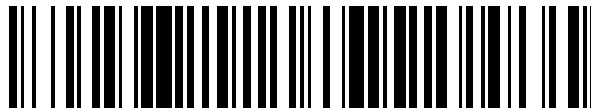


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 330**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.1999 E 07118237 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1872776**

54 Título: **Composición de espuma en aerosol**

30 Prioridad:

11.09.1998 AU PP583198

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ABRAM, ALBERT ZORKO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 431 330 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de espuma en aerosol

La presente invención proporciona una composición para la administración tópica de ingredientes farmacéuticos activos.

- 5 En la técnica anterior se conocen diversas espumas de degradación lenta y de degradación rápida en aerosol y no en aerosol para la administración tópica de ingredientes farmacéuticos activos. En particular, la composición de espuma es un sistema de emulsión acuoso. La composición de espuma, tras haber sido accionada, produce una espuma expandible, homogénea y estabilizada que se degrada fácilmente con cizallamiento. Una composición de este tipo se denomina con frecuencia una espuma en aerosol o "mousse".
- 10 Se conoce el uso de composiciones de espuma en aerosol para la administración tópica de ingredientes farmacéuticos activos. Un ejemplo de dicha composición se encuentra en la solicitud de patente australiana 80257/87, que divulga una composición de espuma en aerosol para la administración tópica del ingrediente farmacéuticamente activo, el minoxidilo. Sin embargo, la eficacia de dichos sistemas para administrar ingredientes farmacéuticamente activos es limitada.
- 15 Además, la mayoría de la cremas y lociones tópicas conocidas o sugeridas en la técnica anterior para administrar ingredientes farmacéuticamente activos contienen grandes cantidades de vaselina o algún otro agente oclusivo que actúa como barrera sobre la piel. Esta barrera reduce la evaporación de la humedad de la piel, que conduce a un mayor contenido en humedad del estrato córneo y de la epidermis, y potencia la administración tópica de los ingredientes farmacéuticos activos.
- 20 Sin embargo, en la práctica no resulta deseable incluir estas cantidades tan grandes de agente oclusivo en una formulación de espuma en aerosol, porque al dispensarse, la formulación de espuma en aerosol sería una espuma menos estable, y tras su aplicación, el agente oclusivo dejaría una espumosa grasienta y pegajosa sobre la piel que no sería considerada aceptable por el consumidor.
- 25 En las patentes de EEUU de la técnica anterior 5.002.680 y 4.981.677, se divulgan composiciones de espuma en aerosol que contienen un agente oclusivo, tal como vaselina. Estas composiciones están dirigidas a objetivos cosméticos, y no se proporciona una descripción sobre su idoneidad (u otra consideración) para potenciar la administración tópica de ingredientes farmacéuticos activos. Además, con respecto a la patente de EEUU 4.981.677, la formulación incluye un componente de almidón. Por consiguiente, no resulta evidente que se forme una capa oclusiva.
- 30 El documento EP-A-0 484 530 divulga una preparación en aerosol de espuma para su uso como base para cosméticos, cuasifármacos, medicinas, etc., que comprende del 0,1% al 5% en p/v de un tensioactivo, del 0,05% al 10% en p/v de un alcohol inferior y/o un glicol, del 3% al 25% en p/v de agua, y del 60% al 95% en p/v de n-butano gaseoso.
- 35 El documento WO 96/27376 A divulga una composición farmacéutica que puede formar espuma que comprende una sustancia activa de corticosteroide, un agente de formación de espuma de degradación rápida, un propelente y un agente tamponante. El agente de formación de espuma de degradación rápida generalmente comprende un alcohol alifático, agua, un alcohol graso y un agente tensioactivo.
- 40 Woodford R., *et al.*, Bioavailability and Activity of Topical Corticosteroids from a Novel Drug Delivery System, the Aerosol Quick-Break Foam, Journal of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, EEUU, vol. 66, n.º 1, enero 1977, pp. 99-103, divulga una composición de espuma con benzoato de betametasona, alcohol deshidratado y agua.
- 45 El documento WO 93/25189 A divulga una formulación de antibiótico útil para el tratamiento de quemaduras y abrasiones y adaptada para la aplicación tópica como una espuma clínicamente hidrosoluble, el procedimiento para la preparación de la formulación y un sistema dispensador especial para aplicarla. En una realización, la composición de espuma comprende sulfadiazina de plata al 1%, vaselina al 8,22%, alcohol estearílico y agua.
- Por consiguiente, sería un avance significativo en la técnica si pudiese proporcionarse una composición de espuma en aerosol que potencie la administración tópica del ingrediente farmacéutico activo, mientras que, al mismo tiempo, preferiblemente proporcione una composición farmacéuticamente elegante y aceptable por el consumidor.
- 50 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de espuma en aerosol farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un ingrediente farmacéuticamente activo, en la que el ingrediente farmacéuticamente activo es un corticosteroide; un agente oclusivo que comprende vaselina; un disolvente acuoso; un codisolvente orgánico; un componente emulgente; y un propelente,

siendo el ingrediente farmacéuticamente activo insoluble en agua y en el agente oclusivo; estando el agente oclusivo presente en una cantidad suficiente para formar una capa oclusiva sobre la piel, durante su uso.

