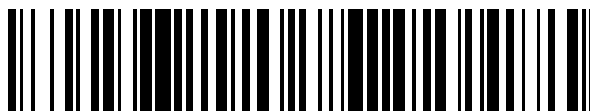


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 115**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2006 E 06755153 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 1904031**

54 Título: **Composición propelente presurizada sustancialmente exenta de agua**

30 Prioridad:

19.05.2005 IT MI20050915

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

21.04.2014

73 Titular/es:

**THERAPICON SRL (100.0%)
VIA MALACHIA MARCHESI DE TADDEI 21
I-20146 MILAN, IT**

72 Inventor/es:

**VERONESI, PAOLO ALBERTO;
VERONESI, ANNA MARIA y
RODRIGUEZ, PABLO EA**

74 Agente/Representante:

ÁLVAREZ LÓPEZ, Fernando

ES 2 456 115 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 propelente presurizada sustancialmente exenta de agua.

5 La presente invención se refiere a una composición propelente presurizada que consta de una solución homogénea de compuestos inertes, presurizada y rigurosamente anhidra. De particular interés es el uso de la mezcla propelente presurizada como componente para incorporar en una composición farmacéutica presurizada. Para la manufactura de dicha composición se combina la mezcla propelente por lo menos con un principio activo terapéutico. La composición farmacéutica presurizada que resulta es útil para la administración tópica en una gran variedad de aplicaciones para uso humano y/o veterinario, en las cuales el ingrediente terapéuticamente activo puede actuar por vía local o transdérmica.

15 La mezcla especial de propelente presurizado de la presente invención ejerce las simultaneas funciones de propulsor, vehículo, preservante, desinfectante y estabilizante. En realizaciones preferidas de la invención, el contenido de las composiciones farmacéuticas presurizadas incorpora por lo menos un principio activo terapéutico eficaz para el tratamiento de quemaduras, para la cicatrización de heridas y abrasiones, condiciones de atrasos de cicatrización y de infecciones cutáneas de origen fúngico, bacteriano o viral. En otras realizaciones adicionales preferidas el contenido de las composiciones farmacéuticas presurizadas incorpora por lo menos un principio activo terapéutico útil para estimular efectos anti-acné, anti-seborreicos, keratolítico, antiandrogénicos, analgésicos, anestésicos, antiinflamatorios, antialérgicos y antihistamínicos.

20 Entre las condiciones patológicas de la piel, la cicatrización de las heridas constituye hoy en día unos de los problemas principales. Las heridas son lesiones del cuerpo internas y externas causadas por agentes físicos de origen mecánico, químico, viral, bacteriano que comprometen la normal continuidad de las estructuras. Estos daños físicos incluyen contusiones, en las cuales la piel queda intacta, incisión, heridas, en las cuales la piel ha sido cortada por un instrumento cortante, y laceraciones, heridas en las cuales la piel ha sido dañada por un instrumento no afilado o bien embotado.

25 La heridas pueden ser ocasionadas por accidentes o bien por intervenciones de cirugía, por ejemplo heridas complicadas dehiscentes e infectadas. En otros casos las heridas son el resultado de trastornos metabólicos o bien circulatorios (pie diabético y úlceras de las piernas), con frecuencia relacionados a problemas mecánicos de presión, como por ejemplo en el caso de úlceras de presión (úlceras por decúbito).

30 Una quemadura es una de las lesiones más traumáticas y graves que el cuerpo humano puede sufrir. El mayor problema es que si la quemadura por si misma no resulta fatal, bien lo puede ser la infección que de la misma puede originarse. Una seria quemadura térmica puede remover las capas superiores protectoras del dermis y del epidermis y comprometer las barreras inmunológicas de la infección. Los atrasos para restablecer la piel normal promueven la formación del colágeno con formación de queloides.

35 La curación de heridas y quemaduras consiste en una serie de procesos por medio de los cuales el tejido dañado se repara, se regenera tejido especializado y se reorganiza nuevo tejido. El proceso de cicatrización consiste en tres fases principales: (a) una fase de inflamación (0-72 horas), (b) una fase de proliferación celular (3-15 días) y (c) una fase de remodelación (4 días-6 meses o bien más).

40 En el curso de la fase inflamatoria, la agregación de plaquetas y el coágulo forman una matriz que atrapa las proteínas plasmáticas y las células de la sangre para inducir el flujo de los distintos tipos de células. Durante la fase de proliferación se forman nuevo tejido conectivo o de granulación y bien de vasos sanguíneos. Durante la fase de remodelación el tejido de granulación viene reemplazado por un sistema reticular de colágeno y de fibras de elastina que conllevan a la formación de tejido de cicatrización. Cuando las células resultan dañadas o bien muertas como resultado de una herida por diferentes causas, es necesario que el proceso de cicatrización de la herida produzca nuevas células para reemplazar aquellas muertas. Por lo tanto el proceso de cicatrización requiere la inmediata supresión o atenuación de la causa, una inversión de la citotoxicidad, la reducción de la inflamación, y la estimulación de la recuperación y proliferación celular. En el curso de las etapas iniciales de cicatrización, la heridas necesitan bajos niveles de oxígeno para reducir o bien suprimir el daño oxidativo, pero necesitan niveles más altos de oxígeno en las fases sucesivas de la cicatrización para promover la formación de colágeno por parte de los fibroblastos; por lo tanto no se recomiendan sistemas oclusivos.

45 Han sido descritos en literatura varios tratamientos para estimular los procesos de cicatrización en heridas, quemaduras y abrasiones, pero los efectos deseados, frecuentemente resultan neutralizados en su fisiología por mecanismos contrarios. En realidad, las células de los mamíferos son expuestas en continuo a fuentes de oxígeno activado, por ejemplo superóxidos, peróxido de hidrógeno, radical hidróxilo, oxígeno y estos intermedios de oxígeno reactivo son generados in vivo por la células en respuesta al metabolismo aeróbico, catabolismo de las drogas y de otros xenobióticos, radiaciones ultravioleta y de rayos-X, y del estallido respiratorio de las células fagocitas, como por ejemplo de los leucocitos cuando destruyen las bacterias patógenas como aquellas que se introducen a través de las heridas o bien las quemaduras. El peróxido de hidrógeno por ejemplo se produce a través de la respiración de la mayoría de los organismos vivos, pero en especial por las células en estado de estrés o bien dañadas, pero se conoce muy bien que el peróxido de hidrógeno y estos tipos de derivados oxigenados ocasionan daño las células.

Un caso típico es la peroxidación lipídica que desempeña un efecto positivo en la degradación oxidativa de los lípidos insaturados, pero es muy injurioso a la estructura y a la funcionalidad de la membrana, ocasionando también un sin número de efectos citopatológicos. Las células se defienden en contra de la peroxidación lipídica produciendo radicales antioxidantes como por ejemplo superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa, pero las células dañadas tiene una capacidad significadamente reducida de producir radicales antioxidantes. Un exceso de peróxido de hidrógeno puede reaccionar con DNA para ocasionar una ruptura de su estructura, producir mutaciones y alterar y liberar bases nitrogenadas. Estos daños bioquímicos oxidativos pueden llevar a la pérdida de integridad de la membrana celular, reducir la actividad enzimática, ocasionar cambios en el transporte cinético, modificaciones en el contenido lipídico de la membrana, y perdida de iones de potasio, amino ácidos, y otro material celular.

Por lo tanto, en el pasado se han hecho intentos de utilizar antioxidantes para inhibir los daños asociados a fuentes de oxígeno activado, cuales, por ejemplo, piruvato y otros alfa-cetoácidos, alfa-hidroxiácidos y compuestos alifáticos como el ácido piruvico y el ácido láctico (Patentes U.S. Nos. 3,920,835, 3,984,556 y 3,988,470). Otro autores han descrito compuestos, métodos, composiciones conteniendo amidas y sales de amonio de alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos y alfa-cetoácidos (Patentes U.S. Nos. 4,105,783, 4,197,316 y 4,294,852).

De nuevo, lactato y sodio piruvato solos o bien en una mezcla han sido reportados para reducir el número de erosiones y úlceras (Pushmann, Arzneimittel Forschung, 33, pág. 410-413 y 415-416, 1983). Además se han descritos muchos otros antioxidantes como el tocoferol (Patente U.S. 4,847,071), una mezcla de amino ácidos, minerales y vitaminas lipofílicas (Patente U.S. 4,533,637) y composiciones para las quemaduras conteniendo sulfadiazina de plata (Patentes U.S. 3,751,590 e 5,143,717).

Se ha dedicado una presentación más larga a los problemas de cicatrización de las quemaduras y de las heridas en cuanto el mecanismo de reparación es prácticamente el mismo una vez de que se ha removido la causa primaria de la degeneración patológica. Estos procesos degenerativos dermatológicos son con frecuencia ocasionados por hongos, bacterias, virus, así que en estos casos es necesario que en la composición farmacéutica que se usa debe estar incluido un principio activo terapéutico. Hoy en día un número creciente de patologías están afectando el dermis y el epidermis de la población de los países más desarrollados, debido en particular a los efectos del estrés ocasionado por la polución del ambiente, por ejemplo acné, seborrea excesiva y keratogénesis, reducido crecimiento del pelo, que también requieren tratamientos específicos. Por razones similares se observa también una creciente demanda de analgésicos, anestésicos, y de medicamentos antiinflamatorios no esteroides para tratar condiciones inflamatorias o bien dolorosas de algunas áreas particularmente afectadas del cuerpo humano, así que el tratamiento local es preferido al tratamiento sistémico por su inferior incidencia en efectos secundarios de los medicamentos que se utilizan. Además, debido a la agresión indirecta y directa de millares de nuevos productos químicos bastante agresivos que han entrado de forma masiva en el ciclo de la vida humana, se está asistiendo a un creciente uso de esteroides tópicos, y de preparaciones medicinales antialérgicas y de antihistamínicas.

