70
Agua purificada	Disolvente, diluyente	52,20	71,10	69,30
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	10,00	10,0	10,00
TOTAL		100,00	100,00	100,00
% de neutralización		30	30	40

Método de preparación:

1. Añádase ácido cáprico al recipiente mezclador principal.
2. Añádase trietanolamina al recipiente mezclador principal y comiencese a agitar.
3. Calientese el contenido del recipiente mezclador principal hasta aproximadamente 50°C mientras se agita.
4. En un recipiente separado añádase agua purificada y comiencese a calentar hasta aproximadamente 50°C.
5. Mientras se agita el contenido del recipiente mezclador principal (a ~ 50°C), añádase lentamente el agua purificada (también a ~ 50°C).
6. Continúese mezclando el contenido del recipiente mezclador principal hasta que el contenido sea uniforme.
7. Enfríese el contenido del recipiente mezclador principal hasta la temperatura ambiente mientras se agita.
8. Añádase la base de aerosol a un recipiente para aerosol.
9. Fíjese una válvula en el recipiente para aerosol.
10. Añádase propulsor al recipiente para aerosol.
11. Agítese el recipiente para aerosol y dispéñese la espuma.

Tabla 12 - ESTABILIDAD DE LA ESPUMA - CARACTERIZACION REOLOGICA (a 20°C)

Lote nº	% de neutralización	Viscosidad inicial [Pas]	Viscosidad media [Pas]	Viscosidad final [Pas]	Límite de deformación [Pa]	Cambio de viscosidad [Pas]	Valor de estabilidad de espuma (FSV)
651-11-01	30	5.777	0,000	0.285	61.136	5.492	0.000
651-11-04	30	5.111	0.041	0.236	59.359	4.875	11.734
651-11-06	40	5.166	0.431	2.016	53.385	3.151	72.079

OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES

1. Se dispensa espuma desde cada muestra de espuma de ácido graso parcialmente neutralizado.
2. La estabilidad estática de las espumas mejora a medida que aumenta la neutralización del ácido graso.
3. Las espumas que han sido parcialmente neutralizadas hasta 40% o más persisten, mientras que las espumas que han sido neutralizadas por debajo de 40% se deshacen fácilmente por esfuerzo cortante.

Ejemplo 7

Tabla 13 - NEUTRALIZACION DE ACIDO GRASO SOLO CON INGREDIENTE ACTIVO - MINOXIDILO E IMIQUIMOD (SIN TRIETANOLAMINA)

Lote nº		645-10-01	645-03-06	651-02-01	651-02-02	651-02-03	651-02-04
BASE DE AEROSOL + PROPULSOR							
Ingrediente	Función	% peso/peso					
Acido oleico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	30,00	25,00	0	0	0	0
Acido linoleico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	0	0	30,00	30,00	30,00	30,00
Acido esteárico	Acido graso sólido	0	0	3,00	4,00	5,00	6,00
Miristato de isopropilo	Disolvente orgánico, emoliente	0	5,00	0	0	0	0
Petrolato	Agente oclusivo, emoliente	0	3,00	0	0	0	0
Alcohol cetílico	Agente elevador de la viscosidad, no acuoso, emoliente	0	5,00	0	0	0	0
Minoxidilo	Ingrediente activo, agente neutralizante	5,00	0	0	0	0	0
Imiquimod	Ingrediente activo, agente neutralizante	0	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Alcohol bencílico	Conservante	4,00	2,00	0	0	0	0
Agua purificada	Disolvente, diluyente	51,00	45,00	52,00	51,00	50,00	49,00
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
% de neutralización (de todos los ácidos grasos)		22,5	23,5	17,8	17,3	16,8	16,3

Método de preparación:

1. Añádase el ácido o ácidos grasos al recipiente mezclador principal.
2. Añádase el emoliente o los emolientes al recipiente mezclador principal.
- 5 3. Caliéntese el contenido del recipiente mezclador principal hasta aproximadamente 75°C mientras se agita.
4. Añádase el ingrediente activo al recipiente mezclador principal y continúese agitando el contenido a 75°C.
5. En un recipiente separado añádase agua purificada y comiencese a calentar hasta aproximadamente 75°C.
6. Mientras se agita el contenido del recipiente mezclador principal (a ~ 75°C), añádase lentamente el agua purificada (también a ~ 75°C).
- 10 7. Añádase el conservante o los conservantes al recipiente mezclador principal y continúese agitando.
8. Continúese mezclando el contenido del recipiente mezclador principal hasta que el contenido sea uniforme.
9. Enfríese el contenido del recipiente mezclador principal hasta la temperatura ambiente mientras se agita.
10. Añádase la base de aerosol a un recipiente para aerosol.
11. Fíjese una válvula en el recipiente para aerosol.
- 15 12. Añádase propulsor al recipiente para aerosol.
13. Agítese el recipiente para aerosol y dispéñese la espuma.

ESTABILIDAD DE LA ESPUMA - CARACTERIZACION REOLOGICA (a 20°C)

20

Lote nº	% de neutralización	Viscosidad inicial [Pas]	Viscosidad media [Pas]	Viscosidad final [Pas]	Límite de deformación [Pa]	Cambio de viscosidad [Pas]	Valor de estabilidad de espuma (FSV)
645-10-01	22,5	0,458	0,052	0	3,374	0,458	0,080
645-03-06	23,5	1,007	0,064	0,000	10,373	1,007	0,654
651-02-01	17,8	0,889	0,211	0,244	6,882	0,645	0,955
651-02-02	17,3	1,055	0,294	0,803	8,597	0,253	0,612
651-02-03	16,8	3,231	0,673	2,981	28,798	0,250	4,537
651-02-04	16,3	10,808	1,721	7,456	99,275	3,352	571,456

OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES

25

30

1. En aquellos casos en los que el ingrediente activo constituye el único agente neutralizante (es decir, actúa como base), se dispuso espuma desde cada muestra de espuma de ácido graso parcialmente neutralizado.
2. El valor de estabilidad de espuma (FSV) aumenta a medida que aumenta la proporción de materiales lipófilos sólidos (por ejemplo alcohol cetílico, ácido esteárico, etc.).
3. Cuando la proporción de material o materiales lipófilos sólidos (por ejemplo, alcohol cetílico, ácido esteárico, etc.) añadidos al disolvente de ácido graso líquido supera aproximadamente una quinta parte de la cantidad total de ácido graso líquido, la espuma persiste, mientras que cuando ésta está por debajo de aproximadamente una quinta parte, la espuma se deshace fácilmente por esfuerzo cortante.

Ejemplo 8

NEUTRALIZACION DE ACIDO GRASO SOLO CON INGREDIENTE ACTIVO (LIDOCAINA Y METRONIDAZOL)

5

Lote nº		651-13-01	651-13-02	651-13-03	651-14-04	651-18-04	651-18-06
BASE DE AEROSOL							
Ingrediente	Función	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso
Acido oleico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	30,00	30,00	30,00	27,77	5,56	5,56
Acido esteárico	Acido graso sólido	0	0	0	5,56	0	5,56
Glicéridos de caprílico/cáprico	Disolvente orgánico, emoliente	0	0	0	11,11	0	22,22
Lidocaína	Ingrediente activo, agente neutralizante	5,00	5,00	5,00	5,56	0	0
Metronidazol	Ingrediente activo, agente neutralizante	0	0	0	0	1,11	1,11
Glicerina	Humectante	0	0	0	0	22,22	0
Agua purificada	Disolvente, diluyente	65,00	65,00	65,00	50,00	71,11	65,55
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
BASE DE AEROSOL + PROPULSOR							
		% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso
BASE DE AEROSOL		95	90	80	90	90	90
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	5	10	20	10	10	10
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
% de neutralización (de todos los ácidos grasos)		20,1	20,1	20,1	32,9	20,1	16,5

OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES

- 10 1. Cuando el ingrediente activo constituye el único agente neutralizante (es decir, actúa como base), se dispensó espuma desde cada muestra de espuma de ácido graso parcialmente neutralizado.
2. El valor de estabilidad de espuma (FSV) aumenta a medida que aumenta la proporción de materiales lipófilos sólidos (por ejemplo ácido esteárico, etc.).