5 La presente invención se ha previsto basándose en el sorprendente descubrimiento de que una formulación de espuma en aerosol con una cantidad relativamente baja de agente oclusivo sigue siendo capaz de reducir la pérdida de agua transepidérmica y, por tanto, en teoría aumentar la permeabilidad de la piel para que se produzca una mayor penetración del fármaco en la piel, mientras sigue siendo una composición elegante y aceptable por el consumidor.

El ingrediente farmacéuticamente activo hidroinsoluble es un corticosteroide. El corticosteroide puede seleccionarse de uno o más del grupo que consiste en valerato de betametasona y propionato de clobetasol.

10 Se prefiere el propionato de clobetasol.

El ingrediente farmacéuticamente activo puede estar presente en cualquier cantidad eficaz. El ingrediente farmacéuticamente activo puede estar presente en cantidades de aproximadamente 0,005% en peso a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,051% a aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de la composición de espuma en aerosol farmacéutica.

15 La base de espuma en aerosol puede fabricarse utilizando composiciones que son muy conocidas en la técnica.

20 La composición de espuma en aerosol farmacéutica también incluye una cantidad eficaz de un propelente de aerosol. El propelente de aerosol utilizado en la composición de espuma en aerosol puede ser cualquier gas adecuado, tal como un hidrocarburo, por ejemplo, propano, butano, CFC, HFC, nitrógeno o aire. En una realización preferida, el propelente de aerosol es un hidrocarburo. Cuando el propelente de aerosol es un hidrocarburo, este puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% al 20% en peso, preferiblemente del 2,5% al 7,5% en peso, basado en el peso total de la composición de espuma en aerosol farmacéutica. El propelente puede introducirse en la composición de espuma en aerosol en el momento del llenado utilizando, por ejemplo, un dispensador de aerosol convencional, por ejemplo, una configuración de bote de pulverización.

25 El agente oclusivo utilizado en la composición farmacéutica según la presente invención es un excipiente, o una combinación de excipientes, que proporciona una capa oclusiva o una barrera de hidratación a la piel. Una capa oclusiva o una barrera de hidratación es una capa o una barrera suficiente para producir una reducción en la pérdida de agua transepidérmica, que da como resultado la hidratación de la piel. Otros agentes oclusivos pueden seleccionarse del grupo que consiste en sebos y aceites minerales, ácidos de cadena larga, sebos y grasas animales, sebos y grasas vegetales, polímeros hidroinsolubles y similares. El agente oclusivo es vaselina.

30 El agente oclusivo está presente en una cantidad suficiente para permitir la formación de una capa oclusiva o barrera de hidratación sobre la piel del paciente. De forma sorprendente, los solicitantes han descubierto que es posible formar dicha capa oclusiva con una cantidad relativamente pequeña de agente oclusivo. Por ejemplo, la cantidad de agente oclusivo en la composición de espuma en aerosol puede ser de hasta aproximadamente 55%, preferiblemente de aproximadamente 40% o menor en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización preferida de la invención, la cantidad del agente oclusivo en la composición de espuma en aerosol puede ser de hasta aproximadamente 50%, más preferiblemente de aproximadamente 20% al 50% en peso.

La composición de espuma en aerosol farmacéutica también incluye una cantidad eficaz de un emulgente.

El emulgente o tensioactivo puede seleccionarse de uno o más del grupo que consiste en tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos, por ejemplo, sus alcoholes grasos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos.