El tratamiento de las condiciones patológicas anteriores requiere con mucha frecuencia la aplicación tópica del agente activo que se presume terapéuticamente eficaz, para ser nebulizado uniformemente en las áreas afectadas del cuerpo, a veces por largos periodos. En la actualidad son disponibles varios sistemas para la aplicación tópica de un principio activo farmacéutico tal como lociones, cremas, geles, ungüentos, pastas, espumas, vendaje medicado o parches, sistemas nebulizadores o bien aerosoles. Los dispositivos nebulizadores son en general una combinación de un contenedor de vidrio o bien de plástico en el cual se coloca el producto medicinal para nebulizar. La nebulización se obtiene por medio del producto medicinal para nebulizar. La nebulización se obtiene por medio de una bomba operada manualmente (no presurizada) que co-opera con un elemento dispensador, siendo disponibles en el mercado varios tipos de estos dispositivos. De lo contrario, el dispositivo nebulizador presurizado consiste en un frasco de vidrio o bien de preferencia en cartucho metálico en aluminio, que contiene la composición medicinal para pulverizar. Son disponibles muchos contenedores que han sido anodizados. Estos también pueden tener un recubrimiento interno de resinas de tipo epoxídico.

En la parte superior del contenedor está colocada una abertura de 20-30 mm en la cual se ajustan las válvulas predeterminadas. La válvula se combina a una boquilla dispensadora o a un aplicador, que presenta una forma y una dimensión y presentación normal o bien especial. Muchos tipos de estas boquillas dispensadoras o aplicadores se encuentran actualmente en el mercado.

Un número de composiciones existentes de aerosol incluye las siguientes. La solicitud de patente US2005/0042182 describe composiciones farmacéuticas, cosméticas y espumas cosméticas para aplicaciones tópicas conteniendo como ingrediente activo, urea o un derivado de la misma, procedimientos de fabricación de estas formulaciones y el uso de las composiciones para el tratamiento de varias condiciones dermatológicas asociadas por ejemplo al seco de la piel o del cuero cabelludo.

WO02/30383 describe un producto desodorante para el bienestar del cuerpo humano o bien artículos muy parecidos. Esta invención requiere la aplicación de un producto antimicrobiano que incluye un agente quelante metálico de transición y de un compuesto fenólico o enólico tal como (a) un promotor de la disociación de transferrina que actúa con la reducción del hierro (III) ligado a transferrina a hierro (II) y/o un antioxidante que presenta un grupo terc-butilo fenólico.

WO94/14408 describe composiciones desodorantes para aplicaciones tópicas para la piel humana como por ejemplo axila, presenta como ingrediente activo un hidróxido estratificado que incluye cobre y por lo menos por otro metal, y que tenga la estructura cristalina de spangolita.

5 GB1597147 se relaciona a un contenedor auto-propulsor o dispensador de aerosol que incluye una fase de vapor o de propelente y una fase líquida de propulsor, en forma líquida, y así también un líquido para ser nebulizado. El aerosol incluye el 3,5 % de clorhidrato de aluminio (como antibacteriano), 6,14 % de miristato de isopropilo y el 90 % de isobutano.

10 GB1190013 enseña una composición nebulizada para la higiene íntima femenina que se aplica en el área vaginal conteniendo (a) un propulsor muy volátil o bien una mezcla de propelente (por lo menos el 50 %); (b) por lo menos el 0,1 % (-10 %) del peso de una sustancia suavizante o bien una mezcla de sustancias seleccionadas entre el grupo conteniendo (i) grasas y aceites e (ii) agentes emulsionantes oleosos y grasos no iónicos y (c) un bactericida polimérico (1-6 %).

15 US2003/0007929 describe una composición tópica spray de corticoesteroide, un alcohol, un propulsor y miristato de isopropilo.

20 Además, cuando se desea adoptar un sistema para dispensar una composición farmacéutica con el objetivo de tratar cualquiera de las condiciones patológicas antes indicadas se tienen que tomar en cuenta por los menos cuatro factores principales. El primero depende de las características farmacocinéticas del agente terapéuticamente activo, así por ejemplo si se desea un efecto medicinal solamente tópico o bien sistémico. Algunas sustancias hormonales requieren una absorción transdérmica para lograr los niveles sistémicos deseados, así que tiene que incluirse en la composición un eficaz potenciador de la absorción. Por el contrario, cuando se desea una actividad antiinflamatoria

25 tópica, el sistema de dispensación preferido no tiene que favorecer la absorción sistémica del principio activo.

Segundo punto, el sistema de dispensación depende considerablemente del tipo de patología para tratarse y de la extensión del área afectada en la cual tiene que ser aplicada la composición farmacéutica conteniendo el agente terapéutico activo. A título de ejemplo, cremas, ungüentos (que aparentan un aspecto grasoso o bien aceitoso) y parches no son preferidos en aquellos casos en los cuales tienen que ser aplicados en partes visibles de la piel como cara, cuello, brazos, rodillas y piernas. Por lo tanto la composición farmacéutica no solo tiene que ser terapéuticamente efectiva, sino que ser también conforme a los requisitos del paciente y cumplir con ciertas propiedades y características cosméticas.

30

35 El tercero, pero el principal criterio de selección de un sistema de dispensación depende de la severidad, integridad y dimensión del área cutánea que debe ser tratada. En el caso de áreas grandes y seriamente afectadas para ser tratadas o bien cuando el producto medicinal tiene que ser aplicado sin ningún trauma mecánico, como en el caso de quemaduras y heridas, un sistema de dispensación presurizado para nebulizar (aerosoles) constituye la forma farmacéutica de elección para asegurar una distribución uniforme y atraumática del producto medicinal sobre el área afectada.

40

El cuarto aspecto importante es que el sistema de dispensación no sea oclusivo. De hecho, la composición farmacéutica no debe ocluir la piel o bien la respiración de la membrana con el propósito de evitar problemas de irritación y alergias consiguientes a la exposición prolongada de la piel a un sistema oclusivo.

45 Además es preferible que la composición farmacéutica para aplicar contenga también un compuesto antibacteriano, que incluye uno o más ingredientes con propiedades desinfectante, bacteriostática, de preservante antimicrobiano y/o bactericida, debido a que su presencia ofrece la ventaja adicional de evitar la necesidad de esterilizar la composición por medio de irradiaciones gamma al final del ciclo productivo.

50 En fin es recomendable que el sistema presurizado de dispensación con nebulización contenga también un adecuado agente preservante y estabilizante para asegurar la protección de la contaminación bacteriana sin la necesidad de esterilizar el producto acabado con irradiaciones gamma o bien con otros métodos físicos extremos, que posiblemente es más aconsejable evitar para productos medicinales.

55 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere preferiblemente a una mezcla propelente presurizada. Más bien la invención proporciona una composición del contenido farmacéutico presurizado que resulta de la mezcla de por lo menos un agente nebulizable terapéuticamente activo y de una mezcla propelente presurizada.

60 La composición del contenido farmacéutico presurizado es útil en particular para ser nebulizado en la forma de aerosol de este agente terapéutico para administración tópica.

Es además preferible que la mezcla propelente especial presurizada de la invención, a pesar de que contenga pocos ingredientes, pueda ejercer con simultaneidad muchas propiedades como aquella de propulsor, vehículo, agente preservante, desinfectante y estabilizante, que son muy deseadas para la dispensación del agente terapéuticamente activo.

65

Es otro objeto preferido de la presente invención de proporcionar una mezcla propelente presurizada que consiste de una solución homogénea de ingredientes inactivos sustancialmente exentos de agua, en la cual está disuelto, suspendido o bien emulsionado por lo menos un agente terapéuticamente activo. Es un objetivo principal de la invención que la composición farmacéutica de relleno presurizada contenga adicionalmente por lo menos un agente terapéuticamente efectivo adecuado para el tratamiento tópico en la forma farmacéutica de aerosol de algunas condiciones patológicas que afectan el dermis y el epidermis, y que presentan dificultades de manejo tal como quemaduras, cicatrización de heridas, abrasiones, condiciones de atraso de cicatrización, infecciones tópicas fúngicas, bacterianas y virales. Es otro objeto adicional de la invención de proporcionar una composición farmacéutica de relleno presurizada adecuada para ser nebulizada como aerosol tópico que contiene por lo menos un agente terapéuticamente activo previsto para ejercer propiedades medicinales anti-acnéica, antiseborroica, keratolítica, antiandrogénica, analgésica, anestésica, antiinflamatoria y antihistamínica.

Es otro objeto preferido proporcionar una composición farmacéutica de relleno presurizada en forma de aerosol para nebulizar con facilidad, prontamente y en la forma menos dolorosa posible por vía tópica sobre quemaduras, heridas, abrasiones, y condiciones de atrasos de cicatrización. Por estos usos específicos, cuando se requiese un producto estéril para evitar el riesgo de inducir infecciones, una ventaja adicional es representada por la presencia de un compuesto antibacteriano que comprende uno o más ingredientes con propiedades desinfectante, bacteriostática, bactericida y/o de preservante antimicrobiano, esto para evitar de esterilizar el producto final por irradiación gamma.