15 El siguiente ejemplo se ofrece para ilustrar adicionalmente la materia objeto de la presente invención.

Ejemplo 9

ESPUMAS DE ACIDO GRASO PARCIALMENTE NEUTRALIZADO

5

		Espuma con 40% de urea	Espuma con 1% de ketoconazol	Espuma con 0,05% de propionato de clobetasol	Espuma con 0,1% de adapaleno	Espuma con 2,5% de imiquimod + 0,025% de betametasona
BASE DE AEROSOL						
Ingrediente	Función	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso
Acido oleico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	14,12	0	0	0	30,00
Acido isoesteárico	Disolvente orgánico, ácido graso líquido	0	25,00	25,00	10,00	0
Aceite mineral	Disolvente orgánico, emoliente	0	0	0	15,00	0
Imiquimod	Ingrediente activo, agente neutralizante	0	0	0	0	2,50
Ketoconazol	Ingrediente activo, agente neutralizante	0	1,00	0	0	0
Trietanolamina	Base, agente neutralizante	2,24	5,00	1,00	1,00	2,50
Agua purificada	Disolvente, diluyente	43,64	69,00	53,95	74,00	64,968
Urea	Humectante, agente queratolítico	40,00	0	0	0	0
Propilenglicol	Disolvente orgánico, humectante	0	0	20,00	0	0
Propionato de clobetasol	Ingrediente activo	0	0	0,05	0	0
Dipropionato de betametasona	Ingrediente activo	0	0	0	0	0,0322
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
BASE DE AEROSOL + PROPULSOR						
		% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso	% peso/peso
BASE DE AEROSOL		90	90	90	90	90
Propulsor de hidrocarburo AP70	Propulsor	10	10	10	10	10
TOTAL		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
% de neutralización		17,0	36,5	7,6	19,1	25,8

REIVINDICACIONES

1. Una composición espumable, en donde dicha composición espumable comprende:
 5 un agente farmacéuticamente activo,
 agua,
 un disolvente orgánico, y
 un propulsor de aerosol,
 en donde dicho disolvente orgánico es un ácido graso C₄-C₂₄ que está parcialmente neutralizado entre 0,01% y
 10 40% con una base,
 y en donde dicha composición espumable está contenida en un recipiente a presión y produce una espuma
 cuando es liberada desde el recipiente a presión.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde dicho agente farmacéuticamente activo está seleccionado del
 15 grupo consistente en compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria, retinoides, análogos de vitamina D,
 corticosteroides, antihistamínicos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes antimaláricos, antivíricos,
 agentes citotóxicos, psoralenos, minoxidilo, anti-andrógenos, agentes antipruríticos, agentes queratolíticos, breas,
 ditranol, antisépticos, protectores solares, anestésicos y analgésicos, y agentes acondicionadores y nutritivos
 cutáneos.
- 20 3. La composición según la reivindicación 2, en donde dicho agente farmacéuticamente activo es un compuesto
 modificador de la respuesta inmunitaria.
4. La composición según la reivindicación 3, en donde dicho compuesto modificador de la respuesta inmunitaria es
 25 imiquimod.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho ácido graso es un ácido graso
 C₈-C₁₈.
- 30 6. La composición según la reivindicación 5, en donde dicho ácido graso es un ácido graso C₁₈.
7. La composición según la reivindicación 6, en donde dicho ácido graso C₁₈ es un miembro seleccionado del grupo
 consistente en ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico,
 ácido gamma-linolénico y ácido eleosteárico.
- 35 8. La composición según la reivindicación 5, en donde dicho ácido graso es ácido cáprico.
9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho disolvente orgánico está
 presente en una cantidad de 10% a 50% en peso, basada en el peso total de dicha composición espumable.
- 40 10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho ácido graso está
 neutralizado en un 20% a 40%, con una base
11. La composición según la reivindicación 10, en donde dicha base es una amina, óxido metálico, hidróxido
 45 metálico, o el agente farmacéuticamente activo, o una mezcla de los mismos.
12. La composición según la reivindicación 11, en donde dicha base es trietanolamina.
13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha agua está presente en una
 50 cantidad de hasta 90% en peso, preferiblemente 45% a 90% en peso, basada en el peso total de dicha composición
 espumable.
14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el propulsor de aerosol está
 55 seleccionado del grupo consistente en un hidrocarburo, un clorofluorocarburo, dimetiléter, un hidrofurocarburo, y
 mezclas de los mismos.
15. La composición según la reivindicación 14, en donde dicha composición espumable es una espuma cuando se
 deja salir desde dicho recipiente a presión y se deshace fácilmente por esfuerzo cortante.
- 60 16. La composición según la reivindicación 4, que comprende:
 imiquimod en una cantidad de 0,001% a 10% en peso; un ácido graso C₁₈ en cantidad de dicho disolvente
 orgánico en una cantidad de 10% a 50% en peso; una base en una cantidad de 0,01% a 30% en peso; y agua
 en una cantidad de 45% a 90% en peso.