40 Los emulgentes o tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, tales como monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de glicoles, tales como monoestearato de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihidroxílicos, tales como monooleato de polietilenglicol (400), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, tal como estearato de polioxietileno (40), éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, tales como éter estearílico de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, tales como monoestearato de polioxietilensorbitano, ésteres de sorbitano, tales como monoestearato de sorbitano, alquil glicósidos, tales como ceteraril glucósido, etanolamidas de ácidos grasos y sus derivados, tales como la dietanolamida del ácido esteárico, y similares. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos adecuados son jabones, que incluyen jabones alcalinos, tales como sales de sodio, potasio y amonio de ácidos

45 carboxílicos alifáticos, normalmente ácidos grasos, tales como estearato de sodio. También se incluyen jabones de aminas orgánicas, incluyendo sales de aminas orgánicas de ácidos carboxílicos alifáticos, normalmente ácidos grasos, tales como estearato de trietanolamina. Otra clase de jabones adecuados son los jabones metálicos, sales de metales polivalentes y ácidos carboxílicos alifáticos, normalmente ácidos grasos, tales como estearato de aluminio. Otras clases de tensioactivos aniónicos adecuados incluyen alcoholes de ácidos grasos sulfatados, tales

50

5 como laurilsulfato de sodio, aceites sulfatados, tales como el éster sulfúrico de la sal de disodio del ácido ricinoleico, y compuestos sulfonados, tales como alquilsulfonatos, que incluyen cetansulfonato de sodio, amidasulfonatos, tales como N-metil-N-oleoil-laurato de sodio, ésteres de ácidos dibásicos sulfonados, tales como dioctilsulfosuccinato de sodio, alquilarilsulfonatos, tales como dodecibencensulfonato de sodio, alquilnaftalensulfonatos, tales como isopropilnaftalensulfonato de sodio, sulfonatos de petróleo, tales como arilnaftaleno con sustituyentes alquilo. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amina, tales como cloruro de octadecilamonio, y compuestos de amonio cuaternario, tal como cloruro de benzalconio.

Se prefieren los tensioactivos que son una mezcla de monoestearato de sorbitano y polisorbato 60.

10 El componente emulgente puede estar presente en cualquier cantidad estabilizante adecuada. Preferiblemente, el componente emulgente puede estar en una cantidad en la que la proporción de componente emulgente a agente oclusivo, ingrediente farmacéutico activo y codisolvente es de aproximadamente 1:5. El componente emulgente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% al 15% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2,0% al 5,0% en peso, basado en el peso total de la composición de espuma en aerosol farmacéutica.

15 El disolvente acuoso puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 25% al 95% en peso, preferiblemente de aproximadamente 70% al 85% en peso, basado en el peso total de la composición de espuma en aerosol farmacéutica.

20 La composición incluye también un codisolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser un éster de un ácido graso, por ejemplo, un benzoato de alquilo C12-C15, un alcohol de cadena media a larga, una alquilpirrolidinona y/o una pirrolidinona aromática, una alquil cetona y/o una cetona aromática y/o cíclica, un éter alquílico y/o aromático y/o cíclico, un alcano cíclico y/o de cadena ramificada y/o de cadena lineal y/o aromático de un solo anillo o de múltiples anillos sustituido y/o no sustituido o silicona. El codisolvente orgánico puede estar presente en cantidades de aproximadamente 0,25% al 50% en peso, preferiblemente del 0,5% al 2% en peso, basado en el peso total de la composición de espuma en aerosol farmacéutica. Los codisolventes orgánicos preferidos incluyen benzoatos de alquilo C12-C15 (FINSOLV TN) y triglicérido caprílico/cáprico (CRODAMOL GTCC).

25 La composición de espuma en aerosol farmacéutica según la presente invención también puede contener otros ingredientes no fundamentales. La composición puede contener hasta 10% en peso de adyuvantes farmacéuticos convencionales. Estos adyuvantes o aditivos incluyen conservantes, estabilizantes, antioxidantes, agentes para el ajuste del pH, potenciadores de la penetración en la piel, y agentes modificadores de la viscosidad.

30 Ejemplos

La presente invención se describirá más a fondo a continuación haciendo referencia a las figuras y ejemplos adjuntos. Debe entenderse que la siguiente descripción es solo ilustrativa y no debe considerarse de ninguna forma restrictiva con respecto a la generalidad de la anterior descripción.

35 La figura 1 ilustra el efecto del contenido en vaselina sobre la penetración epidérmica de clobetasol *in vitro* desde formulaciones de espuma en aerosol tópicas 72 horas después de la aplicación de 10 mg/cm² de la formulación.

La figura 2 ilustra el efecto del contenido en vaselina sobre la velocidad de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) determinada sobre el antebrazo de un voluntario sano 30 y 120 minutos después de la aplicación tópica de 10 mg/cm² de la formulación.

40 La figura 3 ilustra la disminución relativa en la velocidad de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) observada sobre el antebrazo de un voluntario sano con concentraciones crecientes de vaselina en formulaciones aplicadas por vía tópica.

La figura 4 ilustra el efecto de la aplicación de una formulación de espuma en aerosol de vaselina al 50% sobre la velocidad relativa de TEWL sobre el antebrazo de voluntarios sanos (media ± DE, n = 6).