Es un objetivo adicional preferente de la invención proporcionar una composición farmacéutica de relleno presurizada en forma de aerosol para nebulizar por vía tópica de forma adecuada, con comodidad y uniformidad sobre áreas extensas de la piel como en las situaciones en las cuales se desea un efecto terapéutico analgésico, anestésico, antiinflamatorio, antialérgico y antihistamínico.

Es aún objetivo preferente de la invención proporcionar una composición farmacéutica de relleno presurizada en forma de aerosol para administrar con comodidad en las partes descubiertas del cuerpo sin ocasionar un aspecto aceitoso tal como es el caso cuando se desea un determinado efecto terapéutico antiacnéico, keratolítico y antiandrogénico.

Es también característica técnica preferente de la invención de disponer de una composición farmacéutica de relleno presurizada sustancialmente exenta de agua, con el fin de reducir las posibilidades de interacción entre los ingredientes, para evitar la inestabilidad que se observa con cierta frecuencia en presencia de humedad entre varios ingredientes activos, y en fin para obtener composiciones que sean adecuadamente estables durante el tiempo de almacenamiento que transcurre entre la producción y el uso sucesivo. Por lo tanto, de preferencia, la mezcla propelente presurizada es totalmente exenta de agua.

Es también un requerimiento fisiológico de la presente invención de proporcionar una composición farmacéutica de relleno presurizada que resulte fisiológicamente compatible con las condiciones de la piel (que no sea excesivamente acida ni tampoco básica), así que no pueda causar ni aumentar la inflamación o bien la irritación de la piel tratada.

Asimismo es otro objetivo fisiológico de la presente invención de proporcionar una composición farmacéutica de relleno presurizada que después de ser nebulizada en la parte afectada de la piel, posee características transpirables para que no se forme una película oclusiva.

De acuerdo a una realización de la presente invención se dispone de una mezcla propelente presurizada sustancialmente exenta de agua constituida por una solución homogénea de pocos ingredientes inertes. La presente invención puede también ofrecer una composición farmacéutica de relleno presurizada que resulta de una mezcla (solución, suspensión o emulsión) de por lo menos un agente terapéuticamente activo nebulizable y de una mezcla propelente presurizada sustancialmente exenta de agua, siendo el agente terapéuticamente activo elegido de forma idónea en relación a la condición patológica que se piensa tratar por vía tópica.

Dicha mezcla propelente presurizada, rigurosamente exenta de agua, contiene (1) por lo menos un líquido propelente inerte, pero de preferencia una mezcla de mínimo dos hidrocarburos alifáticos licuados, bajo condiciones de presión apropiada y en una proporción adecuada con los otros ingredientes inertes; (2) por lo menos un vehículo inerte fisiológicamente aceptable (de preferencia ésteres de ácidos grasos de media cadena), más bien una mezcla de por lo menos dos vehículos inertes que tienen que ser solubles en la mezcla líquida presurizada, en una proporción adecuada con el ingrediente del punto (1) y con la cantidad deseada de principio activo terapéutico; (3) al menos un compuesto antibacteriano más bien que incluye uno o más ingredientes con propiedades bactericida, desinfectante, bacteriostática y/o de preservante antimicrobiano (preferiblemente uno o más clorofenoles substituidos) a una concentración adecuada, que tienen que ser también solubles en la mezcla líquida presurizada y en el vehículo; y (4) opcionalmente (4a) un suavizante-humectante fisiológicamente compatible y (4b) una cantidad apropiada de un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo de los alcoholes de cadena corta en los casos en los cuales se requiere un disolvente orgánico para solubilizar el ingrediente terapéuticamente activo.

El contenido de la composición farmacéutica puede ser nebulizado a una determina presión en los diferentes

empaques disponibles en el mercado en relación a las propiedades de su aplicación. El contenido de la composición farmacéutica empaquetado puede ser un contenedor de presión (de vidrio o de metal, más bien de aluminio) con instalada una válvula apropiada para descargar el material de llenado presente y sellada al interior del recipiente. El contenido de la composición farmacéutica puede ser de muy diversa naturaleza, dependiendo en vía principal por el agente terapéuticamente activo que se va a usar y por las cantidades seleccionadas de cada ingrediente inerte.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

Por lo tanto, en una realización la invención proporciona una mezcla propelente presurizada sustancialmente exenta de agua que comprende una solución homogénea de

- por lo menos el 80,0 % en peso de un propulsor líquido en presión;
- hasta el 15,0 % en peso al menos de un vehículo;
- de 0,01 % a 1,0 % en peso de al menos un compuesto bactericida; opcionalmente
- de 0,5 % a 5,0 % en peso de un suavizante-humectante; y opcionalmente
- menos del 5,0 % en peso de por lo menos un disolvente orgánico.

De preferencia, por lo menos un propulsor líquido en presión es una mezcla del mismo o en diferentes proporciones de por lo menos dos hidrocarburos alifáticos designados entre n-butano, i-butano, propano, bajo apropiadas condiciones variables de presión, que representan sustancialmente al menos el 80,0 % en peso, de preferencia el 90,0 % en peso. Es preferible que por lo menos un vehículo que es fisiológicamente aceptable, por ejemplo miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo o bien una mezcla variable de los mismos, seleccionado de propósito por su solubilidad en la mezcla propelente líquida en presión, no represente más del 15,0 % en peso, más preferiblemente alrededor del 5,0 % en peso. Es preferible que al menos el compuesto bactericida, preferiblemente uno o más ingredientes con propiedades desinfectante, bacteriostática, bactericida y/o de preservante antimicrobiano, y de preferencia seleccionado entre el clorocresol o el cloroxilenol o bien una mezcla de los mismos en diferentes proporciones, sea variable en un intervalo total de 0,001 % en peso a 1,0 % en peso, más preferiblemente de 0,005 % a 0,1 % en peso. Es preferible que al menos el suavizante-humectante opcional compatible fisiológicamente, de preferencia colesterol o cualquier otro agente suavizante fisiológicamente y químicamente compatible con la mezcla propelente presurizada, sea en un intervalo variable de 0,5 % a 5,0 % en peso, más preferiblemente alrededor del 3,0 % en peso; y que opcionalmente al menos el disolvente orgánico seleccionado entre el grupo de los alcoholes de cadena corta (anhídros), incluidos en la composición cuando su presencia es necesaria para solubilizar mejor el principio activo terapéutico, que además tiene que ser fisiológicamente y químicamente compatible con la mezcla propelente presurizada, represente menos del 5,0 % en peso, preferiblemente alrededor del 3,0 % en peso.

La presente invención además proporciona un contenido de composición farmacéutica presurizada que comprende

- una mezcla propelente presurizada exenta de agua como antes descrita, y b) de 0,001 % a 5,0 % en peso de por lo menos un agente activo terapéutico o bien de una mezcla de los mismos, seleccionado de acuerdo al uso terapéutico previsto, apropiadamente disuelto, suspendido o emulsionado en la referida mezcla propelente presurizada. Preferiblemente, el agente terapéuticamente activo o bien una mezcla de los mismos, se nebuliza y se dosifica en una cantidad terapéuticamente efectiva en concentraciones variables entre el intervalo de 0,001 % a 5,0 % en peso, más preferiblemente 1,0 % en peso. Una lista detallada de agentes terapéuticamente efectivos (agrupados por clase terapéutica) que pueden ser aplicados sobre la superficie cutánea para lograr el efecto deseado son indicados en otra parte de la invención.

La presente invención proporciona un dispensador de aerosol que contiene un contenido de composición farmacéutica presurizada como antes descrita, y también un método de llenado del dispensador de aerosol con el contenido de la composición farmacéutica. El método de llenado incluye las etapas de a) llenar un contenedor apropiado con la cantidad en peso o en volumen del vehículo, del compuesto antibacteriano, de un agente terapéuticamente activo, y opcionalmente, un suavizante y un disolvente orgánico; b) sellar el contenedor llenado con un sistema de válvula a presión; y c) adicionalmente llenar el contenedor con el propulsor líquido en presión.

Los anteriores y otros objetos, realizaciones y ventajas de la invención serán evidentes en la siguiente descripción más detallada de las realizaciones preferidas de la invención.

En una realización preferida de la invención la mezcla propelente presurizada resulta de la combinación precisa de la selección de pocos ingredientes inertes heterogéneos que ejercen funciones diferentes y que constituyen una solución líquida homogénea presurizada para suministrar un agente terapéutico activo, así que el contenido de la composición farmacéutica presurizada no requiere agitación antes del uso sucesivo también después de periodos prolongados de inactividad. La referida mezcla propelente presurizada para preparaciones farmacéuticas es un medio inerte apropiado para realizar nebulizadores de un agente terapéuticamente activo, representando una ventaja significativa sobre el estado de la técnica.

De hecho, la primera característica técnica es que por lo menos un propulsor líquido presurizado o preferiblemente una mezcla variable de los mismos en diferentes proporciones de por lo menos dos hidrocarburos alifáticos seleccionados entre n-butano, i-butano y propano, ha sido usada en una cantidad que el propulsor líquido presurizado representa no menos de 80,0 % en peso. Además en primer lugar los hidrocarburos alifáticos son

completamente inertes, así que no reaccionan ni con el agente terapéuticamente activo ni con los otros ingredientes.

