

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 390**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 8/04** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2007 E 12162257 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2494959**

54 Título: **Vehículo espumante de ácido carboxílico y composiciones farmacéuticas del mismo**

30 Prioridad:

**05.07.2006 US 818634 P**

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

**02.03.2015**

73 Titular/es:

**FOAMIX PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
2 Holzman Street, Weizmann Science Park  
Rehovot 7670402, IL**

72 Inventor/es:

**BERMAN, TAL;  
ZIV, ENBAL;  
SCHUZ, DAVID;  
TAMARKIN, DOV y  
FRIEDMAN, DORON**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 530 390 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

Vehículo espumante de ácido carboxílico y composiciones farmacéuticas del mismo

Antecedentes de la invención

Esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas y cosméticas espumables.

5 La administración tópica externa es una ruta importante para la administración de fármacos en el tratamiento de enfermedades. Muchos grupos de fármacos, incluyendo, por ejemplo, medicaciones antibióticas, antifúngicas, antiinflamatorias, anestésicas, analgésicas, antialérgicas, corticosteroides, retinoides y antiproliferativas son administradas preferiblemente en medios hidrófobos, a saber ungüentos. Sin embargo, los ungüentos frecuentemente forman una barrera impermeable, de tal manera que los productos metabólicos y las excreciones de las heridas a las cuales son aplicados no son fácilmente removidos o drenados. Adicionalmente, es difícil para el fármaco activo disuelto en el vehículo pasar a través de la capa barrera de petrolato blanco en el tejido herido, de tal manera que la eficacia del fármaco se reduce. Además, los ungüentos y cremas frecuentemente no crean un ambiente para promover la respiración del tejido herido y no son favorables para la respiración normal de la piel. Una desventaja adicional de los productos basados en gel de petróleo se relaciona con la sensación grasosa remanente después de su aplicación tópica sobre la piel, membranas mucosas y heridas.

20 Las espumas son consideradas un vehículo más conveniente para administración tópica de agentes activos. Hay varios tipos de espumas tópicas, incluyendo espumas acuosas, tales como las espumas de afeitar comúnmente disponibles; espumas hidroalcohólicas, espumas basadas en emulsiones, que comprenden componentes oleosos y acuosos, y espumas oleaginosas, las cuales consisten de un alto contenido de aceite. En terapia para la piel, las espumas que contienen aceite son preferidas, puesto que el aceite contribuye a la protección y humectación de la piel, lo cual mejora el efecto terapéutico de la formulación.

Los ácidos dicarboxílicos son conocidos por poseer propiedades terapéuticas. Los ácidos dicarboxílicos, y sus derivados mercapto, éster y sal han sido utilizados en el tratamiento de una variedad de trastornos y/o condiciones de la piel.

25 El ácido azelaico (AZA) es una molécula de cadena recta de nueve carbonos de origen natural con dos grupos carboxilo terminales. El AZA es un agente antiqueratinizante, que despliega efectos antiproliferativos sobre los queratinocitos y modula las fases temprana y terminal de la diferenciación epidérmica. El AZA es un inhibidor competitivo de la reducción de testosterona a dihidrotestosterona, y como tal se supone que reduce la producción de sebo en las glándulas sebáceas. Adicionalmente, investigaciones recientes han demostrado que al AZA y el ácido sebáico también tienen propiedades antibacterianas y antifúngicas. Los estudios de la relación estructura-actividad han revelado que estos efectos son retenidos cuando el ácido dicarboxílico tiene un esqueleto de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 carbonos.

35 Los ésteres de ácido dicarboxílico son conocidos por contribuir a la penetración en la piel de un agente activo. Los efectos de potenciamiento sobre la penetración de la piel del nicotinato de metilo han sido observados con adipato de dibutilo y adipato de dioctilo. El sebacato de diisopropilo también potencia de manera marcada la penetración en la piel de la eritromicina. Las propiedades de potenciamiento de penetración en la piel de mono o diésteres de ácidos dicarboxílicos, incluyendo adipato de dibutilo, sebacato de dietilo, dimerato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, sebacato de diisopropilo y succinato de dioctilo han sido reconocidas.

40 Sigue existiendo una necesidad no satisfecha por formulaciones en espumas mejoradas, fáciles de usar estables con contenido de aceite, que contengan aceites, las cuales efectivamente suministren y/o depositen diversos agentes beneficiosos en y sobre la piel y/o otros sitios objetivo y que sean relativamente no irritantes y así adecuados para uso por personas que tengan piel y ojos sensibles.

Resumen

La presente invención se relaciona con composiciones acuosas y no acuosas estables que comprenden ácido azelaico.

45 Se provee una composición farmacéutica o cosmética como se define en la reivindicación 1. También se provee una composición espumable como se describió más arriba en donde la composición está contenida en un contenedor presurizado y comprende adicionalmente un propelente gaseoso de hidrocarburo licuado a una concentración de aproximadamente 3% hasta aproximadamente 25% en peso de la composición total, es sustancialmente fluido y provee una espuma por liberación y en donde el ácido azelaico, el estabilizador y el solvente son seleccionados para generar una espuma rompible de calidad buena a excelente.

Las composiciones descritas más arriba pueden estar en un estado no espumoso.

También se provee el uso de las composiciones en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de trastornos dermatológicos.

Descripción detallada

- 5 De acuerdo con una o más realizaciones de la presente invención, la composición incluye:
- a. un agente beneficioso que es ácido azelaico;
  - b. un agente con actividad de superficie;
  - 10 c. aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5% en peso de al menos un agente polimérico seleccionado del grupo consistente de un agente bioadhesivo, un agente gelificante, un agente formador de película y un agente de cambio de fase; y
  - d. agua.

La presente invención se relaciona adicionalmente con una composición espumable que incluye:

- a. un agente beneficioso que es ácido azelaico;
- b. un agente con actividad de superficie;
- 15 c. aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5% en peso de al menos un agente polimérico seleccionado del grupo consistente de un agente bioadhesivo, un agente gelificante, un agente formador de película y un agente de cambio de fase;
- d. agua; y
- e. un propelente gaseoso de hidrocarburo licuado a una concentración de aproximadamente 3% hasta aproximadamente 25% en peso de la composición total.

- 20 En una o más realizaciones se provee una composición espumable que produce una espuma por liberación y en donde el ácido azelaico, el estabilizador y el solvente son seleccionados para generar una espuma rompible de calidad buena a excelente.

En una o más realizaciones se provee una composición en donde el ácido azelaico, el estabilizador y el solvente son seleccionados para generar una emulsión que es sustancialmente resistente a la reversión de fase.

- 25 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el ácido azelaico, el estabilizador y el solvente son seleccionados para generar una fase simple.

En una o más realizaciones se provee una composición en donde el ácido azelaico, el estabilizador y el solvente son seleccionados para generar una suspensión sustancialmente uniforme de cristales de un agente beneficioso.

- 30 En una o más realizaciones se provee una composición, en donde la espuma rompible comprende micro o nanopartículas, cristales o cuerpos.

En una o más realizaciones se provee una composición, la cual es sustancialmente resistente a uno o más ciclos de congelación-descongelación (FTC).

En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie es un sólido, un líquido o una mezcla de los mismos.

- 35 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie es seleccionado del grupo consistente de polisorbato, polioxietileno (20 = sorbitano monoestearato, polioxietileno (20) sorbitano monooleato, un éster de polioxietileno de un ácido graso, Myrj 45, Myrj 49, Myrj 52 y Myrj 59; un polioxietileno alquil éter, polioxietileno cetil éter, polioxietileno palmitil éter, polietileno óxido hexadecil éter, polietileno glicol cetil éter, brij 38, brij 52, brij 56 y brij W1, un éster de sacarosa, un éster parcial de sorbitol, monolaurato de sorbitano, un monoglicérido, un diglicérido, isoceteth-20, steareth 2, monoestearato de glicerilo/PEG 100 estearato, estearato de glicerilo, steareth-21, PEG 40 estearato, polisorbato
- 40

