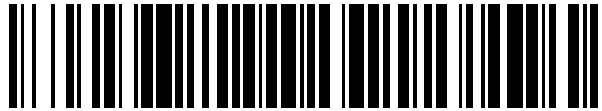


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 426**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2004 E 04743636 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1656121**

54 Título: **Espumas bilíquidas, dispersiones estables de las mismas y un proceso de fabricación correspondiente**

30 Prioridad:

**30.07.2003 GB 0317868**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**01.04.2013**

73 Titular/es:

**DRUG DELIVERY SOLUTIONS LIMITED (100.0%)  
SUITE 13, THE LEATHERHEAD ENTERPRISE  
CENTRE RANDALLS ROAD  
LEATHERHEAD, SURREY KT22 7RY, GB**

72 Inventor/es:

**DIAS, MONICA;  
GUFFOGG, PHILIP;  
WHEELER, DEREK y  
WHITBREAD-JORDAN, MARK**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 399 426 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

Espumas bilíquidas, dispersiones estables de las mismas y un proceso de fabricación correspondiente

- 5 La presente invención se refiere a espumas bilíquidas con un alto contenido de alcohol y a productos que se formulan a partir de las mismas.

10 Las espumas bilíquidas se conocen en la técnica, en las que pequeñas gotas del líquido no polar, tal como un aceite, se encapsulan en una película estabilizada por tensioactivo de un líquido unido por hidrocarburo, tal como agua, y separadas entre sí por una película fina del líquido unido por hidrógeno. El líquido unido por agua u otro hidrógeno forma entonces la fase continua en las composiciones de espuma bilíquida.

15 El documento US-A-4486333 de Sebba desvela un método para la preparación de composiciones de espuma bilíquida que puede comprender el líquido no polar en una cantidad total de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 98% en volumen, constituyendo el líquido unido a hidrógeno el resto. El líquido polar puede comprender un derivado de petróleo, parafina o un hidrocarburo halogenado líquido. La composición de espuma bilíquida preparada que comprende un 96% en volumen de metanol y un 4% en volumen de agua tenía una estabilidad limitada de solo varios días.

20 Las espumas bilíquidas se desvelan en las siguientes referencias bibliográficas de Sebba:

"Biliquid Foams", J. Colloid and Interface Science, 40 (1972) 468-474; y "The Behaviour of Minute Oil Droplets Encapsulated in a Water Film", Colloid Polymer Sciences, 257 (1979) 392-396.

25 El documento WO 97/32559 desvela una dispersión estable que comprende una espuma bilíquida basada en aceite y un gel acuoso que es adecuado para su uso en la industria cosmética, farmacéutica y otras. Esta memoria descriptiva de patente no describe el uso de altos niveles de alcoholes en las composiciones.

30 El documento US 6.165.479 desvela una dispersión estable que comprende una espuma bilíquida basada en aceite y un gel acuoso. La espuma bilíquida basada en aceite constituye del 1 al 80% en peso de la dispersión, un gel acuoso y un tensioactivo.

35 El documento WO 0162214 desvela un sistema cosmético o farmacéutico que comprende una espuma bilíquida que contiene aceite dispersada en una fase acuosa que contiene sal. La fase acuosa se gelifica mediante un ácido sulfónico polimérico.

40 El documento EP 0487 735 desvela un cosmético capilar emulsionado que comprende un caucho de dimetilsilicona, un aceite de dimetilsilicona, uno o más alcoholes polihídricos y uno o más tensioactivos no iónicos.

El documento WO 2003/064024 desvela un método de producción de espumas bilíquidas. Las espumas bilíquidas comprenden una fase no polar, una fase polar y un tensioactivo.

45 El documento WO 2004/002436 desvela un polvo discreto que comprende partículas en las que la espuma bilíquida ha quedado atrapada dentro de una matriz de material polimérico.

50 La Patente de Estados Unidos N° 4999198 desvela una espuma bilíquida (o poliaphron) que tiene una fase acuosa continua y una fase dispersa en la que un fármaco es transportado en la fase dispersa. Esta patente no desvela el uso de alcohol en la fase acuosa.

55 Hay una necesidad de generar productos acuosos que tengan altos niveles de alcohol, en particular en el mercado de la cosmética y la higiene personal. Sin embargo, esta no es abordada por la ciencia de las emulsiones convencionales debido a la inestabilidad de las emulsiones que contienen altos niveles de alcohol en la fase acuosa. Hay también una necesidad de generar productos tópicos basados en aceite con un alto nivel de alcohol, que aumenten la permeabilidad de la piel, pero que estos productos no sufran la desventaja de la sequedad de la piel resultante.