En segundo lugar, la mezcla propelente presurizada es substancialmente exenta de agua, así que el agente activo terapéutico y también el contenido de la composición farmacéutica presurizada final resulta más estable en un medio anhidro. De preferencia, la mezcla propelente es substancialmente exenta de agua debido a que muchos principios activos usados en medicina son muy sensibles o bien pueden fácilmente degradarse en presencia de agua o también de humedad. Por lo tanto los aerosoles del contenido de las composiciones farmacéuticas presurizadas que resultan son substancialmente exentos de agua y de humedad, o bien preferiblemente completamente exentos de agua y humedad.

En otra característica técnica preferida de la invención, a pesar de un cierto peligro asociado a los gases líquidos inflamables, la mezcla propelente líquida en presión presenta significativas ventajas ecológicas respecto a los CFC (clorofluorocarburos) a raíz de la publicación de la teoría del ozono que indica que los CFC y otros compuestos orgánicos que contiene cloro degradan el ozono.

Los hidrocarburos alifáticos preferidos son aquellos que tiene una densidad líquida comprendida en un intervalo desde 1,5 g/cm³ hasta 3,0 g/cm³, pero su razón puede variar de acuerdo a varios factores, principalmente la masa acumulada del resto del medio de llenado. Típicas mezclas de propulsores líquidos en presión para los aerosoles farmacéuticos anhidros de la invención son indicadas en la siguiente tabla:

	mezcla 1	mezcla 2	mezcla 3	mezcla 4
n-butano	40,0 %	2,0 %	5,0 %	5,0 %
isobutano	---- %	80,0 %	75,0 %	70,0 %
propano	60,0 %	18,0 %	20,0 %	25,0 %

Los gases son expresados en % del volumen aproximado.

En una segunda característica técnica preferida el vehículo fisiológicamente aceptable ha sido deliberadamente seleccionado entre miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo o bien una mezcla de los mismos por su notable y útil solubilidad a las concentraciones utilizadas (substancialmente menos del 15,0 % en peso) en la mezcla de hidrocarburos alifáticos líquidos en presión. En otra realización técnica la concentración preferida de miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo o bien una mezcla de los mismos son típicamente en el intervalo de desde 1,5 % hasta 4,0 % en peso, pero también pueden ser usadas concentraciones de aproximadamente 5,0 % en peso o inclusive hasta aproximadamente 10,0 %, en aquellos casos en los cuales estas cantidades son necesarias para disolver una gran cantidad de ingrediente terapéuticamente activo. Además estos vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados presentan las ventajas adicionales respecto a cualquiera excipiente para composiciones tóxicas. De hecho, en otra realización técnica los autores han observado que muchos agentes terapéuticamente activos son convenientemente solubles en estos esteres de ácidos a cadena media que han sido seleccionados; además estos son suavizantes no grasosos que son absorbidos rápidamente por la piel. Adicionalmente, debido a su rápida absorción, el vehículo seleccionado es "transpirante" a través de la piel y no oclusivo.

Otra característica técnica adicional es que los clorofenoles seleccionados . como por ejemplo clorocresol o cloroxilenol o bien una mezcla de los mismos, ha sido típicamente seleccionado y clasificado como un ingrediente esencial de la mezcla propelente presurizada en cuanto, a los niveles de concentración usados en el intervalo desde 0,01 % hasta 1,0 % en peso, ejercen dos peculiares propiedades: bactericida-desinfectante y también preservante antimicrobiano. La concentración preferida es en general aproximadamente de 0,1 % en peso, pero debido a su característico olor fenólico una concentración superior al 2,0 % no se utiliza muy a menudo. Además, clorocresol o cloroxilenol han sido deliberadamente seleccionados por su estabilidad a las concentraciones utilizadas (en general alrededor de 0,1 % en peso) en el vehículo y en el propulsor líquido en presión, así que se obtiene una solución homogénea de la mezcla. Adicionalmente clorocresol o bien cloroxilenol a las concentraciones utilizadas presentan una eficacia conservante significativa, que resulta muy útil para controlar la estabilidad microbiana de la composición farmacéutica presurizada final. La actividad es bactericida frente a ambos tipos de microorganismos Gram positivos y Gram negativos (inclusive Pseudomonas aeruginosa), esporas, hongos, y levaduras. Es más efectivo en soluciones acídulas y muestra efectos sinérgicos antimicrobianos con otros agentes antimicrobianos. Clorocresol o cloroxilenol son útiles para controlar bacterias (bactericida a concentraciones de aproximadamente 0,08 % con un contacto de 10 minutos, siendo la CMI típica de 0,02 %), hongos (de 0,01 % hasta 0,04 % después de un contacto de 24 horas), y esporas (a una concentración mayor de 0,012 % a 80° C).

Por lo tanto en otra realización preferida de la invención la mezcla propelente presurizada que es el soporte inerte de la composición farmacéutica ha sido diseñado a propósito para desempeñar una serie de funciones múltiples combinadas como aquella de propulsor, vehículo, preservante antimicrobiano, desinfectante bactericida y estabilizante para uno o más agentes terapéuticamente efectivos asociados a la misma.

Además la presencia de un compuesto antibacteriano, por ejemplo, clorocresol o bien cloroxilenol o bien una mezcla de los mismos, en una mezcla propelente presurizada es esencial y resulta de grande importancia para controlar la carga bacteriana y para garantizar la esterilización del llenado de la composición farmacéutica presurizada, así eliminando la necesidad de esterilizar el dispensador aerosol por medio de radiaciones gamma al final del proceso de producción.

En otra realización opcional de la invención, cuando se desea una composición farmacéutica final con mayores características suavizantes, la mezcla propelente presurizada puede opcionalmente contener por lo menos un ingrediente suavizante-humectante. La sustancia preferida es colesterol, que puede ser empleado en un intervalo variable de 0,5 % hasta el 5,0 % en peso.

En otra realización adicional y opcional de la invención, por lo menos un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo de los alcoholes a cadena corta anhidros puede estar incluido en la mezcla propelente presurizada cuando su presencia se requiere para mejorar la solubilidad de un determinado principio activo terapéutico. Los alcoholes típicamente preferidos son etanol e isopropanol anhidros o bien una mezcla variable de los mismos, y la cantidad usada no supera el 5,0 % en peso, en casos excepcionales hasta un 10,0 % en peso.

La realización principal que caracteriza esta invención es disponer como mínimo de un agente activo terapéutico o bien de una mezcla de los mismos, elegido de acuerdo a la utilización terapéutica que se pretende, que está disuelto, suspendido o emulsionado adentro de dicha mezcla propelente presurizada.

En otra realización preferida que caracteriza la invención, el principio activo terapéutico seleccionado es típicamente dosificado en un cantidad terapéuticamente eficaz de acuerdo a la utilización terapéutica que se pretende, así que están adecuadamente disueltos, suspendidos o emulsionados en dicha mezcla propelente presurizada a concentraciones variables entre un intervalo de 0,001 % hasta un 5,0 % en peso. Ocasionalmente pueden emplearse concentraciones superiores hasta un 5,0 % o bien un 10,0% en peso.

Una amplia variedad de realizaciones pueden ser logradas por los principio activos terapéuticos disponibles, que pueden ser propiamente formulados en el llenado de la composición farmacéutica (aerosoles farmacéuticos) de la invención, así que han sido mejor agrupados de acuerdo a su propio efecto terapéutico conocido. Verdaderamente la presente invención se propone de abarcar y de ser adecuada para ser utilizada por cualquiera de los siguientes medicamentos como agente terapéuticamente efectivo en el contenido de la composición farmacéutica presurizada de la invención:

A-Realización para tratamientos tópicos de quemaduras, heridas, abrasiones y condiciones de atraso de cicatrización de la piel

Por lo tanto, en una realización preferida por lo menos un principio terapéuticamente activo útil para el tratamiento de quemaduras, heridas, abrasiones y asociadas condiciones patológicas ha sido elegido dentro del grupo de las sustancias anabólicas o andrógenas, que pueden activar el ritmo de proliferación y de renovación celular. Entre estas sustancias anabólicas que pueden estimular el proceso de curación de quemaduras y de heridas, los autores han encontrado que algunas moléculas y algunos de sus esteres son generalmente capaces de favorecer la recuperación de la célula, cuales por ejemplo androisoxazol, androstenediol, bolandiol, bolasterona, clostebol, etilestrenol, formebolona, metandriol, metenolona, metiltrenolona, nandrolona, norboletone, oxabolona, oximesterona, quimbolona, stebolona y trembolona. También muchas otras sustancias andrógenas y algunos de sus esteres son capaces de estimular el proceso de curación en quemaduras y heridas, cuales por ejemplo boldenona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona, oxiandrolona, oximetolona, prasterona, stanlolona, stanozolol, testosterona, tiomesterona.

Los inventores han también sorprendentemente encontrado que combinando dichos promotores del proceso de curación con un agente antibacteriano, que puede prevenir o tratar las infecciones bacterianas tópicas, la composición para la curación de quemaduras y heridas puede mejorar la tasa de reanimación de las células lesionadas y la tase de proliferación de la nuevas células mamarias para remplazar las células muertas. Esta asociación cicatrizante puede reducir extraordinariamente el tamaño, la duración, y la gravedad de las quemaduras o bien de las heridas potencialmente infectables o infectadas. Los agentes antibacterianos que por lo general pueden ser utilizados en asociación con el agente anabólico o andrógeno, pueden ser elegidos dentro de una gran variedad y deben ser compatibles y no reaccionar con la "mezcla propelente presurizada".