- 5 60, polisorbato 80, estearato de sorbitano, laureth 4, monooleato de sorbitano, cetareth 20, steareth 20, ceteth 20, macrogol cetoestearil éter, ceteth 2, PEG-30 dipolihiidroxiestearato, diestearato de sacarosa, polioxietilen (100) estearato, PEG 100 estearato, cetomacrogol éter, cetearil glucósido, steareth-2, polisorbato 20; Montanov 68 (alcohol cetearílico (y) cetearil glucósido), Simusol 165 (estearato de glicerilo y PEG-100 estearato), metil glucosa sesquiestearato, PEG 30 dipolihiidroxiestearato, ésteres de sacarosa del ácido esteárico, sorbitano laureth, y mezclas de los mismos.
- En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie comprende al menos un surfactante basado en éster o al menos un surfactante basado en éter.
- En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie es reducido aproximadamente en proporción al incremento en éster dicarboxílico.
- 10 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el estabilizador no es un agente polimérico.
- En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie comprende un surfactante no iónico que no contiene una unidad estructural polioxietileno (POE).
- 15 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie es seleccionado del grupo consistente de un éster de sorbitano no etoxilado, un éster de glicerol de ácido graso, un éster de sacarosa y un alquil poliglicósido o es seleccionado del grupo consistente de monopalmítato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, palmítato de sacarosa, laurato de sacarosa y lauril diglicósido.
- 20 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente polimérico es seleccionado del grupo consistente de carbopol 934, pemulen TR2, klu cel EF, goma de xantano, metocel A4M y carboxi metil celulosa o se selecciona del grupo consistente de goma de algarrobo, alginato de sodio, caseinato de sodio, albúmina de huevo, gelatina agar, goma de carragenina, alginato de sodio, goma xantano, extracto de semilla de membrillo, goma de tragacanto, goma guar, guar catiónico, hidroxipropil goma guar, almidón, un polímero que porta amina, quitosano, ácido alginico, ácido hialurónico, un almidón químicamente modificado, un polímero de carboxivinilo, polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, un polímero de ácido poliacrílico, un polímero de ácido polimetacrílico, acetato de polivinilo, un polímero de cloruro de polivinilo, un polímero de cloruro de polivinilideno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxietilcarboximetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, un octenil succinato de almidón de aluminio de celulosa catiónico (ASOS), PEG 1000, PEG 4000, PEG 6000 y PEG 8000.
- 25 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente polimérico es un polímero derivado.
- En una o más realizaciones se provee una composición en donde el polímero derivado es un emulsificante polimérico.
- En una o más realizaciones se provee una composición en donde comprende además un agente activo adicional.
- 35 En una o más realizaciones se provee una composición en donde comprende un adyuvante de espuma seleccionado del grupo consistente de un alcohol graso que tiene 15 o más carbonos en su cadena de carbonos; un ácido graso que tiene 16 o más carbonos en su cadena de carbonos; alcoholes grasos, derivados de cera de abejas e incluye una mezcla de alcoholes, la mayoría de los cuales tiene al menos 20 átomos de carbono en su cadena de carbonos; un alcohol graso que tiene al menos un doble enlace; un ácido graso que tiene al menos un doble enlace; un alcohol graso ramificado; un ácido graso ramificado y un ácido graso sustituido con un grupo hidroxilo.
- 40 En una o más realizaciones se provee una composición que contiene adicionalmente al menos un vehículo orgánico seleccionado del grupo consistente de un vehículo orgánico hidrófobo, un emoliente y mezclas de los mismos, a una concentración de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 50% en peso.
- En una o más realizaciones se provee una composición en donde el ácido azelaico está en una concentración entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 60%.
- En una o más realizaciones se provee una composición en donde la concentración de ácido azelaico está entre 5% y 25%.
- 45 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el pH de la composición está por debajo del primer pKa del ácido azelaico.

En una o más realizaciones se provee una composición en donde el pH de la composición está entre el primero y segundo pKa del ácido azelaico.

En una o más realizaciones se provee una composición en donde el pH de la composición está por encima del segundo pKa del ácido azelaico.

5 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el pH de la composición está por debajo de 5.3.

En una o más realizaciones se provee una composición en donde el pH de la composición está entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 5.3.

10 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el ácido azelaico, el estabilizador y el solvente son seleccionados para generar una emulsión que puede producir una barrera empacada sustancialmente fuerte y cerrada entre las fases oleosa y acuosa a la vez que mantiene una constitución fluida.

15 En una o más realizaciones se provee una composición que comprende adicionalmente un componente adicional seleccionado del grupo consistente de un agente modulador, un solvente polar, un antiperspirante, un agente antiestático, un agente regulador, un agente de volumen, un agente quelante, un colorante, un acondicionador, un desodorante, un diluyente, un colorante, un emoliente, una fragancia, un humectante, un agente de oclusión, un potenciador de la penetración, un agente perfumante, un potenciador de la permeación, un agente de ajuste del pH, un conservante, un potenciador de penetración en la piel, una pantalla solar, un agente bloqueador solar, un agente de bronceado sin sol, y una vitamina.

20 En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo; y una concentración beneficiosa o terapéuticamente efectiva de ácido azelaico en donde el agente activo es seleccionado del grupo consistente de extractos herbales activos, acaricidas, agentes removedores de manchas de la edad y queratosis, alérgenos, analgésicos, anestésicos locales, agentes antiacné, agentes antialérgicos, agentes antienviejecimiento, antibacterianos, antibióticos, agentes antiquemaduras, agentes anticáncer, agentes anticaspa, antidepresivos, agentes antidermatitis, antiedémicos, antihistamínicos, antihelmínticos, agentes antihiperqueratolitos, agentes antiinflamatorios, antiirritantes, antilipénicos, antimicrobianos, antimicóticos, agentes antiproliferativos, antioxidantes, agentes antiarrugas, antipruríticos, agentes antipsoriáticos, agentes antirroscácea, agentes antiseborreicos, antisépticos, agentes antihinchazón, agentes antivirales, agentes antilevadura, astringentes, agentes cardiovasculares tópicos, agentes quimioterapéuticos, corticosteroides, ácidos dicarboxílicos, desinfectantes, fungicidas, reguladores del crecimiento del cabello, hormonas, hidroxiácidos, inmunosupresores, agentes inmunorreguladores, insecticidas, repelentes de insectos, agentes queratolíticos, lactamas, metales, óxidos de metal, mitócidos, neuropéptidos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes oxidantes, pediculicidas, agentes de terapia fotodinámica, retinoides, sanativos, antisarna, agentes de autobronceado, agentes de blanqueamiento de la piel, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas, derivados de la vitamina D, agentes para curación de heridas y removedores de verrugas.

30 En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica espumable en donde un éster de ácido dicarboxílico está presente en la composición en una cantidad suficiente para solubilizar el agente activo.

35 En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica espumable en donde el agente activo es un esteroide.

40 En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica espumable en donde el esteroide es seleccionado del grupo consistente de hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona, alfa metil dexametasona, dexametasona-fosfato, beclometasona dipropionato, clobetasol valemato, desonida, desoximetasona, desoxicorticosterona acetato, dexametasona, diclorisona, diflorasona diacetato, diflucortolona valerato, fluadrenolona, flucolorolona acetona, fludrocortisona, flumetasona pivalato, fluosinolona acetona, fluocinonida, flucortina butiléster, fluocortolona, fluprednidenol (fluprednilideno) acetato, flurandrenolona, halcinonida, hidrocortisona acetato, hidrocortisona butirato, metilprednisolona, triamcinolona acetona, cortisona, cortodoxona, flucetona, fludrocortisona, difluorona diacetato, fluradrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafide, betametasona y el balance de sus ésteres, clorprednisona, clorprednisona acetato, clocortersona, clescinolona, diclorisona, difluprednato, flucoloronida, flunisolido, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, hidrocortisona valerato, 45 hidrocortisona ciclopentilpropionato, hidrocortisona, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, beclometasona dipropionato, triamcinolona.

En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica espumable en donde el agente activo es un inmunomodulador.

En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica espumable en donde el inmunomodulador es seleccionado del grupo consistente de péptidos cíclicos, ciclosporina, tacrolimus, tresperimus, pimecrolimus, sirolimus, verolimus, laflunimus, laquinimod e imiquimod.

5 En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica espumable, en donde el éster de ácido dicarboxílico está presente en la composición en una cantidad suficiente para solubilizar el inmunomodulador.

En una o más realizaciones se provee una composición terapéutica espumable, en donde el éster de ácido dicarboxílico es adipato de diisopropilo.

En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie comprende un surfactante no iónico que no contiene una unidad estructural polioxietileno (POE).

10 En una o más realizaciones se provee una composición en donde el agente con actividad de superficie es seleccionado del grupo consistente de un éster de sorbitano no etoxilado, un éster de ácido graso de glicerol, un éster de sacarosa y un alquil poliglicósido o es seleccionado del grupo consistente de monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa y lauril diglucósido .