Ejemplo 1: Formulaciones

45 Se preparó una serie de 7 formulaciones farmacéuticas según la presente invención. La composición de cada formulación se indica en la tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	1	2	3	4	5	6	7
Vaselina	10%	10%	20%	30%	30%	40%	50%
Propionato de clobetasol	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Triglicérido caprílico/cáprico	-	-	-	-	10%		
Benzoato de alquilo	10%	10%	10%	10%	-	10%	10%
Cetearil glucósido	2,5%	-	-	-	-	-	-
Estearato de sorbitano	-	1,63%	2,54%	3,44%	3,02%	4,35%	5,25%
Polisorbato 60	-	2,37%	3,46%	4,56%	4,98%	5,65%	6,75%
Agua	72,25%	70,95%	58,95%	46,95%	46,95%	34,95%	22,95%
Conservantes	0,2%	-	-	-	-	-	-
Propelente	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%

Ejemplo 2: Efecto de la concentración de vaselina sobre la penetración epidérmica de clobetasol *in vitro* desde formulaciones de espuma en aerosol tópicos

5 Objetivo

El objetivo del estudio fue:

(1) determinar la penetración del esteroide clobetasol hacia el interior de la epidermis humana tras la aplicación tópica de formulaciones de espuma en aerosol en las cuales se han incluido concentraciones crecientes de vaselina como potenciador de la penetración y agente oclusivo potencial;

10 (2) evaluar la penetración del clobetasol tras la aplicación a una epidermis intacta y a una epidermis sobre la cual se hubo pegado y despegado tres veces una cinta adhesiva para imitar la función alterada de barrera del estrato córneo que se observa en trastornos dermatológicos para los cuales se emplea el fármaco de modo clínico.

Procedimiento

15 *Preparación de membranas epidérmicas:* Se separó piel abdominal donada de mujer mediante disección roma para eliminar la grasa subcutánea y el tejido superfluo, y se sumergió en agua a 60 °C durante 2 minutos para permitir la separación de la unión epidérmica-dérmica. Las membranas epidérmicas se levantaron de la dermis enrollando con suavidad desde un extremo con los dedos y se conservaron sobre papel de filtro, con el estrato córneo hacia arriba, a -20 °C hasta su uso.

20 *Estudios de difusión:* Las membranas epidérmicas se montaron, con el estrato córneo hacia arriba y frente a la cámara del donante, sobre un papel de filtro entre las dos mitades de células de difusión de tipo Franz de vidrio horizontales convencionales (área aproximadamente 1,3 cm²). La mitad inferior de las células de difusión se rellenó con aproximadamente 3,5 ml de medio de receptor (etanol al 20% en agua destilada para los estudios de membranas epidérmicas intactas, o disolución Baxter 20% Intralipid® para los estudios de piel tratada con cinta adhesiva) y se agitó de forma continua con pequeñas bolas magnéticas. Las células ensambladas se
25 semisumergieron en un baño de agua mantenido a 35 ± 0,1 °C.

Las formulaciones de espuma en aerosol que contenían clobetasol al 0,05% con la inclusión de 0%, 30% o 50% de vaselina se aplicaron con suavidad a la cámara del donante con una varilla de plástico de punta redonda que se hizo pasar sobre la superficie de la piel de modo que la piel fue cubierta por una dosis total de aproximadamente 10 mg/cm. El peso de la formulación aplicada se verificó a partir de la diferencia en peso de la varilla de aplicación y del recipiente de poco peso desde el cual se aplica la formulación, antes y después de la dosificación.
30

Se dejó que el clobetasol penetrara en la epidermis durante 72 horas, tras lo cual la formulación remanente se retiró de la superficie de la piel lavando, y se realizó un solo pegado y despegado de la cinta adhesiva para asegurarse de que permaneciera el mínimo de material "no penetrado" sobre la superficie de la epidermis. Todos los lavados y las cintas adhesivas se conservaron para la cuantificación de la concentración de clobetasol.

Después, el área de la epidermis expuesta a la formulación se retiró de la membrana utilizando un troquel de acero inoxidable, que se limpió con metanol entre cada toma de muestras para evitar cualquier contaminación cruzada de clobetasol. Las muestras de epidermis, cinta y lavado se ensayaron para la concentración de clobetasol mediante una cromatografía líquida de alta resolución.

5 Resultados

La figura 1 muestra la fracción de la cantidad aplicada de clobetasol que se descubrió que había penetrado en las membranas epidérmicas durante el estudio. Puede observarse claramente que la inclusión de vaselina en las formulaciones de espuma en aerosol había aumentado la cantidad de clobetasol que penetra en la epidermis de las muestras de piel intacta y tratada con cinta adhesiva. La recuperación de las cantidades aplicadas de clobetasol en los lavados, cinta adhesiva y epidermis fue mayor que 75% en todos los casos.