Específicos ejemplos demostrativos pero no limitativos de agentes antibacterianos abarcan aminoglicosidos, macrólidos, lincosamidas, polipéptidos, penicilinas, tetraciclinas, amfenicoles, ansamicinas y otros antibióticos o mezclas estándar de los mismos o bien cualquier sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más bien el agente antibacteriano es elegido en general adentro del grupo de los antibióticos que incluyen los aminoglicosidos, cuales por ejemplo amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicine, butirosina, dibekacina, diidroestreptomycina, fortimicina(s), fradiomicina, gentamicina, ispamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, undecilato de neomicina, netilmicina, paromomicina (aminosidina), ribostamicina, sisomicina, spectinomycina, estreptomycina, tobramicina, trospectomicina; macrólidos-lincosamidas cuales eritromycina, clindamicina, lincomycina; polipéptidos cuales amfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramacidina(s), gramicidina S, liozima, micamicina, polimixina, pristamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptone, tuberactinomycina, tirocidina, tirotricina, vancomycina, viomicina(s), virginiamycina, zinco-bacitracina; penicilinas cuales amoxicilina, ampicilina, apalcilina, bacampicilina, benzilpenicilina, carbenicilina, fenbenicilina, etacilina,

metampicilina, meticilina, mezlocilina, nafacilina, oxacilina, piperacilina, pivapicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina; tetraciclinas cuales apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina; amfenicoles cuales azidamfenicol, cloramfenicol, florfenicol, tiamfenicol; ansamicinas cuales rifabutina, rifamida, rifampicina, rifamicina, rifapentina; y otros antibióticos cuales ciclosporina, mupirocina, tuberina o mezclas estandarizadas "neosporina" (una mezcla de sulfato de polimixina B, zinc-bacitracina y sulfato de neomicina) y cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

El único o bien los varios agentes antibacterianos para agregar al promotor de la cicatrización de la presente invención se emplea a la dosis terapéuticamente eficaz para el uso tópico, como ya se conoce en la técnica farmacéutica. De hecho, la cantidad de agente antibacteriano para utilizar en las composiciones terapéuticas de la presente invención para el tratamiento antibacteriano de quemaduras y heridas pueden variar dependiendo de la dosificación terapéutica recomendada o bien permitida por aquel específico agente antibacteriano. En general la cantidad de agente antibacteriano presente es la dosis normal necesaria para producir y para obtener el resultado terapéutico esperado. Estas dosificaciones son conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o por un profesional de la técnica médica y no son parte ni son reivindicadas en la presente invención. En una realización preferida, el agente antibacteriano se encuentra en la composición antibacteriana cicatrizante para quemaduras y heridas en una cantidad de 0,02 % a 5,0 %, preferiblemente de 0,15 % a 2,0 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica estructura química y de la CMI (Concentración Mínima Inhibidora) de cada agente antibacteriano considerado.

Asimismo, en la realización preferida, el promotor de la cicatrización puede variar en la composición de 0,05 % a 2,0 % en peso, preferiblemente de 0,1% a 1,0 % en peso.

B-Realización de tratamientos tópicos antifúngicos (antibióticos/sintéticos)

En otra realización preferida de la invención el agente terapéuticamente activo para el tratamiento de infecciones fúngicas puede ser representado por un antibiótico antifúngico del grupo de los polienes, cuales por ejemplo amfotericina-B, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina o bien otros derivados antibióticos relacionados como azaserina, griseofulvina, oligomicina, undecilato de neomicina, sicanina, tubercidina, viridina, mientras que otro grupo está constituido por el antimicótico sintético del grupo de las alilaminas cuales butenafina, naftifina e terbinafina; imidazoles cuales bifonazol, butoconazol, clordantoina, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol; triazoles cuales fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol; otros antifúngicos cuales acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clofenesina, ciclopirox, coparafinato, diamtazol, flucitosina, hexetidina, loflucarban, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propionico, piritiona, salicilanilida, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ácido undecilenoico, o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

En general la cantidad de agente antifúngico es presente en la dosis normal necesaria para producir y para obtener el resultado terapéutico esperado. Estas dosificaciones son conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o por un profesional de la técnica médica y no son parte ni son reivindicadas en la presente invención. El agente antifúngico en general se encuentra en la composición en una cantidad de 0,1 % a 3,0 %, preferiblemente de 1,0 % a 3,0 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica actividad antifúngica de cada agente terapéuticamente activo.

C-Realización para tratamientos tópicos antisépticos

En otra realización preferida el agente terapéuticamente activo para el tratamiento de infecciones bacterianas puede ser representado por un agente antiséptico seleccionado entre el grupo de las guanidinas como alexidina, ambazona, clorexidina, picloxidina; compuestos halogenados como oxioduro de bismuto, yodosubgalato de bismuto, tribromofenato de bismuto, cloruro de bornilo, yodato de calcio, ácido yódico, yodo, monocloruro de yodo, monocloruro de yodo, tricloruro de yodo, yodoformo, tetrayoduro de metenamina, povidona yodada, hipoclorito de sodio, yodato de sodio, triclocarban, triclosán, tricloseno de sodio; nitrofuranos como furazolidona, nidroxizona, nifuroxima, nifurzida, nitrofurazona; fenoles como acetomerocetol, bitionol, salicilato de cadmio, carvacrol, cloroxilenol, clorofeno, creosota, cresol, fenticlor, hexaclorofeno, salicilato de 1-naftilo, salicilato de 2-naftilo, 2,4,6-tribromo-m-cresol, 3',4',5-triclorosalicilanilida; quinolonas como aminoquinurida, benzoxiquina, broxiquinolona, cloroxina, clorquinaldol, cloxiquina, etilhidroxipreina, euprocina, halquinol, hidrastina, sulfato de 8-hidroxiquinolina, yodoclorhidroquina; otros como la solución de acetato de aluminio, solución de aluminio subacetato, sulfato de aluminio, ácido 3-amino-4 hidroxibutirico, ácido bórico, clorhexidina, cloroazodina, acetato de m-cresilo, sulfato de cobre, dibromopropamidina, ichtamol, negatol, noxtiolina, octenidina, ornidazol, beta-propiolactona, alfa-terpineol o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

En general la cantidad de agente antiséptico es presente en la dosis normal necesaria para producir y para obtener el resultado antiséptico esperado. Estas dosificaciones son conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o

por los profesionales de la técnicas médicas, se encuentran en la composición antiséptica en una cantidad de 0,05 % a 5,0 %, preferiblemente de 0,5 % a 2,0 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica actividad antiséptica individual de cada agente terapéuticamente activo.

5 D-Realización para tratamientos tópicos antivirales

10 En otra realización adicional preferida el agente terapéuticamente activo indicado entre aquellos útiles para el tratamiento de infecciones virales tópicas, es representado por un agente antiviral seleccionado entre el grupo de la purinas/pirimidinonas como aciclovir, prodrogas de aciclovir, cidofovir, citarabina, dideoxiadenosina, didanosina, edoxudina, famciclovir, floxuridina, ganciclovir, idoxurina, inosina pranobex, n-doconasol, lamivudina, penciclovir, sorivudina, stavudina, trifluridina, velaciclovir, zalcitabina, zidovudina; otros como acemanano, acetil-leucina, monoetanolamina, amantadina, amidinomicina, delaviridina, foscarnet sódico, indinavir, ketoxal, metizasona, moroxidina, nevirapina, podofilotoxina, ribavirina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, stalimicina, tromantadina, ácido xenazoico o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

15 En general la cantidad de agente antiviral es presente en la dosis normal necesaria para producir y para obtener el resultado antiviral esperado. Estas dosificaciones, conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o por los profesionales de la técnicas médicas, se encuentran en la composición antiviral en una cantidad de 0,3 % a 5,0 %, preferiblemente de 1,0 % a 2,0 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica actividad antiviral individual de cada agente terapéuticamente activo.

20 E-Realización para tratamientos tópicos anti-acné, antiseborreicos, keratolíticos

25 En otra realización adicional el agente terapéuticamente activo seleccionado entre aquellos útiles para el tratamiento del acné puede ser representado por una sustancia activa cual la algestona acetofenida, ácido azelaico, peróxido de benzoilo, cioteronel, ciproterona, isotretinoína, notretinida, resorcinol, ácido retinoico, tazaroteno, tetroquinona, tioxolona, tretinoína o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, mientras que para el tratamiento de la seborrea el agente terapéuticamente activo puede ser representado por cualquiera sustancia activa cual la cloroxina, diacetato de 3-o-lauroilpiridoxol, piroctona, piritiona, resorcinol, sulfuro de selenio, tioxolona o bien cualquiera de sus esteres o sales de adición farmacéuticamente aceptables. Para tratamientos keratolíticos se pueden usar sustancias como los alfa-hidroxi ácidos, el ácido glicólico o bien el ácido salicílico. Para tratamientos keratolíticos más enérgicos, como se requiere en la psoriasis se pueden usar sustancias como el calcipotriol.

30 La cantidad preferida de agente activo útil para el tratamiento del acné, seborrea y keratitis en la composición de la invención puede variar de 0,02 % hasta 3,0 %, preferiblemente de 0,10 % a 1,5 % en peso, esto dependiendo de la específica actividad terapéutica individual del agente activo para la patología que se pretende tratar.

35 F- Realización para tratamientos anti-andrógenos (crecimiento del cabello)

40 En otra realización de preferencia, el agente terapéuticamente activo seleccionado entre aquellos que muestran actividad antiandrogénica, útiles para el tratamiento del crecimiento del cabello, puede ser representado por una sustancia activa la cual puede ser bicalutamida, bifluranol, cioteronel, ciproterona, acetato de delmadinona, flutamida, nilutamida, osaterona, oxendolona o bien cualquiera de sus esteres o sales de adición farmacéuticamente aceptables.