15

En una o más realizaciones, la composición de la invención puede ser usada en un método para tratar un trastorno de un sujeto mamífero, que comprende:

20 administrar una composición terapéutica espumable a un sitio objetivo, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo; y una concentración beneficiosa o terapéuticamente efectiva de ácido azelaico;

en donde el sitio objetivo seleccionado del grupo consistente de la piel, la cavidad bucal, una superficie mucosa, la nariz, la boca, el ojo, el canal auditivo, el sistema respiratorio, la vagina y el recto.

25 El trastorno puede ser seleccionado del grupo consistente de dolor dermatológico, inflamación dermatológica, acné, acné vulgaris, acné inflamatorio, acné no inflamatorio, acné fulminans, acné nodular papulopustular, acné conglobata, dermatitis, infecciones bacterianas de la piel, infecciones fúngicas de la piel, infecciones virales de la piel, infecciones parasitarias de la piel, neoplasia en la piel, neoplasmas de la piel, pruritis, celulitis, linfangitis aguda, linfadenitis, erisipelas, abscesos cutáneos, infecciones subcutáneas necrotizantes, síndrome de piel escaldada, foliculitis, furúnculos, hidradenitis supurativa, carbunclos, infecciones paronquiales, sarpullidos, eritrasma, impétigo, ectima, infecciones de la piel por levaduras, verrugas, molluscum contagiosum, trauma o lesión de la piel, condiciones de la piel postoperatorias o postquirúrgicas, sarna, pediculosis, erupción irritante, eczemas, psoriasis, pitiriasis rosea, lichen planus, pitiriasis rubra pilaris, eritema multiforme edematoso, eritema nodosum, granuloma annulare, necrólisis epidérmica, quemaduras solares, fotosensibilidad, pemfigus, bulo penfigoide, dermatitis herpetiformis, queratosis pilaris, callosidades, callos, ictiosis, úlceras de la piel, necrosis isquémica, miliaria, hiperhidrosis, lunares, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, hiedra venenosa, roble venenoso, dermatitis por contacto, dermatitis atópica,

30

35 rosácea, purpura, moniliasis, candidiasis, calvicie, alopecia, síndrome de Behcet, colesteatoma, enfermedad de Dercum, displasia ectodérmica, endulzamiento gustativo, síndrome de rótula de uña, lupus, urticaria, pérdida de cabello, enfermedad de Hailey Hailey, quemaduras de piel químicas o térmicas, escleroderma, piel envejecida, arrugas, manchas solares, fasciitis necrotizante, miositis necrotizante, gangrena, cicatrices, y vitíligo; en donde el agente activo es adecuado para tratar dicho trastorno o puede ser seleccionado del grupo consistente de infección por clamidia, infección por gonorrea, hepatitis B,

40

45 herpes, VIH/SIDA, virus de papiloma humano, (HPV), verrugas genitales, vaginosis bacteriana, candidiasis, granuloma inguinal chancroide, linfogranuloma venereum, cervicitis mucopurulenta (MPC), molluscum contagiosum, uretritis no gonocócica (NGU), tricomoniasis, trastornos de la vulva, vulvodinia, dolor vulvar, infección por levaduras, distrofia vulvar, neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), dermatitis por contacto, inflamación pélvica, endometritis, salpingitis, ooforitis, cáncer genital, cáncer de cérvix, cáncer de la vulva, cáncer de la vagina, sequedad vaginal, dispareunia, enfermedad anal y rectal, absceso/fístula anal, cáncer anal, fisura anal, verrugas anales, enfermedad de Crohn, hemorroides, picazón anal, pruritus ani, incontinencia fecal, constipación, pólipos del colon y del recto; en donde el agente activo es adecuado para tratar dicho desorden.

El trastorno puede ser un trastorno dermatológico el cual puede ser tratado mediante un ácido dicarboxílico un éster del ácido dicarboxílico.

50 El trastorno puede ser un trastorno dermatológico, el cual puede ser tratado mediante un esteroide tópico, un inmunomodulador y un agente antiinfeccioso.

El trastorno puede ser seleccionado de dermatitis atópica y psoriasis; y el agente activo es seleccionado de (i) esteroide; y (ii) una combinación de esteroide y un agente activo no esteroideal adicional.

El trastorno puede ser seleccionado de psoriasis y dermatitis atópica y el agente activo comprende un inmunomodulador.

5 En una o más realizaciones se provee una composición espumable que comprende un éster de un ácido dicarboxílico líquido, teniendo dicho éster propiedades emolientes; un estabilizador seleccionado del grupo consistente de al menos un agente con actividad de superficie; al menos un agente polimérico y mezclas de los mismos, un agente activo, soluble dicho agente activo en o con penetración potenciada debido al ácido dicarboxílico; en donde la composición está contenida en un contenedor presurizado y comprende adicionalmente un propelente gaseoso de hidrocarburo licuado a una concentración de aproximadamente 3% hasta aproximadamente 25% en peso de la composición total es sustancialmente fluido y provee una espuma por liberación.

En una o más realizaciones el estabilizador comprende un surfactante basado en éter o basado en éster.

En una o más realizaciones el estabilizador comprende un polímero derivado de alquilo que tiene propiedades emulsificantes poliméricas.

En una o más realizaciones la composición es un aceite en emulsión acuosa.

15 En una o más realizaciones el éster de ácido dicarboxílico comprende aproximadamente o más de 50% en peso de la composición.

En una o más realizaciones el agente activo es de otra forma insoluble o inestable, pero solubilizado o estabilizado mediante DCA.

20 En una o más realizaciones la composición es sustancialmente libre de agua. En una o más realizaciones la composición está en un estado no espumoso.

Todos los valores en % están provistos en base de peso (p/p).

Ácido dicarboxílico y ésteres del mismo

25 En una realización de la presente invención, el vehículo orgánico comprende un éster de un ácido dicarboxílico. En el contexto de la presente invención, un ácido dicarboxílico es un material orgánico que tiene dos unidades estructurales de ácido carboxílico en su esqueleto de átomos de carbono. Tiene la forma molecular general  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ .

Ejemplo no limitantes de algunos ácidos dicarboxílicos elementales (DCA) son ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico.

30 En una realización de la presente invención, el ácido dicarboxílico es un ácido dicarboxílico de cadena corta. Los ácidos dicarboxílicos de cadena corta más simples son ácido oxálico ( $n = 0$ ), ácido malónico ( $n = 1$ ), ácido succínico ( $n = 2$ ) y ácido glutárico ( $n = 3$ ).

35 Miembros adicionales del grupo de ácidos dicarboxílicos son derivados de productos naturales o de síntesis, que tienen valor "n" de 4 hasta 21. En una o más realizaciones de la presente invención, el ácido dicarboxílico es seleccionado del grupo consistente de ácido adípico (ácido hexanodioico;  $n = 4$ ), ácido pimélico (ácido heptanodioico;  $n = 5$ ), ácido subérico (ácido octanodioico;  $n = 6$ ), ácido azelaico (ácido nonanodioico;  $n = 7$ ), ácido sebácico (ácido decanodioico;  $n = 8$ ) y ácido dodecanodioico ( $n = 10$ ).

En una realización adicional, el ácido dicarboxílico contiene de 10 a 32 átomos de carbono en su esqueleto de átomos de carbono, tal como el ácido brasílico ( $n = 11$ ), ácido tápsico ( $n = 14$ ), ácido 14-metilnonacosanodioico (C29) y ácido 14,15-dimetiltriacontanodioico (C30).

40 El esqueleto de átomos de carbono del ácido dicarboxílico puede ser saturado o insaturado, tal como es en el caso del ácido maléico y el ácido fumárico.

En términos generales los ácidos dicarboxílicos no esterificados son usualmente sólidos a temperatura ambiente. Ejemplos no limitantes de DCA sólidos son ácido oxálico, malónico, glutárico, sebácico, ftálico y azelaico. De la misma manera, en términos generales los DCA con esqueletos de cadena de carbono cortas son solubles en agua, tales como ácido oxálico, malónico y succínico. DCA de cadena más larga como ácido adípico y que tienen hasta 10 átomos de carbono en la cadena

de carbono son ligeramente solubles en agua. También los DCA no "simples" son generalmente sólidos a temperatura ambiente, insolubles en agua, y usualmente son más solubles en aceite que sus DCA progenitores.

5 Un éster de un ácido dicarboxílico es un compuesto químico producido por la reacción entre un ácido dicarboxílico y al menos un alcohol, con la eliminación de una molécula de agua. La reacción de un ácido dicarboxílico con una molécula de alcohol da como resultado un monoéster de un ácido dicarboxílico. La reacción de un ácido dicarboxílico con dos moléculas de alcohol da como resultado un diéster del ácido dicarboxílico.