60 Se ha descubierto ahora que pueden incorporarse altos niveles de alcohol en las espumas bilíquidas formulando las composiciones usando tensioactivos seleccionados particulares. Se ha descubierto también que estas espumas bilíquidas pueden formularse con agentes de estructuración, tales como geles acuosos, para dar composiciones con una reología deseada.

65 Por consiguiente, la presente invención proporciona una espuma bilíquida que comprende o que consiste en del 10% al 98% en peso de un líquido no polar distinto de un combustible y del 2 al 88%, preferentemente del 2 al 87% en peso, de un líquido polar de fase continua que comprende un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un polietilenglicol líquido, etilenglicol o propilenglicol, o mezclas de los mismos, en una cantidad de al menos el 65% en peso respecto al peso de la fase

continua, en el que la espuma bilíquida se estabiliza con una cantidad del 0,05% al 2% en peso, preferentemente del 0,5% al 2% en peso, basado en la formulación total de un tensioactivo que se selecciona entre aductos de aceite de ricino/poli (alquilenglicol) que contienen de 20 a 50 grupos alcoxi, aductos de ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> o aceite de ricino hidrogenado/poli (alquilenglicol) que contienen de 20 a 60 grupos alcoxi, o mezclas de los mismos.

5 El líquido polar es preferentemente acuoso y comprende del 65% al 99% en peso del alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polietilenglicol líquido, etilenglicol o propilenglicol o mezclas de los mismos. El alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> preferido para su uso en la invención es etanol.

10 El polietilenglicol líquido es un polietilenglicol que es líquido a temperatura ambiente (22 °C). Por ejemplo, puede contener de 1 a 12 unidades óxido de etileno o, por ejemplo, puede tener un peso molecular de hasta 600.

15 Las clases particulares de tensioactivo usadas en la presente invención se han seleccionado para su uso debido a su capacidad para ayudar en la preparación de composiciones de espuma bilíquida y porque confieren una buena estabilidad sobre la mayoría de las composiciones de espuma bilíquida de la presente invención preparadas usando las mismas. Los aductos de aceite de ricino/poli (alquilenglicol) generalmente confieren una estabilidad de hasta 45 días, mientras que los aductos de aceite de ricino hidrogenado/poli (alquilenglicol) generalmente confieren una buena estabilidad a largo plazo de 30 a 90 días.

20 Las clases preferidas de tensioactivos para su uso en la presente invención son aductos de aceite de ricino hidrogenado/polietilenglicol que contienen de 25 a 60 grupos etoxi, más preferentemente de 40 a 60 grupos etoxi o aductos de aceite de ricino/polietilenglicol que contienen de 25 a 45 grupos etoxi.

25 El ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> puede estar saturado o insaturado. Se prefieren los ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>, especialmente ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico.

30 Los expertos en la materia entenderán que la elección de tensioactivo dependerá también del líquido no polar particular y el líquido polar particular, y de la cantidad de los mismos que se usa en la preparación de las espumas bilíquidas.

El tensioactivo que se usa en la presente invención puede usarse en combinación con un co-tensioactivo apropiado. Los ejemplos de co-tensioactivos que pueden usarse son oleil éteres de polioxietileno y aducto de aceite de ricino hidrogenado/polietilenglicol (25).

35 La cantidad preferida de tensioactivo para su uso en la presente invención es de aproximadamente el 1% en peso basado en la formulación total.

40 Las composiciones de espuma bilíquida de la presente invención pueden contener también otros aditivos tales como conservantes (por ejemplo, para prevenir el deterioro microbiológico). Estos aditivos pueden incluirse en la fase líquida no polar o continua.

Se entenderá que la inclusión de estos aditivos será a los niveles y con el tipo de materiales que se ha descubierto que es eficaz y útil. Es necesario tener cuidado en la elección y cantidad de estos aditivos para evitar el compromiso con otras ventajas del rendimiento de la presente invención.

45 Los métodos para producir espumas bilíquidas se describen en el documento US-A-4486333, que implican la formación preliminar de una espuma gaseosa para proporcionar un área superficial suficientemente grande sobre la cual la espuma bilíquida puede formarse posteriormente. Se ha descubierto que la formación previa de espuma gaseosa no se requiere para fabricar una espuma bilíquida estable, con la condición de que se proporcione un mecanismo de agitación adecuado en el recipiente de fabricación. Un aspecto importante de la presente invención es la capacidad de fabricar espumas bilíquidas sin la formación preliminar de espuma gaseosa mediante el uso de un tanque que incorpora un mecanismo de agitación adecuado.