45 La cantidad de sustancia activa en la composición de la invención para el tratamiento del crecimiento del cabello puede varia del 0,02 % hasta 3,0 %, preferiblemente de 0,05 % a 1,0 % en peso, esto dependiendo de la específica actividad farmacológica del agente terapéuticamente activo considerado.

50 G-Realización para tratamientos tópicos analgésicos (no narcóticos)

55 En otra realización adicional el agente terapéuticamente activo con actividad analgésica (no narcótica), seleccionado entre aquellos útiles para el tratamiento de condiciones dolorosas locales, puede ser representado por una sustancia activa tal como aceclofenaco, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, bencidamina, bromofenaco, bufexamaco, capsaicina, clometacina, clonixina, diflunisal, fenoprofeno, ácido flufenámico, flupirtina, fluproquazona, flurbiprofeno, ácido genticóico, glafenina, ibufenaco, indoprofeno, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, acetilsalicilato de magnesio, metofolina, naproxeno, nefopam, salicina, talniflumato, tenoxicam, ácido tolfenámico, tramadol, zomepiraco; o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

60 En general la cantidad de analgésico (no narcótico) es presente en la dosis normal necesaria para producir y para obtener el resultado analgésico esperado. Estas dosificaciones, conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o por los profesionales de las técnicas médicas, no son parte ni son reivindicadas en la presente invención. La cantidad de analgésico (no narcótico) generalmente presente en la composición de la invención es en la orden de 0,5 % hasta 3,5 %, de preferencia de 1,0 % hasta 2,0 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica actividad de cada agente terapéuticamente activo considerado y del grado de actividad analgésica deseada.

65

H-Realización para tratamientos tópicos anestésicos

En otra realización adicional preferida de la invención el agente terapéuticamente activo seleccionado entre aquellos útiles para ejercer una actividad analgésica es representado por una sustancia activa como acetamidoeugenol, ambucaína, ametocaína, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bupivacaína, butacaína, butamben, butanilcaína, butetamina, carticaína, cincocaína, etidocaína, dibucaína, dimetocaína, diperodón, etidocaína, etoxadrol, fomocaína, ketamina, lidocaína, mepivacaína, midazolam, fenacaína, piridocaína, prilocaína, procaína, propipocaína, propofol, tetracaína, tiopental, trimecaína, zolamina; o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

En general, el anestésico es presente en la dosis normal necesaria para producir y para lograr el resultado anestésico deseado. Estas dosificaciones, conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o por los profesionales de las técnicas médicas, no son parte ni son reivindicadas en la presente invención. La cantidad de anestésico adecuada para producir el efecto deseado es en general en el intervalo desde 0,5 % hasta 4,0 %, preferiblemente de 1,0 % a 2,5 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica actividad anestésica del agente terapéuticamente activo.

I-Realización para tratamientos tópicos antiinflamatorios (AINE)

Por lo tanto, en otra realización preferida de la invención el agente terapéuticamente activo útil para el tratamiento de condiciones inflamatorias locales puede ser representado por un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como el etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflumico, talniflumato, ácido tolfenámico; derivados del ácido arilacético, como aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, bromfenaco, bufexamaco, diclofenaco, etodolaco, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tolmetin, zomepiraco; derivados del ácido arilbutírico como fenbufeno, xenbucina; derivados del ácido arilcarboxílico como clidanaco, ketorolaco, kinoridina; derivados del ácido arilpropiónico como benxoprofeno, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico; derivados del ácido salicílico como el ácido acetilsalicílico, duflunisal, ácido gentísico, acetilado de glicol, acetilsalicilato de arginina y lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, olsalazina sulfasalazina; tiazincarboxamidas como ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam; otros como S-adenosilmetionina, bendazaco, bencidamina, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, superóxido dismutasa, tenidap; o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de agente antiinflamatorio (no esteroideo) es presente en la dosis normal necesaria para producir y para lograr el efecto antiinflamatorio deseado. Estas dosificaciones son conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o por los profesionales de las técnicas médicas y no son parte ni son reivindicadas en la presente invención. La cantidad de antiinflamatorio adecuada para producir el efecto deseado es en general en el intervalo desde 0,5 % hasta 10,0 %, preferiblemente de 1,0 % a 3,0 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica actividad farmacológica individual de cada agente terapéuticamente activo.

K-Realización para tratamientos tópicos corticosteroides

En una realización adicional preferida de la invención el agente terapéuticamente activo útil para el tratamiento de las condiciones tópicas inflamatorias puede ser representado por un corticosteroide cual betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, 21-fosfato de dexametasona, fludrocortisona, flumetasona, fluocinonida, fluocinonida desonida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, fluorocortolona, halcinonida, halopredona, hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, 21-fosfato de prednisolona, acetónido de triamcinolona y algunos de sus esteres. Ejemplos adicionales de agentes antiinflamatorios esteroideos utilizados en las presentes composiciones incluyen cortodoxona, fluoracetona, fludrocortisona, diacetato de diflorasona, acetónido de flurandrenolona, amcinafel, betametasona, clorprednisona, clorcortelona, descinolona, desonida, diclorisona, difluprednato, fluclosona, flunisolida, flucortolona, fluprednisolona, meprednisona, cortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, flucetonida, fludrocortisona, flurandrenolona, medrisona, benzoato de betametasona, clorprednisolona, clocortolona, acetónido de descinolona, difluprednato, flucoronida, flumetasona, fluperolona, prametasona, prednisolamato, prednival, cortivazol, formocortal, nivazol y algunos esteres de los mismos.

La cantidad preferida del ingrediente activo útil para el tratamiento de las condiciones inflamatorias de la piel se encuentra en la composición farmacéutica de la invención en un intervalo desde 0,02 % hasta 3,0 %, preferiblemente desde 0,1 % a 1,5 % en peso, esto dependiendo de cada agente terapéuticamente activo utilizado para la patología tratada.

L-Realización para tratamientos tópicos antialérgicos y antihistamínicos

En otra preferente realización adicional el principio activo terapéutico útil para el tratamiento de condiciones alérgicas y antihistamínicas tópicas puede ser representado por una sustancia antialérgica cual amlexanox, astemizolo, azelastina, cromolina, ibudilast, lodoxamida, nedocromilo, oxatomida, pemirolast, pentigetida, picumast, repirinast, 5 suplast tosilato, tranilast, traxanox; o bien por una sustancia antihistamínica seleccionada del grupo de las derivado del grupo de las alquilaminas como la acrivastina, bamipina, bromfeniramina, clorfenamina, dexclorfeniramina, dimetindeno, metron S, feniramina, pirrobutamina, tenaldina, tolpropamina, triprolidina; aminoalquil éteres cuales bietanautina, bromodifenhidramina, carbinoxamina, clemastina, doxilamina, embramina, medrilamina, orfenadrina, feniltoloxamina, setasina; derivados de las etilendiaminas como aloclamida, cloropiramina, cloroteno, histapirrodina, 10 metafulireno, metafenileno, metapirileno, pirilamina, talastina, tenildiamina, tonzilamina, tripeleennamina, zolamina; piperazinas cuales ceterizina, clorciclizina, clocinizina, idroxizina; fenotiazinas cuales ahistan, alimemazina, fenetazina, hidroxietilprometazina, isoprometazina, mequitazina, prometazina, metilsulfato de tiazinamio; otros tricíclicos cuales azatadina, clobenzepam, ciproheptadina, depropina, isotipendil, loratadina; y otros como antazolina, astemizol, azelastina, cetoxima, clemizol, clobenztropina, ebastina, emedastina, epinastina, fexofenadina, 15 levocabastina, mebhidrolina, fenindamina, terfenadina, tritocualina; o bien cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de agente antialérgico y antihistamínico es presente en la dosis normal necesaria para producir y para obtener el resultado deseado. Estas dosificaciones son conocidas por los expertos artesanos farmacéuticos o por los 20 profesionales de las técnicas médicas, y no son parte ni son reivindicadas en la presente invención. En una realización preferida la dosificación del agente antialérgico y antihistamínico para producir el efecto deseado se encuentra en un intervalo desde 0,5 % hasta 5,0 %, preferiblemente de 1,0 % a 3,0 % en peso, esto dependiendo principalmente de la específica actividad farmacológica del agente terapéuticamente activo.

M-Realización para tratamientos tópicos inmunosupresores (inhibidores TNF-alfa).

En otra realización adicional preferida el agente terapéuticamente activo útil para el tratamiento de condiciones inflamatoria tópicas, refractarias a la terapia convencional con corticosteroides, comprende un inmunosupresor 30 tópico (inhibidor de TNF-alfa) como el tacrolímús, pimecrolímús, imiquimod. De hecho estos agentes activos suelen ser indicados para el tratamiento de moderadas y graves dermatitis atópicas, cuando se deben tratar partes extensas de la superficie del cuerpo, este medio nebulizado representa una considerable ventaja respecto a los medicamentos existentes en la forma de crema o de ungüento.

La cantidad preferida de dicha sustancia útil para el tratamiento de dermatitis atópica refractaria a los 35 corticosteroides convencionales, es presente en la composición farmacéutica de la invención en un intervalo de 0,03 % hasta 1,0 %, de preferencia alrededor del 0,1 % en peso, esto dependiendo de la patología a tratar y de la duración del tratamiento.