10 Los ésteres de DCA son típicamente hidrófobos y en general insolubles en agua. Los ésteres más simples de DCA son líquidos. Por simples se entiende que la unidad estructural alcohol enlazada al DCA es una cadena alquilo recta o ramificada. Ejemplos de diésteres simples líquidos son ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y adipato de diisopropilo. Diésteres aromáticos de ácidos ftálico, isoftálico y tereftálico están en el rango de ligeramente solubles e insolubles.

15 La molécula de alcohol, que va a ser enlazada al ácido dicarboxílico, puede ser seleccionada del grupo de un alquilo o arilo alcohol. Alcoholes de ejemplo, adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol pentílico, alcohol hexílico, alcohol octílico, alcohol decílico, alcohol caprílico, fenol, alcohol bencílico y similares.

20 En una o más realizaciones, el alcohol es un alcohol biológicamente activo. En una realización, un alcohol biológicamente activo posee actividades queratolíticas. Ejemplos de alcoholes activos queratolíticamente adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen orto-meta- y para-hidroxiálquilbenzoato, ácido salicílico, orto-, meta-, y para-dihidroxibenceno, orto-, meta-, y para-hidroxitolueno, alfa hidroxí ácido, retinol y derivados de los mismos tal como se provee en la Patente de los Estados Unidos No. 6, 180,669, la cual se incorpora aquí como referencia. En otra realización, el alcohol biológicamente activo seleccionado del grupo consistente de hormonas esteroidales, agentes antiinflamatorios esteroidales, vitamina E y vitamina D, tal como los provistos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20040191196, la cual se incorpora aquí como referencia.

25 En una realización de la presente invención, el ácido azelaico es incorporado en la composición espumable en una cantidad segura y efectiva. El término "segura y efectiva" significa una cantidad de un agente activo que ejerce un efecto terapéutico sobre un trastorno específico, sin causar efectos adversos que puedan prohibir el uso de dicho agente activo en el tratamiento de dicho trastorno. El ácido azelaico puede ser incorporado en la composición espumable de la presente invención en una concentración entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 25%, más preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20%.

30 En una realización de la presente invención, el ácido dicarboxílico es ácido azelaico, y su concentración en la composición está entre 5% y 25%, o entre 10% y 20%.

35 En una o más realizaciones, el ácido azelaico está presente en la composición en un estado ionizado. El primero y segundo valores pKa para un ácido dicarboxílico son diferentes uno de otro. Dependiendo del pH de la composición en el primero y segundo pKa específicos del ácido dicarboxílico, dicho ácido dicarboxílico puede ser no ionizado (ambos grupos carboxi están en su estado ácido); semiionizado (un grupo carboxi está en un estado ácido y el segundo está en un estado aniónico); o doblemente ionizado, en donde ambos grupos carboxi son aniónicos. Por ejemplo, en el caso del ácido azelaico el primer pKa es aproximadamente 4.5 y el segundo pKa es aproximadamente 5.3. Por lo tanto, si el pH de la composición está por debajo de 4.5, el ácido azelaico es no ionizado, entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 5.3, está mayormente semiionizado y a un pH por encima de 5.3, el ácido azelaico está mayormente doblemente ionizado.

40 El estado de ionización del ácido dicarboxílico tiene influencia sobre su potencial terapéutico. Por un lado, si el ácido dicarboxílico es doblemente aniónico, su penetración en la piel será muy lenta, debida a la naturaleza lipofílica de la piel. Por otro lado, el estado no iónico está disponible a valores de pH muy bajos (ácidos) lo cual puede causar irritación de la piel.

45 Por lo tanto, en una o más realizaciones, el pH de la composición se ajusta a un valor entre el primero y segundo valores pKa del ácido dicarboxílico. Por ejemplo en el caso del ácido azelaico, el pH se ajusta en el rango desde aproximadamente 2.0 hasta aproximadamente 4.5, preferiblemente en el rango desde aproximadamente 3.0 hasta aproximadamente 4.5. Así, en una realización de la presente invención, el pH de la composición se ajusta en el rango de desde aproximadamente 4.0 hasta aproximadamente 6.0, preferiblemente en el rango de desde aproximadamente 4.5 hasta aproximadamente 5.3.

50 Los ésteres de los ácidos dicarboxílicos se consideran excelentes emolientes y su inclusión en una composición que está prevista para aplicación tópica contribuye al mejoramiento general de la condición de la piel. Los ésteres de los ácidos dicarboxílicos emolientes incluyen típicamente una unidad estructural de alcohol alquílico, en donde dicho alcohol, alquílico tiene una cadena de carbonos de al menos uno o dos o más átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alcohol



alquílico es un alquilo ramificado, tal como alcohol isopropílico; y en otras realizaciones el alcohol alquílico tiene un esqueleto de carbonos largo, por ejemplo, una longitud de cadena de carbonos de 6 -18.

Los ésteres del ácido dicarboxílico pueden ser sustancias complejas. Un ejemplo es TU 2100 (Ácido nonanodioico, bis[(2-(etoxicarbonil) fenil] éster). También es conocido como azelaoil di(etil salicilato) y tiene un Número de Registro CAS: [207972-39-2] y es un sólido. El TU-2100 es un diéster "no simple"; con un peso molecular alto, y un punto de fusión de 34-36, el cual es relativamente bajo con referencia a su peso molecular.

Ejemplos no limitantes de ésteres de ácidos dicarboxílicos emolientes incluyen adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo, sebacato de isopropilo, dilinoleato de diisosteairilo dímero, fumerato de diisosteairilo, dimerato de diisopropilo, adipato de dietilo, sebacato de dietilo, adipato de dietilhexilo, malato de dietilhexilo, malato de dioctilo, sebacato de dietilo, dimerato de diisopropilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo. Adicionalmente los ésteres de ácidos dicarboxílicos son capaces de solubilizar componentes activos que son difíciles de disolver por otros aceites. Adicionalmente, ciertos ésteres de ácidos dicarboxílicos tales como el adipato de diisopropilo y el sebacato de dimetilo son conocidos por potenciar la penetración en la piel de los agentes activos. Por lo tanto en una realización de la presente invención, el éster de ácido dicarboxílico es incorporado a la composición espumable en una cantidad, adecuada para ejercer su efecto emoliente, efecto solubilizante o efecto de potenciamiento de penetración en la piel. En una o más realizaciones, el éster de ácido dicarboxílico se incorpora en la composición espumable de la presente invención en una concentración entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 30%, más preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 25%.

En una realización, el éster de ácido dicarboxílico es adipato de diisopropilo (DISPA), en una cantidad entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 30%, o aproximadamente 1% y aproximadamente 25%.

Como puede ser apreciado por la discusión anterior, hay un rango variado de ácidos y ésteres dicarboxílicos; algunos son sólidos, algunos son líquidos, algunos son solubles en agua, algunos son ligeramente solubles y otros son insolubles en agua. Hay también un rango variado de funciones y propiedades físicas. Algunos son agentes activos y otros son solventes y algunos son potenciadores de la penetración. Los retos de hacer una solución uniforme de DCA sólidos sin formación de cristales o precipitación o una suspensión uniforme de agente insoluble o utilizando un DCA para solubilizar una sustancia que de otra manera es insoluble o como un emoliente o como un potenciador de la penetración o más de uno de ellos son tan variados como sus diferentes naturalezas y propiedades tal como se puede apreciar con una persona experimentada en la técnica. En otras palabras cada agente tiene sus propias propiedades y retos que están interrelacionados con los objetivos y otros ingredientes de la formulación.

Las propiedades sensoriales de las espumas que contienen ácido dicarboxílico o un éster de ácido dicarboxílico son favorables, según lo revelan pruebas con paneles de consumidores.

#### Adyuvantes de espuma

Opcionalmente, el vehículo espumable incluye un adyuvante de espuma seleccionado del grupo consistente de un alcohol graso que tiene 15 o más carbonos en su cadena de carbonos; un ácido graso que tiene 16 o más carbonos en su cadena de carbonos; alcoholes grasos, derivados de cera de abejas que incluyen una mezcla de alcoholes, una mayor parte de los cuales tiene al menos 20 átomos de carbono en su cadena de carbonos; un alcohol graso que tiene al menos un doble enlace; un ácido graso que tiene al menos un doble enlace; un alcohol graso ramificado; un ácido graso ramificado y un ácido graso sustituido con un grupo hidroxilo.