10 Conclusión

Las concentraciones crecientes de vaselina en formulaciones de espuma en aerosol tópicas que contienen clobetasol al 0,05% fueron capaces de aumentar la penetración epidérmica humana del esteroide *in vitro* en modelos de piel intacta y tratada con cinta adhesiva.

15 **Ejemplo 3a: Efecto de la concentración de vaselina sobre la oclusividad de formulaciones de espuma en aerosol tópicas**

Objetivo

El objetivo de este estudio fue determinar si el aumento de la concentración de vaselina en formulaciones de espuma en aerosol tópicas puede ocluir de hecho la piel subyacente y, así, conducir a una mayor hidratación local que, a su vez, se sabe que mejora la penetración percutánea de fármacos adecuados.

Procedimiento

El grado de oclusión relativa de la piel en seres humanos puede cuantificarse con eficacia mediante los siguientes cambios en la velocidad de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) normal provocados por procedimientos, tales como la aplicación de formulaciones. En el presente estudio, se empleó un medidor de TEWL de una sola sonda disponible en el mercado (Tewameter, Courage and Khazaka, Colonia, Alemania) para determinar la velocidad de TEWL (g/hr/m^2) en una serie de cuadrados de ensayo numerados 2 x 2 cm marcados en el lado medial del antebrazo de un voluntario sano. Se tomaron lecturas de línea de base de TEWL por triplicado en cada sitio de ensayo antes de la aplicación de la formulación de espuma en aerosol a una dosis de 10 mg/cm^2 que contenía 0%, 10%, 20%, 30%, 40% o 50% de vaselina. Para asegurarse de que se mantiene la tasa de dosis de 10 mg/cm^2 en cada formulación se pesaron aproximadamente 40 mg de cada espuma en aerosol sobre un portaobjetos de vidrio de 2 cm de ancho, que después se utilizó para esparcir la espuma en aerosol de modo uniforme sobre cada uno de los cuadrados de ensayo marcados antes de volver a pesarse para determinar la cantidad total de espuma en aerosol transferida a la piel.

A los 30 y 120 minutos después de la aplicación de la espuma en aerosol se repitieron las determinaciones de TEWL en cada uno de los sitios de ensayo. Después se calcularon los cambios relativos en TEWL dividiendo la velocidad de TEWL después de la aplicación entre la velocidad registrada en el mismo cuadrado marcado en $t = 0$.

Resultados

La figura 2 muestra la velocidad real de TEWL (g/hr/m^2) determinada en cada uno de los sitios de ensayo antes del tratamiento y de nuevo a los 30 y 120 minutos después de la aplicación de la espuma en aerosol. Se observó una disminución de la velocidad de TEWL con concentraciones crecientes de vaselina en las formulaciones de espuma en aerosol a los 30 y 120 minutos tras la aplicación. La figura 2 muestra claramente la relación entre el porcentaje de contenido en vaselina en cada una de las espumas en aerosol de ensayo y el cambio relativo resultante en la velocidad de TEWL determinada a los 30 y 120 minutos después de la aplicación de la formulación.

Conclusión

El aumento de la concentración de vaselina en formulaciones de espuma en aerosol tópicas es capaz de disminuir la velocidad normal de TEWL en el antebrazo de un voluntario sano. La disminución en la velocidad de TEWL observada demuestra de hecho que el aumento de la concentración de vaselina en el producto conduce a un aumento en la oclusividad relativa de las formulaciones de espuma en aerosol tópicas ensayadas.

Ejemplo 3b

50 **Parte 2**

Objetivo

El objetivo de la segunda parte de este estudio fue evaluar el grado de oclusividad producido por la formulación de espuma en aerosol de vaselina al 50% en una serie de voluntarios sanos.

Procedimiento

5 Se determinó el efecto de una dosis de 10 mg/cm^2 de una formulación de espuma en aerosol al 50% sobre la velocidad normal de TEWL sobre el antebrazo de 6 voluntarios de una manera idéntica a la descrita anteriormente. Después, los cambios relativos observados en la velocidad de TEWL a los 30 y 120 minutos después de la aplicación se compararon con un sitio control sin tratar medido en el mismo momento sobre el antebrazo ensayado de cada voluntario.