50 Tal aparato comprende un tanque provisto de un agitador, en el que la paleta agitadora rompe la interfaz entre el líquido y el aire. Se proporciona un dispositivo de suministro a través del cual la fase oleosa (líquido no polar), que compondrá la fase interna de la dispersión, se suministra al tanque. El diseño del dispositivo de suministro es tal que la velocidad de adición del fluido de la fase interna puede controlarse y variarse durante el proceso de producción. Una característica del proceso de producción es que la fase interna (oleosa) se añade a la fase acuosa agitada lentamente al principio hasta que se hayan formado suficientes gotas para constituir un área superficial adicional grande para la formación más rápida de nuevas gotas. En este punto, la velocidad de adición de la fase oleosa puede aumentarse.

El proceso de producción consiste en las siguientes etapas:

65 1. La adición de uno o más tensioactivos elegidos a una u otra o ambas fases (según se haya determinado previamente en el experimento).

2. La carga de la fase acuosa en el fondo de un recipiente de proceso.
3. La incorporación del agitador en el recipiente de manera que agite la superficie de la fase acuosa.
4. El ajuste de la velocidad del agitador a un nivel determinado previamente.
5. La adición lenta de la fase interna mientras se continúa agitando la velocidad prescrita.
6. El acelerado de la velocidad de adición de la fase oleosa una vez que se ha añadido una cantidad prescrita (normalmente entre el 5% y el 10% de la cantidad total a añadir).

La velocidad de agitación y la velocidad de adición de la fase oleosa son variables, dependiendo sus valores del diseño detallado de la planta de fabricación (en particular, la proporción del diámetro del tanque al diámetro del impulsor), las propiedades físico-químicas de la fase oleosa y la naturaleza y concentraciones de los tensioactivos elegidos. Estas pueden predeterminarse todas mediante experimentos de laboratorio o de planta piloto.

Los expertos en la materia entenderán que pueden usarse otros métodos de fabricación, según sea apropiado.

Las espumas bilíquidas de alto contenido de alcohol de la presente invención pueden estabilizarse mediante un gel acuoso y, por consiguiente, la presente invención incluye dentro de su alcance una dispersión estable que tiene un contenido de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un polietilenglicol, etilenglicol o propilenglicol líquido, o mezclas de los mismos, de al menos el 65% en peso, dispersión que comprende del 1 al 80% en peso de una espuma bilíquida y del 20 al 99% en peso de un gel acuoso.

La presente invención proporciona un proceso para preparar una dispersión estable que comprende del 1 al 50% en peso de una espuma bilíquida como se ha definido anteriormente y del 99% al 20% en peso de un gel acuoso, proceso que comprende mezclar juntos la espuma bilíquida y un gel acuoso. Preferentemente, la dispersión tiene un contenido de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polietilenglicol, etilenglicol o propilenglicol líquido, o mezclas de los mismos, de al menos el 65%.

El gel acuoso preferentemente se formará a partir de un polímero coloidal o goma suspendida en agua, a una concentración del 0,05% al 20% en peso, más preferentemente del 0,2 al 1% en peso. Los polímeros o gomas adecuados son, por ejemplo, gomas de alginato o sus sales, goma guar, goma de algarrobbilla, goma de xantano, goma arábiga, gelatina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, bentonitas, silicatos de magnesio y aluminio, "Carbómeros" (sales de polímeros reticulados de ácido acrílico) o polimetacrilatos de glicerilo o sus dispersiones en glicoles, o cualquier mezcla apropiada de cualquiera de estos polímeros y gomas. Los agentes de gelificación preferidos son aquellos que confieren comportamiento plástico a la fase acuosa, es decir, que bajo su influencia, cualquier tensión de cizalla aplicada al producto debe alcanzar un valor de deformación mínimo antes que tenga lugar cualquier flujo de líquido.