#### Vehículo orgánico adicional

Opcionalmente, el vehículo espumable incluye adicionalmente al menos un vehículo orgánico adicional seleccionado del grupo consistente de un vehículo orgánico hidrófobo, un emoliente y mezclas de los mismos, una concentración de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 50% en peso. El solvente hidrófobo y/o el emoliente pueden ser seleccionados del grupo consistente de aceite mineral, triglicéridos, triglicérido cáprico/caprílico, ésteres de alquilo de ácidos grasos tales como palmitato de isopropilo, isoesteirato de isopropilo, palmitato de octilo, lactato de cetilo, ricinoleato de cetilo, acetato de tocoferol alcohol lanolina acetilado, acetato de cetilo, fenil trimeticona, oleato de glicerilo, linoleato de tocoferilo, glicéridos de germen de trigo, propionato de araquidilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, ricinoleato, lanolato de isopropilo, tetraesteirato de pentaeritrito, dicaprilato/dicaprato de neopentilglicol, isononanoato de isononilo, isononanoato de isotridecilo, miristato de miristilo, citrato de triisocetilo, octil dodecanol, aceite de soja maleado, aceites insaturados o poliinsaturados, tales como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de canola, aceite de algodón, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de semilla de borraja, aceite de syzigium aromaticum, aceite de semilla de cáñamo, aceite de arenque, aceite de hígado de bacalao, aceite de salmón, aceite de semilla de lino, aceite de germen de trigo, aceites de primula; aceites esenciales; y aceites de silicona, tales como dimeticona,

ciclometicona, polialquil siloxano, poliaril siloxano, polialquil aril siloxano, un copolímero de poliéter de siloxano y un copolímero de poli (dimetilsiloxano)-(difenil-siloxano).

De acuerdo con una realización preferida, el vehículo orgánico no contiene petrolato, el cual también es denominado "petrolato blanco" y "vaselina". El petrolato frecuentemente forma una barrera oclusiva impermeable, de tal manera que los productos metabólicos y las excreciones de los tejidos dañados no son removidos o drenados fácilmente. Adicionalmente, es difícil para el fármaco activo disuelto en el vehículo pasar a través de la capa de barrera de petrolato blanco hacia el tejido tratado, de tal manera que la eficacia del fármaco se reduce. Una desventaja adicional de los productos basados en gel de petróleo se relacionan con la sensación grasa remanente después de la aplicación tópica sobre la piel, membranas mucosas y heridas causando inconveniencias al usuario, por lo tanto disminuyendo el cumplimiento del tratamiento.

#### 10 Agente polimérico

La composición de la presente invención contiene un agente polimérico seleccionado del grupo consistente de un agente bioadhesivo, un agente gelificante, un agente formador de película y un agente de cambio de fase. Un agente polimérico potencia la creación de espuma que tenga una estructura de burbuja fina, la cual no colapse fácilmente por liberación del bote de aerosol presurizado. El agente polimérico sirve para estabilizar la composición de la espuma y para controlar la resistencia al fármaco en el órgano objetivo.

Agentes poliméricos de ejemplo incluyen, de manera no limitante, materiales poliméricos de origen natural, tales como goma de algarrobo, alginato de sodio, caseinato de sodio, albúmina de huevo, gelatina agar, goma de carragenina, alginato de sodio, goma de xantano, extracto de semilla de membrillo, goma de tragacanto, goma de guar, guares catiónicos, hidroxipropil goma guar, almidón, polímeros que portan amina tales como quitosano; polímeros ácidos obtenibles de fuentes naturales, tales como ácido alginico y ácido hialurónico; almidonas químicamente modificados y similares, polímeros de carboxivinilo, polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de ácido polimetacrílico, polímeros de acetato de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilo, polímeros de cloruro de pilivinilideno y similares.

Agentes poliméricos de ejemplo adicionales incluyen materiales poliméricos semisintéticos tales como éteres de celulosa, tales como metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxietilcarboximetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, y celulosas catiónicas, carbómeros (homopolímeros de ácido acrílico entrecruzados con un alileterpentaeritritol, un aliléter de sacarosa o un alil éter de propileno, tales como Carbopol<sup>®</sup> 934, Carbopol<sup>®</sup> 940, Carbopol<sup>®</sup> 941, Carbopol<sup>®</sup> 980 y Carbopol<sup>®</sup> 981, pemulen y octenilsuccinato de aluminio almidón (ASOS). Polietilen glicol, con un peso molecular de 1000 o más (por ejemplo, PEG 1,000, PEG 4,000, PEG 6,000 y PEG 10,000) y también tiene capacidad de gelificación mientras que se consideran aquí como "solventes polares secundarios" como se detalla aquí, también se consideran como agentes poliméricos.

En una o más realizaciones los agentes poliméricos tienen propiedades emulsificantes. En ciertas realizaciones preferidas el agente polimérico es un polímero hidrofílico derivado con unidades estructurales de alquilo hidrófobas. Otros tipos que también pueden tener un efecto estabilizador similar son copolímeros de silicona y almidón ASOS derivado.

#### 35 Se contemplan mezclas de los agentes poliméricos anteriores.

La concentración del agente polimérico debería ser seleccionada de tal manera que la composición, después de llenar los recipientes para aerosol, sea fluida, y pueda ser agitada en el recipiente. En una o más realizaciones, la concentración del agente polimérico se selecciona de tal forma que la viscosidad de la composición, antes del llenado de la composición en los recipientes para aerosol, sea menor de 12,000 CPs, y más preferiblemente menor de 10,000 CPs.

#### 40 Agente con actividad de superficie

La composición de la presente invención contiene adicionalmente un agente con actividad de superficie. Los agentes con actividad de superficie (también denominados "surfactantes") incluyen cualquier agente de enlazamiento de aceite y agua en la composición, en la forma de emulsión. Un balance hidrofílico/lipofílico de un surfactante (HLB) describe la afinidad del emulsificante hacia el agua o el aceite. El HLB es definido para surfactantes no iónicos. La escala de HLB varía de 1 (totalmente lipofílico) a 20 (totalmente hidrofílico), representando 10 un balance igual de ambas características. Los emulsificantes lipofílicos forman emulsiones aceite en agua (w/o); los surfactantes hidrofílicos forman emulsiones aceite en agua (o/w). El HLB de una mezcla de dos emulsificantes iguala la fracción en peso del emulsificante A por su valor HLB más la fracción en peso del emulsificante B por su valor HLB (promedio sopesado). En muchos casos un surfactante sencillo puede ser suficiente. En otros casos se desea una combinación de dos o más surfactantes. La referencia a un surfactante en la especificación también se puede aplicar a una combinación de surfactantes o a un sistema surfactante. Como será evidente para una persona experimentada en la técnica cual surfactante o sistema surfactante es más apropiado está