10 Resultados

La figura 4 muestra las velocidades relativas de TEWL determinadas en los dos sitios de ensayo sobre el antebrazo de los voluntarios. Se observaron disminuciones significativas en TEWL ($P < 0,05$, ANOVA y ensayo de la t de Student) a los 30 y 120 minutos en los ensayos de después del tratamiento tras la aplicación de la formulación de espuma en aerosol de vaselina al 50%. No se observaron diferencias significativas en la velocidad de TEWL entre los sitios control a lo largo del periodo de tiempo de ensayo de 120 min ($P = 0,19$, ANOVA).

15 Conclusión

La aplicación de una formulación de espuma en aerosol que contiene vaselina al 50% a una dosis de 10 mg/cm^2 ocluye significativamente la piel, según se determina mediante la disminución en la velocidad de TEWL observada sobre los antebrazos de 6 voluntarios sanos.

20

REIVINDICACIONES

- 1.- Una espuma en aerosol farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de:
un ingrediente farmacéuticamente activo, en la que el ingrediente farmacéuticamente activo es un corticosteroide;
un agente oclusivo que comprende vaselina;
- 5 un disolvente acuoso;
un codisolvente orgánico;
un componente emulgente; y
un propelente,
- 10 y en la que el ingrediente farmacéuticamente activo es insoluble en agua y en el agente oclusivo; y en la que el agente oclusivo está presente en una cantidad suficiente para formar una capa oclusiva sobre la piel, durante su uso.
- 2.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ingrediente farmacéuticamente activo es un corticosteroide seleccionado de uno o más del grupo que consiste en valerato de betametasona y propionato de clobetasol.
- 15 3.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad del 0,005% al 10% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 4.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad del 0,05% al 1% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 20 5.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente oclusivo está presente en una cantidad del 10% al 50% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 6.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el agente oclusivo está presente en una cantidad del 20% al 50% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 25 7.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente oclusivo comprende también un aceite mineral.
- 8.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgente se selecciona de uno cualquiera o más del grupo que consiste en tensioactivos no iónicos, catiónicos o aniónicos, sus alcoholes grasos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos.
- 30 9.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el emulgente incluye una mezcla de monoestearato de sorbitano y polisorbato 60.
- 10.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente emulgente está presente en una cantidad del 1% al 15% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 35 11.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el componente emulgente está presente en una cantidad del 2% al 5% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 12.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente acuoso está presente en una cantidad del 25% al 95% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 40 13.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el codisolvente orgánico está presente en una cantidad del 0,25% al 50% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 14.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el codisolvente orgánico está presente en una cantidad del 0,5% al 2% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 45

15.- Una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el propelente de aerosol es un hidrocarburo y está presente en una cantidad del 2,5% al 20% en peso, basado en el peso total de la composición.

5 16.- Un dispensador de aerosol farmacéutico, que incluye una composición de espuma en aerosol farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