Las dispersiones estables de la presente invención pueden usarse para formular composiciones cosméticas o farmacéuticas, por ejemplo composiciones farmacéuticas o cosméticas para aplicación tópica. Los ejemplos de ingredientes activos que pueden incluirse en tales composiciones son aciclovir, beclometasona, peróxido de benzoilo, benzidamina, valerato de betametasona, cafeína, calamina, cetrimida, clortetraciclina, clobetasol, clobetasona, clotrimazol, crotamitona, diclofenaco, salicilato de dietilamina, diflucortolona, ditranol, econazol, eritromicina, flucinolona, flucinonida, flucortolona, fluorouracilo, fluticasona, ácido fusídico, felbinac, quetoprofeno, gentamicina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, ibuprofeno, isotretinoína, ácido láctico, lidocaína/lignocaina, lidocaína y clorhexidina/lignocaina y clorhexidina, macrogol, salicilato de metilo, metronidazol, mexenona, miconazol, nistatina, piroxicam, sulfato de hidroquinolina potásico y peróxido de benzoilo, ácido retinoico y sus derivados, ácido salicílico, fusidato sódico, alquitrán de carbón vegetal, y ácido salicílico, alquitrán de carbón vegetal y cinc, tetraciclina, titanio, tretinoína, triamcinolona, tioconazol, triamcinolona, triclosano, urea, cinc, cinc e ictamol, y mezclas de los mismos.

La concentración de fármaco variará, dependiendo del fármaco usado, de aproximadamente el 0,01% al 10% en peso. De esta manera, las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad segura y eficaz del ingrediente activo.

Las dispersiones estables de la presente invención, por lo tanto, pueden usarse para formular las siguientes composiciones para su uso en la industria farmacéutica o cosmética.

#### Composiciones tópicas

El alcohol que está contenido preferentemente en las espumas bilíquidas usadas en la presente invención potencia la permeación a través de la piel del ingrediente o ingredientes activos. La espuma bilíquida suministra los aceites a la piel y esto ayuda a superar la sequedad de la piel asociada con las composiciones tópicas que contienen alcohol, y restaurar las propiedades de barrera de la piel.

Las aplicaciones tópicas pueden comprender el suministro de fármacos, tales como AINES o composiciones anti-acné, en una preparación en crema o gel, o el suministro de fármacos tales como nicotina, estradiol, nitroglicerina, testosterona, escopolamina, etc. a través de dispositivos de suministro de fármaco transdérmico o en una

preparación en crema o gel. Otra aplicación tópica comprende el suministro de productos cosmocéuticos, tales como cremas anti-celulitis formuladas con un ingrediente activo, tal como cafeína, a la piel. El ingrediente activo tendrá un mejor rendimiento debido al efecto mejorador de la piel del alcohol.

5 Desinfectantes de manos

Los desinfectantes de manos formulados usando las suspensiones estables de la presente invención tienen propiedades bactericidas proporcionadas por los altos niveles de alcohol contenidos en las composiciones. La combinación en el mismo producto de alcohol y aceites evita la sequedad de la piel, que es una desventaja de las composiciones desinfectantes de alto contenido de alcohol existentes.

La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos:

15 Preparación de espuma bilíquida

Un recipiente adecuado se carga con la fase acuosa de la espuma bilíquida. La fase oleosa se añadió a una velocidad constante con agitación, usando un agitador de barrido o una mezcladora orbital. Tras completarse la adición del aceite, la agitación continúa hasta que el tamaño de las gotas de aceite se hizo estable o alcanzó un tamaño deseado.

20 Preparación de dispersión estable

En un recipiente separado los componentes de la fase en gel acuosa se combinaron para producir un gel acuoso. La espuma bilíquida se combinó con el gel acuoso en condiciones de agitación de baja cizalla hasta que se produjo un producto homogéneo.

**Ejemplo 1**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite Mineral	90,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (60)	1,0
Etanol	7,0
Agua	<u>2,0</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol en la fase polar continua = ~78%	
% de Tensioactivo = 1	
Estabilidad - 20 meses	
<hr/>	

30 **Ejemplo 2**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Isostearato de Isopropilo (IPIS)	34,67
Isoeicosano (Permethyl 102a)	43,86
Isotahexacontano (Permethyl 104a)	10,97
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (25)	0,50
Agua	2,60
Etanol	7,00
Polioxietilen(20)Oleil Éter (Oleth20)	<u>0,40</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol en la fase polar continua = ~73%	
% de Tensioactivo = 0,9	
Estabilidad - 20 meses	
<hr/>	

## ES 2 399 426 T3

### Ejemplo 3

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/350cs)	8,06
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/5cs)	32,34
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/20cs)	24,30
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/30.000cs)	24,30
Aducto de Aceite de Ricino/Polioxietilenglicol (25)	0,50
Aducto de Aceite de Ricino/Polioxietilenglicol (15)	0,50
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Agua	2,50
Etanol	<u>7,50</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol en la fase polar continua = 75%	
% de Tensioactivo = 1	
Estabilidad - 24 meses	