- relacionado con el vehículo y el propósito buscado. En términos generales, una combinación de surfactantes es usualmente preferible cuando el vehículo es una emulsión. En un ambiente de emulsión una combinación de surfactantes puede ser significativa en la producción de formas rompibles de buena calidad. Se ha descubierto adicionalmente que las consideraciones hechas generalmente para los valores de HLB para seleccionar un surfactante o una combinación de surfactantes no son siempre vinculantes para las emulsiones y que pueden producirse espumas de buena calidad con un surfactante o combinación de surfactantes tanto cuando los valores de HLB están en o hacia el lado lipofílico de la escala o como cuando los valores HLB están en o hacia el lado hidrofílico de la escala. Los surfactantes también juegan un papel en la formación de la espuma en donde la formulación espumable es una composición en fase sencilla.
- De acuerdo con una o más realizaciones la composición contiene un agente con actividad de superficie sencillo que tiene un valor de HLB entre 2 y 9, o más de un agente con actividad de superficie y el promedio sopesado de sus valores HLB está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9. Los valores de HLB inferiores pueden en ciertas realizaciones ser más aplicables a las emulsiones de agua en aceite.
- De acuerdo con una o más realizaciones la composición contiene un agente con actividad de superficie sencillo que tiene un valor de HLB entre aproximadamente 7 y 14, o más de un agente con actividad de superficie y el promedio sopesado de sus valores HLB está entre aproximadamente 7 y aproximadamente 14. Los valores de HLB de rango medio pueden en ciertas realizaciones ser más adecuados para emulsiones de aceite en agua.
- De acuerdo con una o más realizaciones la composición contiene un agente con actividad de superficie que tiene un valor de HLB entre aproximadamente 9 y aproximadamente 19, o más de un agente con actividad de superficie y el promedio sopesado de sus valores HLB está entre aproximadamente 9 y aproximadamente 19. En un ambiente sin agua o sustancialmente sin agua puede ser adecuado un rango amplio de valores de HLB.
- Preferiblemente, la composición de la presente invención contiene un surfactante no iónico. Ejemplos no limitantes de surfactantes no iónicos posibles incluyen un polisorbato, polioxietileno (20) sorbitano monoestearato, polioxietileno (20) sorbitano monooleato, un éster de polioxietileno de un ácido graso, Myrj 45, Myrj 49, Myrj 52 y Myrj 59; un polioxietileno alquil éter, polioxietileno cetil éter, polioxietileno palmitil éter, polietileno óxido hexadecil éter, polietileno glicol cetil éter, steareths tales como steareth 2, brij 21, brij 721, brij 38, brij 52, brij 56 y brij W1, un éster de sacarosa, un éster parcial de sorbitol y sus anhídridos, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, un monoglicérido, un diglicérido, isoceteth-20 y mono-, di- y triésteres de sacarosa con ácidos grasos. En ciertas realización, los ésteres de sacarosa adecuados incluyen los que tienen un contenido de mono éster alto, los cuales tienen valores de HLB más altos.
- En ciertas realizaciones con ésteres de DCA como emoliente, los surfactantes se seleccionan de forma que puedan proveer una capa surfactante empacada cercana que separa de las fases oleosa y acuosa. Para alcanzar tales objetivos se seleccionan combinaciones de al menos dos surfactantes. Preferiblemente, deben ser emulsificantes complejos y más preferiblemente ambos deberían ser de un tipo molecular similar. Por ejemplo un par de éteres tales como steareth 2 y steareth 21, o un par de ésteres por ejemplo, PEG-40 estearato y polisorbato 80. En ciertas circunstancias los ésteres POE no pueden ser utilizados y puede usarse una combinación de laurato de sorbitano y estearato de sorbitano o una combinación de mezclas de éster de sacarosa de ácido esteárico y laurato de sodio. Todas estas combinaciones debido a su versatilidad y resistencia también pueden ser utilizadas satisfactoriamente y de manera efectiva con soluciones de DCA y con suspensiones sólido/cristalino, aunque las cantidades y proporción pueden ser variadas de acuerdo con la formulación y sus objetivos serán evidentes para una persona experimentada en la técnica.
- Se ha descubierto también que utilizando un polímero hidrofílico derivado con unidades estructurales alquilo hidrófobas con un emulsificante polimérico tal como pemulen es posible estabilizar la emulsión mejor alrededor o en la región de tensión de fase reversa. Otros tipos de polímeros derivados como copolímeros de silicona, almidón derivado [Octenilsuccinato de almidón aluminio (ASOS)]/[almidón DRY-FLO AF], y dextrina derivada también pueden tener un efecto estabilizador similar.
- Una serie de surfactantes de derivados de dextrina preparados por la reacción de poliglucósidos de propileno glicol con un material hidrófobo que contiene oxirano del glicidil éter son altamente biodegradables [Hong-Rong Wang and Keng-Ming Chen, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects Volume 281, Issues 1-3, 15 June 2006, Pages 190-193].
- Ejemplos no limitantes de surfactantes no iónicos que tienen HLB de aproximadamente 7 a aproximadamente 12 incluyen steareth 2 (HLB~4.9); monoestearato de glicerilo/PEG 100 estearato (Av HLB~11.2); laureth 4 estearato (HLB - 9.7) y cetomacrogol éter (por ejemplo polietileno glicol 1000 monocetil éter).
- Ejemplos no limitantes de surfactantes preferidos, que tienen un HLB de 4–19 se presentan en la Tabla a continuación:

## ES 2 530 390 T3

Surfactante	HLB
Steareth 2	~4.9
Monoestearato de glicerilo/PEG 100 estearato	Av ~11.2
Estearato de glicerilo	~4
Steareth-21	~15.5
peg 40 estearato	~16.9
Polisorbato 80	~15
Estearato de sorbitano	~4.7
Laureth 4	~9.7
Monooleato de sorbitano (span 80)	~4.3
Ceteareth 20	~15.7
Steareth 20	~15.3
Ceteth 20	~15.7
Macrogol cetoestearil éter	~15.7
Ceteth 2 (Lipocol C-2)	~5.3
PEG-30 Dipolihidroxiestearato	~5.5
Diestearato de sacarosa (Sisterna SP30)	~6
Polioxietileno (100) estearato	~18.8

Se encuentran a continuación más surfactantes estabilizadores de ejemplo que pueden ser adecuados para uso en la presente invención.

### Surfactantes de PEG-monoéster de ácido graso

Nombre químico	Ejemplo de nombre del producto	HLB
PEG-30 estearato	Myrj51	>10
PEG-40 laurato	Crodet L40 (Croda)	17.9
PEG-40 oleato	Crodet 040 (Croda)	17.4
PEG-45 estearato	Nikkol MYS-45 (Nikko)	18
PEG-50 estearato	Myrj53	>10
PEG-100 estearato	Myrj59, Arlancel 165 (ICI)	19

## ES 2 530 390 T3

### Surfactantes de PEG-diéster de ácido graso

Nombre químico	Nombre de ejemplo de producto	HLB
PEG-4 dilaurato	Mapeg .RTM. 200 DL (PPG), Kessco .RTM.PEG 200 DL (Stepan), LIPOPEG 2-DL (Lipo Chem.)	7
PEG-4	diestearato Kessco .RTM. 200 DS (Stepan.sub)	5
PEG-32 dioleato	Kessco .RTM. PEG 1540 DO (Stepan)	15
PEG-400 dioleato	Cithrol 4DO series (Croda)	>10
PEG-400 diesterato	Cithrol 4DS series (Croda)	>10
PEG-20 gliceril oleato	Tagat .RTM. O (Goldschmidt)	>10

### Productos de transesterificación de aceites y alcoholes

Nombre químico	Nombre de ejemplo de producto	HLB
PEG-30 aceite de castor	Emalex C-30 (Nihon Emulsion)	11
PEG-40 aceite de castor hidrogenado	Cremophor RH 40 (BASF), Croduret (Croda), Emulgin HRE 40 (Henkel)	13

5

### Ácidos grasos poliglicerizados, tales como:

Nombre químico	Nombre de ejemplo de producto	HLB
Poligliceril-6 dioleato	Caprol. RTM. 6G20 (ABITEC); PGO-62 (Calgene), PLUROL OLEIQUE CC 497 (Gattefosse) Hodag	8.5

### PEG – ésteres de sorbitano de ácidos grasos

Nombre químico	Nombre de ejemplo de producto	HLB
PEG-20 monolaurato de sorbitano	Tween-20 (Atlas/ICI), Crillet 1 (Croda), DACOL MLS 20 (Condea)	17
PEG-20 Monopalmitato de sorbitano	Tween-40 (Atlas/ICI), Crillet 2 (Croda)	16
PEG-20 Monoestearato de sorbitano	Tween-60 (Atlas/ICI), Crillet 3 (Croda)	15
PEG-20 Monooleato de sorbitano	Tween-80 (Atlas/ICI), Crillet 4 (Croda)	15

10

## ES 2 530 390 T3

Nombre químico	Nombre de ejemplo de producto	HLB
PEG-2 oleil éter	oleth-2 Brij 92/93 (Atlas/ICI)	4.9
PEG-3 oleil éter	oleth-3 Volpo 3 (Croda)	<10
PEG-5 oleil éter	oleth-5 Volpo 5 (Croda)	<10
PEG-10 oleil éter	oleth-10 Volpo 10 (Croda), Brij 96/97 (Atlas/ICI)	12
PEG-20 oleil éter	oleth-20 Volpo 20 (Croda), Brij 98/99 (Atlas/ICI)	15
PEG-4 lauril éter	laureth-4Brij 30 (Atlas/ICI)	9.7
PEG-23 lauril éter	laureth-23Brij 35 (Atlas/ICI)	17
PEG-10 estearil éter	Brij 76 (ICI)	12
PEG-2 cetil éter	Brij 52 (ICI)	5.3

### Surfactantes de ésteres de azúcar

Nombre químico	Nombre de ejemplo de producto	HLB
Diestearato de sacarosa	Sistema SP50, Surfope 1811	11

5

### Surfactantes de ésteres de sorbitano de ácidos grasos

Nombre químico	Nombre de ejemplo de producto	HLB
Monolaurato de sorbitano	Span-20 (Atlas/ICI), Crill 1 (Croda), Arlancel 20 (ICI)	8.6
Monopalmitato de sorbitano	Span-40 (Atlas/ICI), Crill 2 (Croda), Nikkol SP-10 (Nikko)	6.7
Monooleato de sorbitano	Span-80 (Atlas/ICI), Crill 4 (Croda), Crill 50 (Croda)	4.3
Monoestearato de sorbitano	Span-60 (Atlas/ICI), Crill 3 (Croda), Nikkol SS-10 (Nikko)	4.7

10

En una o más realizaciones el agente con actividad de superficie es un emulsificante complejo en el cual la combinación de dos o más agentes con actividad de superficie pueden ser más efectivas que un surfactante sencillo y provee una emulsión más estable o una calidad de espuma mejorada que un surfactante individual. Por ejemplo y a manera de explicación no limitante se ha encontrado que al escoger los dos dichos surfactantes, uno hidrófobo y el otro hidrofílico la combinación puede producir una emulsión más estable que un surfactante individual. Preferiblemente, el emulsificante complejo comprende una combinación de surfactantes en donde hay una diferencia de 4 o más unidades entre los valores HLB de los dos surfactantes o hay una diferencia significativa en la naturaleza química o estructura de los dos o más surfactantes.