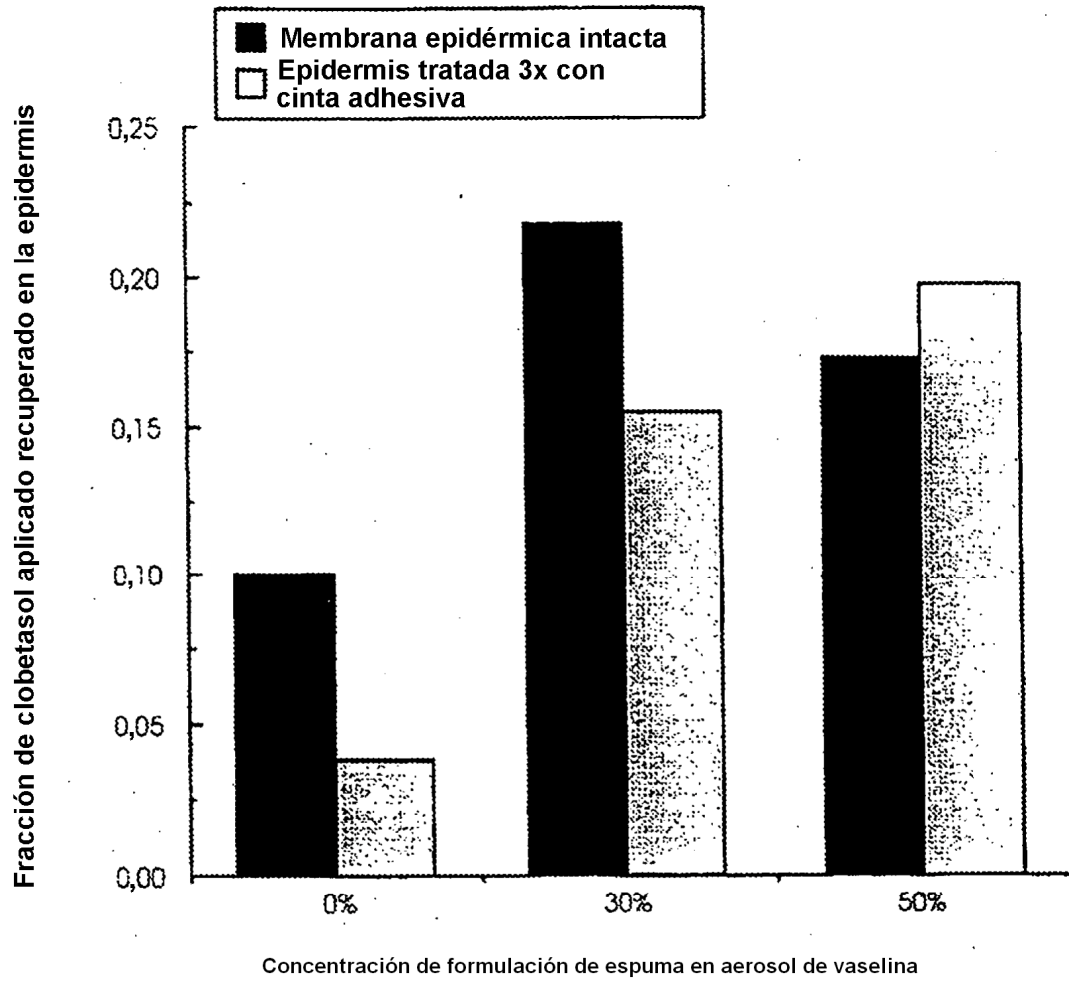


Figura 1

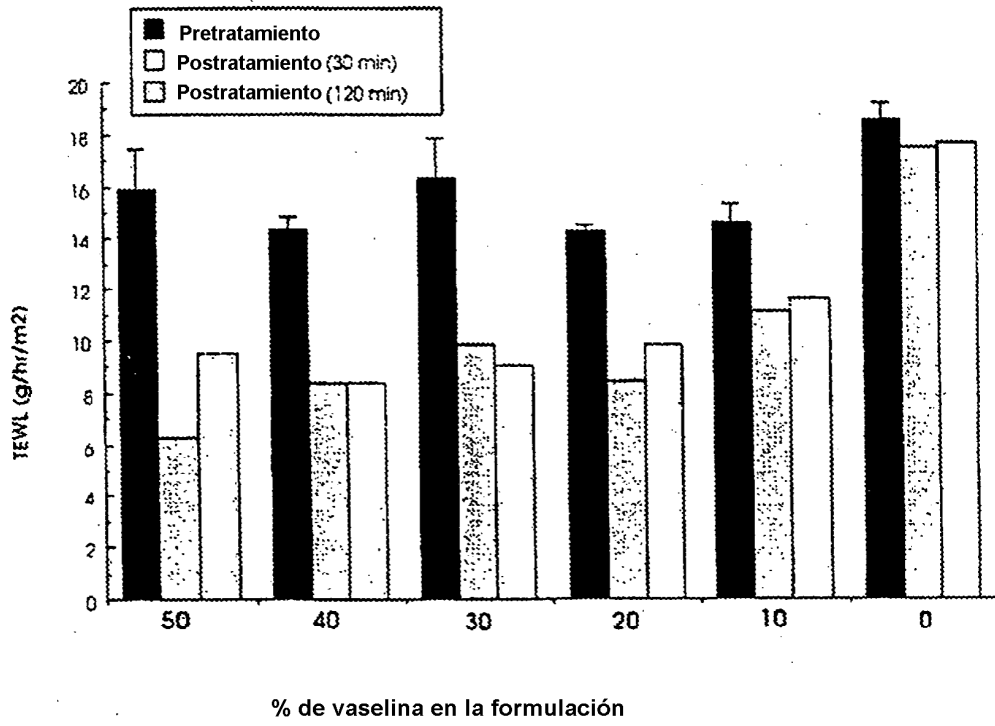


Figura 2