### Ejemplo 4

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Octametilciclopentasiloxano y organopolisiloxano (Gransil GCM)	48,6
Dimeticona y organopolisiloxano (Gransil TMG)	22,8
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/50cs)	0,9
Isonoanoato de Cetearilo	9,0
Isopar K	9,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Etanol	7,0
Agua	2,0
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (25)	<u>1,0</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol en la fase polar continua = ~78%	
% de Tensioactivo = 1,0	
Estabilidad - mayor de 5 meses	

### 5 Ejemplo 5

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Isostearato de Isopropilo (IPIS)	18,56
Isoeicosano (Permethyl 102a)	23,76
Isotahexacontano (Permethyl 104a)	5,94
Octametilciclotetrasiloxano y dimeticonol (Dow Corning 1401)	11,14
Decametilciclopentasiloxano (Dow Corning 245)	11,14
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/100cs)	18,56
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (25)	0,5
Aducto de Aceite de Ricino/Polioxietilenglicol (25)	0,5
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Etanol	7,50
Agua	<u>2,50</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol de la fase polar continua = 75%	
% de Tensioactivo = 1,0	
Estabilidad - 24 meses	

**Ejemplo 6**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Isonoanoato de cetearilo	19,230
Isoeicosano (Permethyl 102a)	23,560
Octametilciclotetrasiloxano (Dow Corning 1401)	11,050
Decametilciclopentasiloxano (Dow Corning 245)	11,050
Isooctahexacontano (Permethyl 104a)	5,890
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/100cs)	19,220
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Etanol	7,000
Agua	2,000
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (25)	0,625
Aducto de Aceite de Ricino/Polioxietilenglicol (25)	<u>0,375</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol de la fase polar continua = 78%	
% de Tensioactivo = 1,0	
Estabilidad - mayor de 1 mes	

**Ejemplo 7**

5

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Isostearato de Isopropilo (IPIS)	90,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (60)	1,0
Etanol	7,0
Agua	<u>2,0</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol en la fase polar continua = 78%	
% de Tensioactivo = 1	
Estabilidad - mayor de 20 meses	

**Ejemplo 8**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/350)	8,06
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/5)	32,34
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/20)	24,30
Polidimetilsiloxano de Dimeticona (DOW Corning 200/30000)	24,30
Aducto de Aceite de Ricino/Polioxietilenglicol (60)	1,00
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Etanol	8,00
Agua	<u>2,00</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol de la fase polar continua = 80%	
% de Tensioactivo = 1	
Estabilidad - 20 meses	

**Ejemplo 9**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite Mineral	90,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Croduret 50 Special	1,0
Etanol	7,0
Agua	<u>2,0</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol de la fase polar continua = 77,8%	
% de Tensioactivo = 1	
Estabilidad - > 2 meses	

**Ejemplo 10**

5

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite Mineral	89,1
Ácido oleico	0,9
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Croduret 50 Special	0,2
Etanol	7,0
Agua	<u>2,8</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol de la fase polar continua = 71,4%	
% de Tensioactivo = 0,2	
% de Tensioactivo + ácido oleico = 1,1	
Estabilidad - > 2 meses	

**Ejemplo 11**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite Mineral	90,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Croduret 50 Special	0,2
Etanol	7,0
Agua	<u>2,8</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol de la fase polar continua = 71,4%	
% de Tensioactivo = 0,2	
Estabilidad - > 3 semanas	

10 **Ejemplo 12**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite Mineral	90,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Croduret 50 Special	0,1
Etanol	7,0



## ES 2 399 426 T3

Agua	<u>2,9</u>
	100,0

---

% de Etanol de la fase polar continua = 70,7%

% de Tensioactivo = 0,1

Estabilidad - > 2 semanas

---

### Ejemplo 13

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite Mineral	90,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Croduret 50 Special	0,05
Etanol	7,0
Agua	<u>2,95</u>
	100,0

---

% de Etanol de la fase polar continua = 70,35%

% de Tensioactivo = 0,05

Estabilidad - > 2 semanas

---

### 5 Ejemplo 14

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Tegopren 6814	90,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Croduret 50 Special	0,1
Propilenglicol	8,1
Agua	<u>0,9</u>
	100,0