15

Ejemplos no limitantes específicos del sistema surfactante son, combinaciones de polioxietileno alquil éteres tales como Brij 59/Brij10; Brij 52/Brij 10; Steareth 2/Steareth 20; Steareth 2/Steareth 21 (Brij 72 / Brij 721); combinaciones de estearato de polioxietileno tales como Myrj 52/Myrj 59; combinaciones de ésteres de sacarosa, tales como Surphope 1816/ Surphope 1807; combinaciones de ésteres de sorbitano tales como Span 20/Span 80; Span 20/Span 60; combinaciones de ésteres de sacarosa y ésteres de sorbitano, tales como Surphope 1811 y Span 60; combinaciones de detergentes de polisorbato líquidos y compuestos de PEG, tales como Tween 80/PEG-40 estearato; sesquiestearato de metil glucoso; emulsificantes

poliméricos, tales como Permulen (TRI o TR2); sistemas de cristales líquidos, tales como Arlatone (2121), Stepan (Mild RM1), Nikomulse (41) y Montanov (68) y similares.

5 En ciertas realizaciones el surfactante es preferiblemente uno o más de los siguientes: una combinación de steareth-2 y steareth-21 en sí mismo o en combinación con monoestearato de glicerilo (GMS); en ciertas realizaciones el surfactante es una combinación de polisorbato 80 y PEG-40 estearato. En ciertas otras realizaciones el surfactante es una combinación de monoestearato de glicerilo/PEG 100 estearato. En ciertas otras realizaciones el surfactante es una combinación de dos o más de estearato 21, PEG 40 estearato y polisorbato 80. En ciertas otras realizaciones el surfactante es una combinación de dos o más de laureth 4, span 80 y polisorbato 80. En ciertas otras realizaciones el surfactante es una combinación de dos o más de GMS y cetareth. En ciertas otras realizaciones el surfactante es una combinación de dos o más de steareth 21, cetareth 20, ceteth 2 y laureth 4. En ciertas otras realizaciones el surfactante es una combinación de cetareth 20 y polisorbato 40 estearato. En ciertas otras realizaciones el surfactante es una combinación de span 60 y GMS.

En ciertas otras realizaciones el surfactante es uno o más de ésteres de sacarosa de ácido esteárico, sorbitano laureth y estearato de sorbitano.

15 En una o más realizaciones la estabilidad de la composición puede ser mejorada cuando se emplea una combinación de al menos un surfactante no iónico que tiene un HLB de menos de 9 y al menos un surfactante no iónico que tiene un HLB de igual o más de 9. La relación entre al menos un surfactante no iónico que tiene un HLB de menos de 9 y al menos un surfactante no iónico que tiene un HLB igual o mayor de 9, está entre 1:8 y 8:1, o una relación de 4:1 a 1:4. El HLB resultante de tal mezcla de al menos dos emulsificantes está preferiblemente entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14.

20 Así, en una realización de ejemplo, una combinación de al menos un surfactante no iónico que tiene un HLB de menos de 9 y al menos un surfactante no iónico que tiene un HLB de igual o más de 9 se emplea a una relación de entre 1:8 y 8:1, o una relación de 4:1 a 1:4, en donde el HLB de la combinación de emulsificantes está preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 18.

25 En ciertos casos, el agente con actividad de superficie es seleccionado del grupo de surfactantes catiónicos, zwitteriónicos, anfotéricos y anfotéricos, tales como metil cocoil laurato de sodio, metil oleoil laurato de sodio, lauril sulfato de sodio, trietanolamina lauril sulfato y betaínas.

30 Muchas moléculas anfifílicas pueden mostrar secuencias de fase liotrópicas líquido cristalino dependiendo del balance de volumen entre la parte hidrofílica y la parte hidrófoba. Estas estructuras se forman a través de la segregación en microfases de dos componentes incompatibles a una escala de nanómetros. El jabón es un ejemplo diario de un cristal líquido liotrópico. Ciertos tipos de surfactantes tienden a formar cristales líquidos liotrópicos en interfases en emulsiones (aceite en agua) y ejercen un efecto estabilizante.

35 En una o más realizaciones de surfactantes el surfactante es un surfactante o una combinación de surfactantes capaz de o que tiende a formar cristales líquidos. Los surfactantes que tienden a formar cristales líquidos pueden mejorar la calidad de las espumas. Ejemplos no limitantes de surfactantes con tendencia postulada para formar cristales líquidos interfases son: fosfolípidos, alquil glucósidos, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitano.

En una o más realizaciones el al menos un agente con actividad de superficie es líquido.

En una o más realizaciones, el al menos un agente con actividad de superficie es sólido, semisólido o ceroso.

40 Debe anotarse que los valores de HLB pueden no ser aplicables a surfactantes no iónicos, por ejemplo, con cristales líquidos o con siliconas. También los valores de HLB pueden ser de menor significado en un ambiente sin agua o sustancialmente no acuoso.

45 En una o más realizaciones el surfactante puede ser, un sistema surfactante que comprende un surfactante y un cosurfactante, un emulsificante ceroso, un emulsificante en cristal líquido, un emulsificante que es sólido o semisólido a temperatura y presión ambiente, o combinaciones de dos o más agentes en una proporción apropiada tal como será evidente para una persona experimentada en la técnica. Cuando se usa una combinación de emulsificantes sólidos o semisólidos también puede comprender un emulsificante semisólido y un emulsificante líquido.

En una o más realizaciones de la presente invención, el agente con actividad de superficie incluye al menos un surfactante no iónico. Los surfactantes iónicos son conocidos por ser irritantes. Por lo tanto, se prefieren surfactantes no iónicos en aplicaciones que incluyen tejidos sensibles tales como los encontradas en la mayoría de los tejidos mucosos, especialmente

cuando están infectados o inflamados. Surfactantes no iónicos solos pueden proveer formulaciones de espumas de buena o excelente calidad en los vehículos y composiciones de la presente invención.

Así, en una realización preferida, el agente con actividad de superficie, y la composición contienen un surfactante no iónico. En otra realización preferida la composición incluye una mezcla de surfactantes no iónicos como único agente con actividad de superficie. Aún, en realizaciones adicionales, la composición espumable incluye una mezcla de al menos un surfactante no iónico y al menos un surfactante iónico en una relación en el rango de aproximadamente 100:1 a 6:1. En una o más realizaciones, la relación de surfactante no iónico a iónico es mayor de aproximadamente 6:1, o mayor de aproximadamente 8:1; o mayor de aproximadamente 14:1, o mayor de aproximadamente 16:1, o mayor de aproximadamente 20:1. En realizaciones adicionales, el agente con actividad de superficie comprende una combinación de un surfactante no iónico y un surfactante iónico, en una relación de entre 1:1 y 20:1.

En una o más realizaciones de la presente invención, se emplea una combinación de un surfactante no iónico y un surfactante iónico (tal como lauril sulfato de sodio y cocamidopropilbetaina), en una relación de entre 1:1 y 20:1, o a una relación de 4:1 a 10:1; por ejemplo, aproximadamente 1:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1 o a una relación de 4:1 a 10:1, por ejemplo, aproximadamente 4:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 10:1.