Una ventaja notable de la invención es que el contenido de la composición farmacéutica presurizada no es oclusivo, 40 así que, cuando se aplica sobre la piel, resulta ser muy transpirable. Por lo tanto el cumplimiento terapéutico del paciente resulta mejorado considerablemente ya que el nuevo sistema no ocluye la piel o la membrana y por lo tanto la composición farmacéutica de la invención minimiza los problemas de irritación local y de sensibilización alérgica que pueden derivar de una prolongada exposición de la piel tanto al agente activo terapéutico y a la mezcla propelente. 45

Otra notable ventaja adicional de la composición farmacéutica de la invención es que la mezcla propelente presurizada es un líquido presurizado y por lo tanto el agente activo terapéutico está disuelto, suspendido o bien emulsionado de una forma más homogénea adentro del contenedor del aerosol presurizado. Como consecuencia 50 directa, la mezcla nebulizada suministrada contiene un porcentaje homogéneo de principio activo terapéutico.

Constituye otra ventaja adicional la composición farmacéutica de la invención que puede ser utilizada para tratar áreas extensas y afectadas de forma crítica, sin algún trauma mecánico, como en el caso de quemaduras o bien 55 heridas, asegurando así una distribución atraumática e uniforme de la composición farmacéutica sobre el área afectada.

Adicionalmente, la composición farmacéutica presurizada de la invención resulta fisiológicamente compatible con las condiciones de la piel (no demasiado ácida ni básica), en tal forma no de ocasionar ni de aumentar el estado de inflamación o de irritación del área tratado.

Una ventaja técnica adicional de la composición farmacéutica de la invención es la estabilidad, que se debe a dos 60 ventajas combinadas. El contenido de la composición farmacéutica presurizada es exento de agua, así que hay una muy escasa posibilidad que la humedad o bien el agua pueda dañar o hidrolizar el agente terapéuticamente efectivo. Y más aún la presencia de un agente preservante apropiado como el clorocresol o el cloroxileno o bien una mezcla de los mismos a concentraciones idóneas controla y previene la proliferación de posibles contaminaciones bacterianas, que pueden ocasionar la inactivación del principio activo terapéutico. Por lo tanto, las composiciones 65

farmacéuticas de la invención muestran datos de estabilidad satisfactorios durante el almacenamiento comprendido entre la producción y la utilización.

5 El contenido de la composición farmacéutica presurizada es de preferencia suministrado nebulizándolo de un dispensador aerosol. Por lo tanto, el contenido de la composición farmacéutica presurizada de la invención puede ser oportunamente preparado repartiendo el peso o bien el volumen deseado en un contenedor adecuado (de vidrio o de metal, más bien de aluminio) que es sellado con un apropiado sistema con válvula de presión y llenado con el propulsor para conseguir el peso deseado y la presión adecuada (en general una presión aproximada de 3 bar). El volumen del contenedor para el llenado de la composición farmacéutica por lo general va de 10 ml hasta 200 ml. No se aconsejan volúmenes superiores debido a la presencia de propelentes inflamables de hidrocarburos alifáticos.

15 Así también la invención se refiere a una forma farmacéutica dosificada que se basa en la composición farmacéutica antes definida. Además la invención incluye un método de utilizar la composición farmacéutica presurizada en virtud del cual se puede suministrar en un previsto punto de aplicación una dosis definida de contenido medicinal por medio de una válvula dosadora opcional. El lugar de aplicación previsto es de preferencia la piel y es preferible aplicar una dosis medida sobre una determinada porción de superficie.

La invención será ahora descrita en referencia a los siguientes ejemplos.

20

EJEMPLO 1

25 Preparación de 1.000 frascos de composición farmacéutica aerosol (200,0 ml) para el tratamiento tópico de heridas infectadas.

30 Las fases de producción han sido realizadas en un área bacteriológicamente controlada, oportunamente equipada con una estación de llenado de aerosol bajo flujo laminar, siendo las instalaciones farmacéuticas operadas a las siguientes condiciones ambientales de humedad relativa (H.R.) : 35 % - 50 % y de temperatura (t°) : 22° ± 3° C.

Composición cuali-cuantitativa de cada unidad individual y de un lote de 1.000 frascos:

Ingredientes	200,0 ml frasco g/frasco	1.000 frascos Total Kg
Sulfato de polimixina B (6.000 U.I. = 1,0 mg)	200.000 U.I. (0,033)	----- 0,033
Zinco-bacitracina (10.000 = 166,0 mg)	10.000 U.I. (0,166)	----- 0,166
Miristato de isopropilo	1,600	1,600
Colesterol	0,180	0,180
Clorocresol	0,002	0,002
Mezcla propelente 1	88,199	88,199
Mezcla de llenado	<u>90,180</u>	<u>90,180</u>

50 La fabricación de 1,981 Kg de llenado de composición farmacéutica se ha realizado de conformidad a los métodos bien conocidos por un artesano experto en aerosoles para preparaciones tópicas. Después de repartir bajo flujo laminar 1,981 g de mezcla de llenado en cada uno de los 1.000 frascos (200.0 ml de volumen), cada contenedor ha sido sellado con la porción redonda de la válvula de presión.

55 Posteriormente el frasco sellado ha sido llenado a través del vástago de la válvula con la mezcla de gas propelente 1 (88,199 g/frasco) bajo oportuna presión hasta a obtener el peso deseado de cada frasco. Al final ha sido instalado el pulsador de pulverización conectado al vástago de la válvula.

Se han obtenido 982 frascos de 200,0 ml de una composición farmacéutica en aerosol para uso tópico útil para el tratamiento de heridas infectadas. Rendimiento final de producción: 96,20 %.

EJEMPLO 2

60 *Preparación de 1.200 frascos de composición farmacéutica aerosol (40,0 ml) útil para tratamientos analgésicos tópicos*

65 Las fases de fabricación han sido realizadas en instalaciones farmacéuticas operadas a las siguientes condiciones ambientales de humedad relativa (H.R.) : 35 % - 50 % y de temperatura (t°) : 22° ± 3° C.

Composición cuali-cuantitativa de cada unidad individual y de un lote de 1.200 frascos:

ES 2 456 115 T3

Ingredientes	40,0 ml frasco g/frasco	1.200 frascos Total Kg	
5	Etofenamato (*)	2,000	2,400
	Miristato de isopropilo	3,800	4,500
	Palmitato de isopropilo	1,200	1,440
	Etanol (anhidro)	2,800	3,360
	Colesterol	0,160	0,192
10	Clorocresol	0,005	0,006
	Mezcla propelente 4	24,300	29,160
	Mezcla de llenado	34,265	41,118
15	(*) como 100 % de etofenamato		

La fabricación de 11,958 Kg de llenado de composición farmacéutica se ha realizado de acuerdo a los métodos bien conocidos por un artesano experto de aerosoles para preparaciones tópicas. Después de la repartición de 9,965 g de mezcla de llenado en cada uno de los 1.200 frascos (40.0 ml de volumen), cada contenedor ha sido sellado con la porción redonda de la válvula de presión.

Posteriormente el frasco sellado ha sido llenado a través del vástago de la válvula con la mezcla de gas propelente 4 (24,3 g/frasco) bajo oportuna presión hasta obtener el peso deseado de cada frasco. Al final ha sido instalado el pulsador de pulverización conectado al vástago de la válvula.

Se han obtenido 1.173 frascos de 40,0 ml de una composición farmacéutica en aerosol útil para tratamientos tópicos analgésicos. Rendimiento final de producción: 97,75 %.

EJEMPLO 3

Preparación de 2.000 frascos de composición farmacéutica aerosol (30,0 ml) para el tratamiento tópico de quemaduras.

Las fases de producción han sido realizadas en un área bacteriológicamente controlada, oportunamente equipada con una estación de llenado de aerosol bajo flujo laminar, siendo las instalaciones farmacéuticas operadas a las siguientes condiciones ambientales de humedad relativa (H.R.) : 35 % - 50 % y de temperatura (t°) : 22° ± 3° C.

Composición cuali-cuantitativa de cada unidad individual y de un lote de 2.000 frascos:

Ingredientes	30,0 ml frasco g/frasco	2.000 frascos Total Kg	
45	Acetato de clostebol (*)	0,150	0,300
	Sulfato de neomicina (**)	0,150	0,300
	Miristato de isopropilo	2,685	5,370
	Clorocresol	0,003	0,006
	Mezcla propelente 3	16,412	32,824
50	Mezcla de llenado	19,400	38,800

(*) como 100 % de acetato de clostebol
(**) aumentar hasta el 100 % de neomicina base

La fabricación de 5,976 Kg de llenado de composición farmacéutica se ha realizado de acuerdo a los métodos bien conocidos por un artesano experto en la preparación de aerosoles tópicos. Después de repartir bajo flujo laminar 2,988 g de la mezcla de llenado en cada uno de los 2.000 frascos (30.0 ml de volumen), cada contenedor ha sido sellado con la porción redonda de la válvula de presión.

En seguida el frasco sellado ha sido llenado a través del vástago de la válvula con la mezcla de gas propelente 3 (16,412 g/frasco) bajo oportuna presión hasta a obtener el peso deseado de cada frasco. Al final ha sido instalado el pulsador de pulverización conectado al vástago de la válvula.

Se han obtenido 1.939 frascos de 30,0 ml de una composición farmacéutica en aerosol para uso tópico, útil para el tratamiento de quemaduras. Rendimiento final de producción: 96,95 %.