---

% de Propilenglicol de la fase polar continua = 90%

% de Tensioactivo = 1

Estabilidad - > 6 semanas

---

### Ejemplo 15

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Tegopren 6814	89,1
Ácido oleico	0,9
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Croduret 50 Special	0,2
Propilenglicol	8,8
Agua	<u>1,0</u>
	100,0

---

% de Propilenglicol de la fase polar continua = 89,8%

% de Tensioactivo = 0,2

% de Tensioactivo incluyendo ácido oleico = 1,1

Estabilidad - > 6 semanas

---

**Ejemplo 16**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite mineral	89,1
Ácido oleico	0,9
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Protachem CAH-25	0,2
Etanol	7,0
Agua	<u>2,8</u>
	100,0
<hr/>	
% de Etanol de la fase polar continua = 71,4%	
% de Tensioactivo = 0,2	
% de Tensioactivo incluyendo ácido oleico = 1,1	
Estabilidad - > 5 semanas	

**Ejemplo 17**

5

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite de semilla de soja	89,0
Aducto de aceite de ricino hidrogenado/polioxietilenglicol (40)	1,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Propilenglicol	9,5
Agua	<u>0,5</u>
	100,0
<hr/>	
% de Propilenglicol de la fase polar continua = 95%	
% de Tensioactivo = 1	
Estabilidad - 3 meses	

**Ejemplo 18**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite de semilla de soja	77,27
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Polioxietilenglicol (PEG 6)	20,46
Croduret 50 Especial	2,27
	100,0
<hr/>	
% de PEG 6 de la fase polar continua = 100%	
% de Tensioactivo = 2,27	
Estabilidad - 4 semanas	

**Ejemplo 19**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Waglinol 3/9280	89,0
Aducto de aceite de ricino hidrogenado/polioxietilenglicol (40)	1,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Propilenglicol	9,5
Agua	<u>0,5</u>
	100,0

---

Propilenglicol como % de la fase polar continua = 95%  
 % de Tensioactivo = 1,0  
 Estabilidad - > 3 meses

---

**Ejemplo 20**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Waglinol 3/9280	89,0
Aducto de aceite de ricino/polioxietilenglicol (40)	1,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Propilenglicol	9,5
Agua	<u>0,5</u>
	100,0
<hr/>	
Propilenglicol como % de la fase polar continua = 95%	
% de Tensioactivo = 1,0	
Estabilidad - > 3 meses	

5 **Ejemplo 21**

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite de semilla de soja	89,0
Aducto de aceite de ricino/polioxietilenglicol (35)	1,0
<hr/>	
<u>fase acuosa</u>	
Propilenglicol	9,0
Agua	<u>1,0</u>
	100,0
<hr/>	
Propilenglicol como % de la fase polar continua = 90%	
% de Tensioactivo = 1,0	
Estabilidad ~ > 3 meses	

**Ejemplos 22 a 26**

10 **Formulaciones gelificadas**

Los ejemplos 22 a 26 muestran que hay un amplio intervalo de polímeros que pueden usarse para gelificar las espumas bilíquidas. Estos sistemas de polímero pueden prepararse a diferentes concentraciones de etanol. Por tanto, la concentración de etanol en las formulaciones finales también puede variar. Todos los polímeros se dispersaron en una mezcla agua/etanol usando una mezcladora con rotoestator de alta cizalla (Silverson) y se añadieron neutralizadores según fue apropiado para formar geles de polímero. Las espumas bilíquidas se prepararon como se ha analizado anteriormente. Todos los ingredientes se mezclaron juntos a temperatura ambiente.

20 **Ejemplo 22**

Parte A: Preparación de espuma bilíquida

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Isostearato de Isopropilo (IPIS)	34,17
Isoeicosano (Permethy 102a)	43,86
Isotahexacontano (Permethy 104a)	10,97
<u>fase acuosa</u>	
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (25)	0,50

## ES 2 399 426 T3

Agua	3,60
Etanol	6,00
Polioxietilen (20) Oleil Éter (Oleth 20)	<u>0,40</u>
	100,00

### Parte B: Preparación de espuma bilíquida

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
DC 200/350	8,06
DC 200/5	32,34
DC 200/20	24,30
DC 200/30.000	24,30
<u>fase acuosa</u>	
Aducto de Aceite de Ricino/Polioxietilenglicol (25)	0,50
Aducto de Aceite de Ricino/Polioxietilenglicol (15)	0,50
Agua	4,00
Etanol	<u>6,00</u>
	100,0