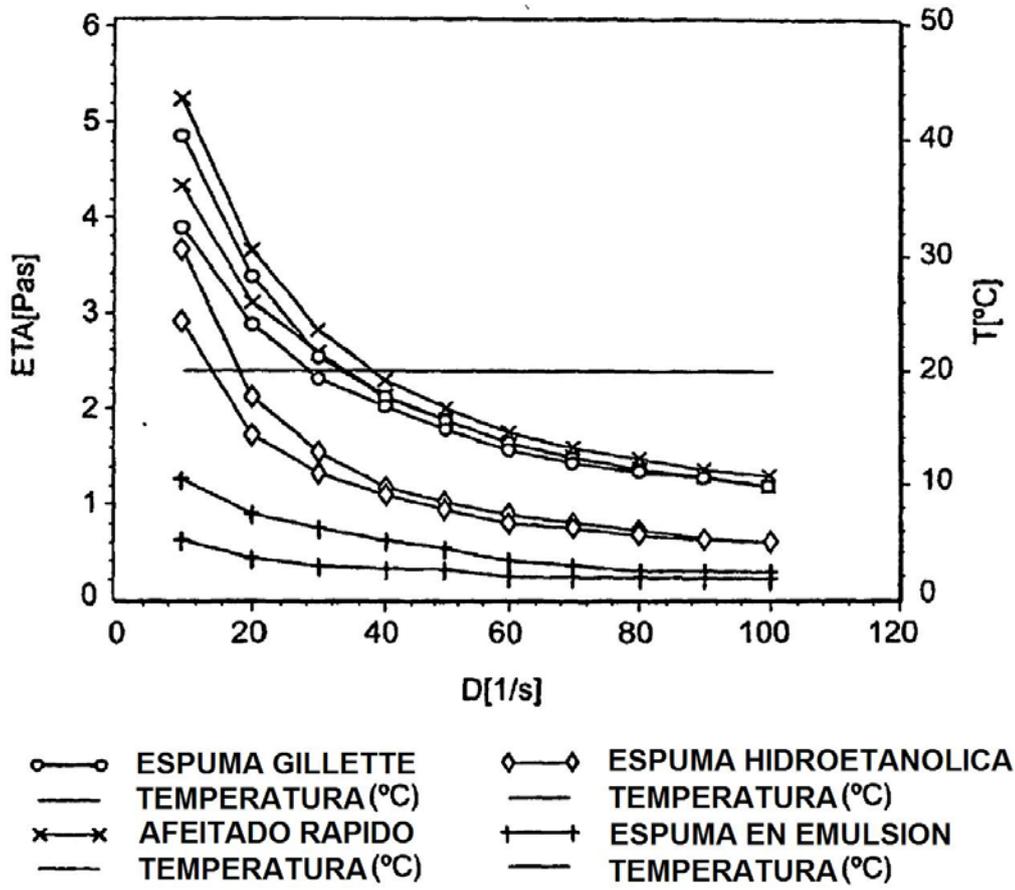


FIG. 1