ES 2 456 115 T3

EJEMPLO 4

Preparación de 1.500 frascos de composición farmacéutica aerosol (30,0 ml) para tratamientos tópicos antihistamínicos.

Las fases de producción han sido realizadas en instalaciones farmacéuticas operadas a las siguientes condiciones ambientales de humedad relativa (H.R.) : 35 % - 50 % y de temperatura (t°) : 22° ± 3° C.

Composición cuali-cuantitativa de cada unidad individual y de un lote de 1.500 frascos:

Ingredientes	30,0 ml frasco g/frasco	1.500 frascos Total Kg
Clorhidrato de prometacina	0,600	0,900
Miristato de isopropilo	1,785	2,678
Colesterol	0,125	0,187
Etanol (anhidro)	2,800	4,200
Clorocresol	0,002	0,003
Isobutirato de fenoxietilo	0,023	0,034
Mezcla propelente 4	16,500	24,750
Mezcla de llenado	<u>22,835</u>	<u>32,752</u>

La fabricación de 8,002 Kg de llenado de composición farmacéutica se ha realizado de conformidad a los métodos bien conocidos por un artesano experto en aerosoles para preparaciones tópicas. Después de la repartición bajo flujo laminar de 5,335 g de mezcla de llenado en cada uno de los 1.500 frascos (30.0 ml de volumen), cada contenedor ha sido sellado con la porción redonda de la válvula de presión.

Posteriormente el frasco sellado ha sido llenado a través del vástago de la válvula con la mezcla de gas propelente 4 (16,5 g/frasco) bajo oportuna presión hasta a obtener el peso deseado de cada frasco. Al final ha sido instalado el pulsador de pulverización conectado al vástago de la válvula.

Se han obtenido 1436 frascos de 30,0 ml de composición farmacéutica en aerosol útil para tratamientos tópicos antihistamínicos. Rendimiento final de producción: 95,73 %.

EJEMPLO 5

Preparación de 1.800 frascos de vidrio de composición farmacéutica aerosol (30,0 ml) útil para tratamientos tópicos antialérgico-antihistamínicos.

Las fases de producción han sido realizadas en instalaciones farmacéuticas operadas a las siguientes condiciones ambientales de humedad relativa (H.R.) : 35 % - 50 % y de temperatura (t°) : 22° ± 3° C.

Composición cuali-cuantitativa de cada unidad individual y de un lote de 1.800 frascos de vidrio:

Ingredientes	30,0 ml frasco g/frasco	1.800 frascos Total Kg
Maleato de dexclorfeniramina	0,300	0,540
Palmitato de isopropilo	1,825	3,285
Colesterol	0,125	0,225
Etanol (anhidro)	2,550	4,590
Clorocresol	0,002	0,004
Mezcla propelente 4	16,800	30,240
Mezcla de llenado	<u>21,602</u>	<u>38,884</u>

La preparación de 8,644 Kg de llenado de composición farmacéutica se ha realizado de conformidad a los métodos bien conocidos por un artesano experto en preparaciones aerosoles tópicas. Después de repartir bajo flujo laminar de 4,802 g de la mezcla de llenado en cada uno de los 1.800 frascos de vidrio (30.0 ml de volumen), cada contenedor ha sido cerrado con una válvula de presión.

Posteriormente el frasco de vidrio sellado ha sido llenado a través del vástago de la válvula con la mezcla de gas propelente 4 (16,8 g/frasco de vidrio) bajo oportuna presión hasta a obtener el peso deseado del contenedor. Al final ha sido instalado el pulsador de pulverización conectado al vástago de la válvula. Se han obtenido 1704 frascos de

ES 2 456 115 T3

vidrio de 30,0 ml de una composición farmacéutica en aerosol útil para tratamientos tópicos antialérgicos-antihistamínicos.

Rendimiento final de producción: 94,66 %.

5 EJEMPLO 6

Preparación de 1.600 frascos de composición farmacéutica aerosol (30,0 ml) útil para tratamientos tópicos antifúngicos.

10 Las fases de producción han sido realizadas en instalaciones farmacéuticas operadas a las siguientes condiciones ambientales de humedad relativa (H.R.) : 35 % - 50 % y de temperatura (t°) : 22° ± 3° C.

Composición cuali-cuantitativa de cada unidad individual y de un lote de 1.600 frascos:

15 Ingredientes	30,0 ml frasco g/frasco	1.600 frascos Total Kg
	Terbinafina clorhidrato	0,300
	Miristato de isopropilo	0,480
20	Colesterol	3,824
	Etanol (anhidro)	0,176
	Clorocresol	6,720
	Mezcla propelente 4	0,006
	16,650	26,640
25	Mezcla de llenado	23,654
		37,846

30 La fabricación de 11,206 Kg de llenado de composición farmacéutica se ha realizado de conformidad a los métodos bien conocidos por un artesano experto en preparaciones aerosoles tópicas. Después de repartir 7,004 g de la mezcla de llenado en cada uno de los 1.600 frascos (30.0 ml de volumen), cada frasco ha sido sellado con la porción redonda de la válvula de presión.

Posteriormente el frasco sellado ha sido llenado a través del vástago de la válvula con la mezcla de gas propelente 4 (16,650 g/frasco) bajo oportuna presión hasta a obtener el peso deseado de cada frasco. Al final ha sido instalado el pulsador de pulverización conectado al vástago de la válvula.

35 Se han obtenido 1.558 frascos de 30,0 ml de una composición farmacéutica en aerosol útil para tratamientos antifúngicos. Rendimiento final de producción: 97,37 %.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 a) una mezcla propelente presurizada rigurosamente exenta de agua que comprende una solución homogénea de: por lo menos el 80,0 % en peso de al menos un propulsor líquido en presión;
 5 hasta el 15,0 % en peso al menos de un vehículo; de 0,001 % a 1,0 % en peso de por lo menos un derivado del clorofenol;
 b) de 0,001 % a 5,0 % en peso de por lo menos un agente terapéuticamente activo o bien una mezcla variable.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que se incluye de 0,5% a 5,0% en peso de por lo
 10 menos un suavizante-humectante.
3. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que se incluye menos del
 5,0 % en peso de por lo menos un disolvente orgánico.
- 15 4. Una mezcla propelente presurizada exenta de agua según la reivindicación 1, en la que por lo menos un propulsor líquido en presión incluye una mezcla de por lo menos dos hidrocarburos alifáticos seleccionados entre n-butano, isobutano y propano.
- 20 5. Una mezcla propelente presurizada exenta de agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que por lo menos un vehículo comprende miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo o bien una mezcla variable de los mismos.
- 25 6. Una mezcla propelente presurizada exenta de agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el derivado del clorofenol ha sido deliberadamente seleccionado entre clorocresol y cloroxilenol o bien una mezcla variable de los mismos.
7. Una mezcla propelente presurizada exenta de agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que por lo menos el suavizante-humectante es colesterol.
- 30 8. Una mezcla propelente presurizada exenta de agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que por lo menos un disolvente orgánico es un alcohol a cadena corta.
- 35 9. Uso de clorocresol o de cloroxilenol o bien de una mezcla variable de los mismos en una mezcla propelente presurizada exenta de agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para controlar la carga bacteriana y por consiguiente evitar la esterilización por radiación gamma del dispensador aerosol al final del proceso productivo.
- 40 10. El contenido de una composición farmacéutica presurizada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que por lo menos un agente terapéuticamente activo o bien una mezcla variable de los mismos, incorporado en la mezcla propelente presurizada exenta de agua, es incluido de 0,05 % a 4,0 % en peso.
- 45 11. El contenido de una composición farmacéutica presurizada según la reivindicación 10, en la que por lo menos un agente terapéuticamente activo es uno o bien más agentes para el tratamiento de quemaduras, heridas, abrasiones, condiciones de atrasos de cicatrización de la piel, y también infecciones cutáneas de origen fúngico, infecciones tópicas bacterianas, infecciones tópicas virales, acné, seborrea, keratitis, psoriasis, pérdida del cabello, condiciones de dolor localizado, condiciones inflamatorias tópicas, la producción de efectos anestésicos, la promoción de efectos antialérgicos y antihistamínicos y también para un tratamiento inmunosupresor tópico.
- 50 12. El contenido de una composición farmacéutica presurizada según las reivindicaciones 10 y 11, en la que por lo menos un agente terapéuticamente activo comprende uno o más promotores de la cicatrización y uno o más agentes antibacterianos o antibióticos o bien una mezcla de los mismos.
- 55 13. El contenido de una composición farmacéutica presurizada según la reivindicación 12 que comprende: cerca del 85,0 % en peso de un propulsor líquido presurizado que incluye n-butano, isobutano y propano en la proporción en volumen de aproximadamente 1: 15: 4; cerca 14,0 % en peso de miristato de isopropilo; cerca 0,015 % en peso de clorocresol; cerca 0,8 % en peso de clostebol acetato; y cerca 0,8 % en peso de sulfato de neomicina.
- 60 14. Un dispensador de aerosol que engloba el contenido de una composición farmacéutica presurizada según la reivindicación 10.
- 65 15. Un método para rellenar un dispensador de aerosol según la reivindicación 14, que comprende las fases de : llenar un contenedor adecuado con el peso o el volumen deseado del vehículo, del desinfectante bactericida, del agente terapéuticamente activo y opcionalmente del suavizante-humectante y del disolvente orgánico;

ES 2 456 115 T3

sellar el contenedor relleno con un sistema de válvula de presión: y adicionalmente, llenar el contenedor con un propulsor líquido bajo presión.