### 5 Parte C: Preparación de la formulación gelificada

	% (p/p)
Klucel HF	0,30
Lubrajel DV	15,00
Etanol	50,00
Agua	22,70
Espuma Bilíquida de la Parte A	6,50
Espuma Bilíquida de la Parte B	<u>5,50</u>
	100,0
<hr style="border: 1px solid black;"/>	
% de etanol en la fase acuosa = 68	

### Ejemplo 23

	% (p/p)
Carbómero 980 neutralizado con TEA	0,60
Etanol	49,90
Agua	32,66
Espuma Bilíquida del Ejemplo 5	<u>16,84</u>
	100,0

10

### Ejemplo 24

	% (p/p)
Hidroxietilcelulosa	0,30
Carbómero 980 neutralizado con TEA	0,45
Etanol	49,00
Agua	20,25
Espuma Bilíquida del Ejemplo 1	<u>30,00</u>
	100,0

**Ejemplo 25**

	% (p/p)
Espuma bilíquida del Ejemplo 6	16,68
Carbómero 980 TEA	1,20
Sepigel	0,50
Etanol	57,16
Agua	<u>24,26</u>
	100,0

**Ejemplo 26**

5

Parte A: - Preparación de espuma bilíquida

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Isostearato de isopropilo	53,46
Escualeno	35,64
Laureth 4	0,90
<u>fase acuosa</u>	
SLES en agua (lauril éter sulfato sódico)	<u>10,00</u>
	100,0

Parte B: - Formulación gelificada

10

	% (p/p)
Agua	0,79
Triclosano	0,10
Etanol	70,00
Carbómero 980 al 2% (neutralizado con AMP 95)	20,00
Opacificante	1,00
Sepigel	2,50
Espuma bilíquida de la Parte A	<u>5,61</u>
	100,00
<hr/>	
% de etanol en la fase acuosa = 77%	

**Formulaciones de fármaco**

15

Los ejemplos 27 y 28 se prepararon a partir de la espuma bilíquida mostrada a continuación. Los principios activos en ambos casos se formularon en la fase gel. El Carbómero se dispersó en la mezcla agua/etanol usando una mezcladora con rotoestator de alta cizalla (Silverson). El fármaco se añadió después a la mezcla anterior una vez que el Carbómero se hubo dispersado completamente y se añadió una solución acuosa de trietilamina (TEA) al 20% hasta que se obtuvo un gel viscoso transparente a pH 7. La espuma bilíquida (Ejemplo 4) se mezcló con el gel de polímero a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un gel blanco semiviscoso.

20

**Ejemplo 27**

Preparación de la espuma bilíquida A

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Gransil GCM	48,60
Gransil DMG	22,50
DC200 (50 cs)	0,90
Isononanoato de Cetearilo	9,00
Isopar K	9,00
<u>fase acuosa</u>	
Etanol	5,67

## ES 2 399 426 T3

Agua	2,43
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polietilenglicol (25)	<u>0,90</u>
	100,00

### Preparación de la formulación gelificada

Composición	% (p/p)
Espuma bilíquida A	30,000
Cafeína	3,080
1% Natrasol	0,238
1% Carbómero	0,154
Butilenglicol	2,800
Kathon CG (0,4%)	2,800
Hialuronato sódico (1 %)	2,800
Agua	29,064
Etanol	29,064
Total	100,000

### 5 **Ejemplo 28**

#### Preparación de la espuma bilíquida B

	% (p/p)
<u>fase oleosa</u>	
Aceite Mineral	90,0
<u>fase acuosa</u>	
Etanol	7,07
Agua	2,13
Aducto de Aceite de Ricino Hidrogenado/Polioxietilenglicol (25)	<u>0,80</u>
	100,0

### 10 Preparación de la formulación gelificada

Composición	% (p/p)
Espuma bilíquida B	30,000
Agua	18,4769
Etanol	42,0400
Ibuprofeno	9,3200
Aristoflex AVC	0,1625
Euxyl K400	0,0006
Total	100,0000

#### Notas al Pie para los Ejemplos

En todos los casos se usó lo siguiente:

Agua - agua desmineralizada

Etanol - DEB 100

Isopar K-C13-C15 Isoparafina

Klucel HF - Hidroxipropilcelulosa

Lubragel DV - Propilenglicol de polimetacrilato

Sepigel - Poli(acrilamida/isoparafina C13-C14 laureth-7 Natrosol 250HHR - Hidroxietilcelulosa

Kathon CG - Metilcloroisotiazolanona y metilisotiazolinona

Croduret 50 Special - Aducto de aceite de ricino hidrogenado/polietilenglicol (40-50) de Croda Chemicals Limited.