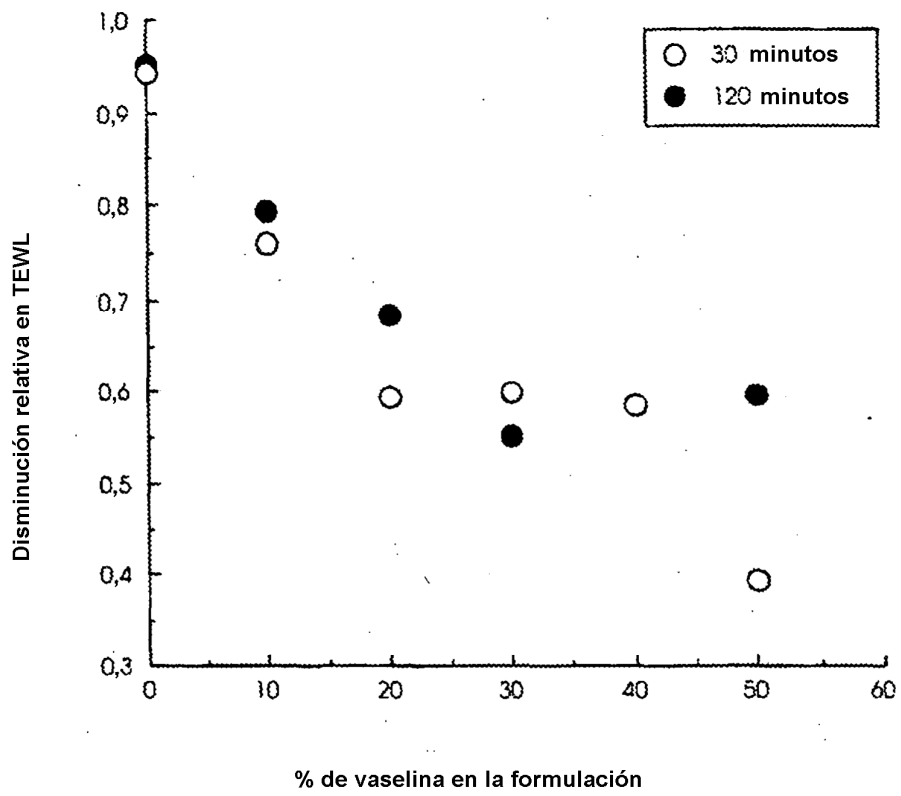


Figura 3

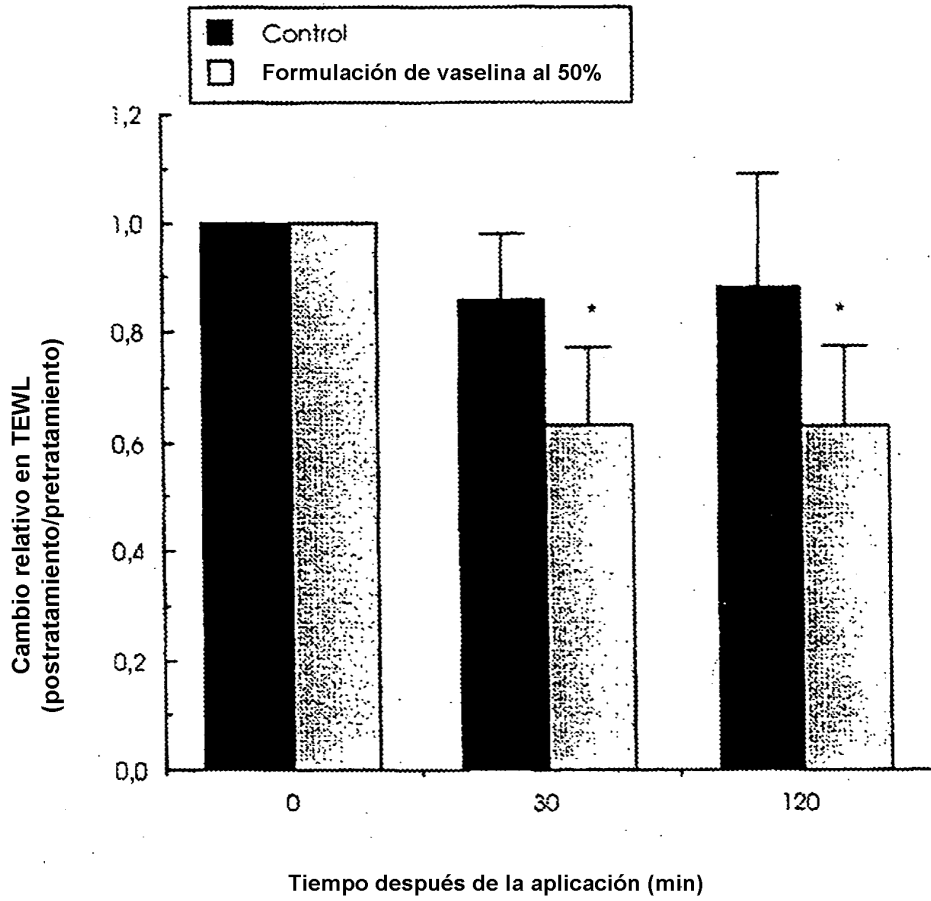


Figura 4