TEA - Trietanolamina.

Carbómero 980 - Ácido poliacrílico usado como espesante cuando se neutraliza con una base.

Waglinol 3/9280 - Triglicérido caprílico cáprico (CCT) Protachem CAH-25 - Aducto de aceite de ricino hidrogenado/polietilenglicol (25) suministrado por Protameen Chemicals Inc. PEG 6 - Polioxietilenglicol (6), conocido también como PEG 300. Tegopren 6814 - Alquil polidimetilsiloxano suministrado por Th. Goldschmidt AG.

AMP-95 - 2-amino-metil-1-propanol que contiene un 5% de agua.

## REIVINDICACIONES

1. Una espuma bilíquida que comprende del 10% al 98% en peso de un líquido no polar distinto de un combustible y del 2 al 88% en peso de un líquido polar como fase continua que comprende un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un polietilenglicol, etilenglicol o propilenglicol líquido, o mezclas de los mismos, en una cantidad de al menos el 65% en peso, respecto al peso de la fase continua, en el que la espuma bilíquida está estabilizada con una cantidad del 0,05% al 2% en peso basado en la formulación total de un tensioactivo que se selecciona entre aductos de aceite de ricino/poli (alquilenglicol) que contienen de 20 a 50 grupos alcoxi, un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> o aductos de aceite de ricino hidrogenado/poli (alquilenglicol) que contienen de 20 a 60 grupos alcoxi, o mezclas de los mismos.
2. Una espuma bilíquida de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la cantidad de tensioactivo es del 1% en peso basado en la formulación total.
3. Una espuma bilíquida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que el tensioactivo comprende un aducto de aceite de ricino hidrogenado/polietilenglicol que contiene de 40 a 60 grupos etoxi.
4. Una espuma bilíquida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que el tensioactivo comprende un aducto de aceite de ricino/poli (alquilenglicol) que contiene de 25 a 45 grupos etoxi.
5. Una espuma bilíquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el líquido polar es acuoso y comprende del 70% al 99% en peso del alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polietilenglicol, etilenglicol o propilenglicol líquido, o mezclas de los mismos.
6. Una espuma bilíquida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que el líquido no polar comprende un aceite mineral, un siloxano, un éster emoliente, un glicérido, un aceite de lanolina, un aceite natural, alcohol oleílico, isoeicosano o isoctahexacontano, o mezclas de los mismos.
7. Una espuma bilíquida de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el siloxano comprende dimeticona, ciclometicona, dimeticonol, copoliol de dimeticona, octametilciclotetrasiloxano, octametilciclopentasiloxano, decametilciclopentasiloxano, o mezclas de los mismos.
8. Una espuma bilíquida de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el éster emoliente es isostearato, lanolato, miristato o palmitato de isopropilo, o palmitato de octilo, o mezclas de los mismos.
9. Una dispersión estable que tiene un contenido de alcohol C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un polietilenglicol, etilenglicol o propilenglicol líquido, o mezclas de los mismos, de al menos el 65% en peso, dispersión que comprende del 1 al 80% en peso de una espuma bilíquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y del 99 al 20% en peso de un gel acuoso.
10. Una dispersión estable de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el gel acuoso constituye del 50 al 99% en peso de los mismos.
11. Una dispersión estable de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el gel acuoso comprende un polímero coloidal o goma suspendido en agua.
12. Una dispersión estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 que incluye en su interior al menos un compuesto farmacéutico o cosmético en su interior.
13. Un proceso para preparar una dispersión estable que comprende del 1 al 80% en peso de una espuma bilíquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y del 99 al 20% en peso de un gel acuoso, proceso que mezcla juntos la espuma bilíquida y el gel acuoso.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la dispersión estable comprende también un compuesto farmacéutico.
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que la dispersión estable está en una forma tópica para aplicación a la piel y contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un compuesto anti-acné, un compuesto antiviral o antibacteriano.
16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la dispersión estable está en forma de un dispositivo de suministro transdérmico o en una preparación en crema o gel y que contiene nicotina, estradiol, nitroglicerina, testosterona o escopolamina como el ingrediente activo.
17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la dispersión estable comprende también un compuesto cosmético.

18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17 en el que la dispersión estable es una crema anti-celulitis o una loción para después del afeitado.

5 19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la dispersión estable comprende también un compuesto desinfectante.