En la selección de un surfactante adecuado o combinación de los mismos debe tenerse en mente que la cantidad superior de surfactante que puede ser utilizada puede ser limitada por la capacidad de agitación de la composición. Si el surfactante no es líquido, puede hacer que la formulación sea demasiado viscosa o sólida. Esto puede ser particularmente significativo si la formulación tiene un alto peso molecular, por ejemplo, un PEG o agentes poliméricos o petróleo con peso molecular alto o si los surfactantes son grandes. Los solventes y los agentes poliméricos que tienen peso molecular alto y son muy viscosos o sólidos o cerosos (por ejemplo PEG 1500, 2000, etc., o petrolato) pueden exacerbar el efecto de un surfactante ceroso o sólido sobre la capacidad de agitación o fluidez. En términos generales, a medida que la cantidad de surfactante no líquido se incrementa la capacidad de agitación de la formulación se reduce hasta que se alcanza un punto de limitación en donde la formulación se hace no agitable e inadecuada. Así en una realización, la cantidad efectiva de surfactante puede ser utilizada con la condición de que la formulación permanezca agitable. En otras ciertas realizaciones excepcionales el límite superior puede ser determinado por la fluidez tal como en circunstancias en donde la composición es marginalmente o aparentemente no agitable. La formulación es suficientemente fluida para ser capaz de fluir a través de una válvula de accionamiento y ser liberada y todavía expandirse para formar una espuma de buena calidad.

En ciertas realizaciones de la presente invención la cantidad de surfactante o combinación de surfactantes está entre aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 20%; entre aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 15% o entre aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 10%. En una realización preferida la concentración del agente con actividad de superficie está entre aproximadamente 0.2% y aproximadamente 8%. En una realización más preferida la concentración del agente con actividad de superficie está entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6%.

En algunas realizaciones, es deseable que el agente con actividad de superficie no contenga una unidad estructural polioxi-etileno (POE), tal como surfactantes de polisorbato, ésteres de ácidos grasos POE, y éteres de alquilo POE, porque el agente activo es incompatible con tales agentes con actividad de superficie. Por ejemplo, el agente activo pimecrolimus no es estable en la presencia de unidades estructurales POE, si bien se beneficia grandemente del uso de ésteres dicarboxílicos como potenciadores de la penetración. En tales casos, se emplean agentes con actividad de superficie alternativos. A manera de ejemplo, surfactantes libres de POE incluyen ésteres de sorbitano no etoxilados, tales como monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano y sesquioleato de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de glicerol tales como monoestearato de glicerol y monooleato de glicerol; mono-, di- y triésteres de sacarosa con ácidos grasos (ésteres de sacarosa, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, palmitato de sacarosa y laurato de sacarosa; y alquil poliglicósidos, tales como lauril diglicósido.

Si la composición tal como es formulada es una composición sustancialmente no agitable, no obstante es posible como excepción en el alcance de la presente invención, que la formulación sea fluida hasta un grado suficiente para ser capaz de fluir a través de una válvula de accionamiento y ser liberada y aún expandirse para formar una espuma de buena calidad. Está excepción sorprendente e inusual puede deberse a uno o más de un cierto número de factores tales como la alta viscosidad, la suavidad, la carencia de cristales, la naturaleza pseudoplástica o semipseudoplástica de la composición y la disolución del propelente en la composición.

En una o más realizaciones de la presente invención, el agente con actividad de superficie incluye mono-, di- y triésteres de sacarosa con ácidos grasos (ésteres de sacarosa), preparados a partir de sacarosa y ésteres de ácidos grasos o por extracción de sucroglicéridos. Ésteres de sacarosa adecuados incluyen aquellos que tienen un contenido de monoéster alto, el cual tiene valores de HLB más altos.



Inversión de fase y tensión

5 La inversión de fases es un factor en la preparación y estabilización de emulsiones y puede ser tanto una ayuda como un detrimento. La inversión de fase involucra el cambio de tipo de emulsión de o/w a w/o o viceversa. Antes de que ocurra la inversión de fase hay una tensión en la emulsión la cual si se estabiliza o se conduce llevará a una inversión de fase y si se controla o mejora o disipa dará como resultado una emulsión más estable. La ocurrencia de la inversión de fase durante la preparación puede ser un signo de inestabilidad. Si se controla, puede dar como resultado un producto más fino pero si se debe a otros factores después de que la emulsión ha sido preparada puede causar problemas. La inversión puede ocurrir por ejemplo agregando cloruro de calcio a una emulsión o/w estabilizada con estearato de sodio para formar estearato de calcio. La inversión también puede ocurrir como producto de cambios en la relación fase-volumen. Por ejemplo, si se agrega una pequeña cantidad de agua al surfactante mezclada con aceite y agitada se forma una emulsión w/o. A medida que la cantidad de agua agregada se incrementa gradualmente se alcanzará un punto en donde el agua y el emulsificante envuelven el aceite como gotitas pequeñas para formar una emulsión o/w. La cantidad de cada ingrediente incluyendo los surfactantes tendrá su parte en el fenómeno.

Sustancialmente libre de alcohol

15 De acuerdo con una o más realizaciones, la composición espumable es sustancialmente libre de alcohol, esto es, libre de alcoholes de cadena corta. Alcoholes de cadena corta, que tienen hasta 5 átomos de carbono en su esqueleto de cadena de carbono y un grupo hidroxilo, tal como etanol, propanol, isopropanol, butanol, iso-butanol, t-butanol y pentanol, son considerados solventes o solventes polares menos deseables debido a su efecto de irritación de la piel. Así, la composición está sustancialmente libre de alcohol e incluye menos de aproximadamente 5% de concentración final de alcoholes inferiores, preferiblemente menos de aproximadamente 2%, más preferiblemente menos de aproximadamente 1%.

Sustancialmente no acuosa

25 En ciertos casos, el agente activo se degrada en la presencia de agua, y por lo tanto en tales casos la presencia de agua en la composición no es deseable. Así, en ciertas realizaciones preferidas, la composición es sustancialmente no acuosa. El término "sustancialmente no acuosa" o "sustancialmente sin agua" pretende indicar que la composición tiene un contenido de agua por debajo de aproximadamente 5%, preferiblemente por debajo de aproximadamente 2%, tal como por debajo de aproximadamente 1.5%. En ciertas otras realizaciones preferidas la composición es no acuosa o sin agua.

30 Por no acuosa o sin agua se entiende que la composición no contiene sustancialmente agua libre o no asociada o absorbida. Se entenderá por una persona experimentada en la técnica que los solventes y sustancias sin agua miscibles con ellos de la presente invención pueden ser hidrofílicos y pueden contener agua en una forma asociada o no libre o absorbida y pueden absorber agua de la atmósfera y la capacidad para hacer esto es su capacidad de agua higroscópica. Se entiende que formulaciones esencialmente no acuosas están incluidas dentro de su alcance de tal forma que las formulaciones pueden tener presente una pequeña cantidad de agua. En algunas realizaciones los ingredientes de la composición son pretratados para reducir, remover o eliminar cualquier agua residual o asociada o absorbida.

Agitabilidad

35 "Agitabilidad" significa que la composición contiene alguno o suficiente flujo para permitir que la composición sea mezclada o remezclada por agitación. Esto es, que tiene propiedades fluidas o semifluidas. En algunos casos muy limitados posiblemente con la ayuda por la presencia de sílicona puede ser excepcionalmente posible tener una composición espumable que también sea fluida pero no aparentemente agitable.

Característica de rompible

40 Una espuma rompible es aquella que es técnicamente estable, si bien se rompe bajo la fuerza de corte.

La espuma rompible de la presente invención no es de "ruptura rápida", esto es, no colapsa fácilmente por exposición al ambiente de temperatura corporal. La posibilidad de romperse por fuerza de corte de la espuma es claramente ventajosa sobre la capacidad de romperse inducida térmicamente, puesto que permite una aplicación confortable y administración bien dirigida al área objetivo.

45 Agente modulador

El término agente modulador se utiliza para describir un agente que puede mejorar la estabilidad de o estabilizar un vehículo o composición espumable y/o un agente activo modulando el efecto de una sustancia o residuo presentes en el vehículo o composición.

En una o más realizaciones el agente modulador se utiliza en una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua. En una o más realizaciones el agente modulador se utiliza en una emulsión única sin agua.

5 En ciertas realizaciones la sustancia o residuo puede ser por ejemplo ácida o básica y potencialmente altera el pH en un ambiente de emulsión o puede ser uno o más iones metálicos los cuales pueden actuar como catalizadores potenciales en un ambiente de la emulsión.

En ciertas otras realizaciones la sustancia o residuo puede ser por ejemplo ácida o básica y potencialmente alterar un pH artificial en un ambiente sin agua o sustancialmente no acuoso o puede ser uno o más iones metálicos los cuales pueden actuar como catalizador potencial en un ambiente sin agua o sustancialmente no acuoso.

10 En una o más realizaciones el agente modulador es utilizado para describir un agente que puede afectar el pH en una solución acuosa. El agente puede ser cualquiera de los sistemas reguladores conocidos utilizados en formulaciones farmacéuticas o cosméticas, como será evidente para una persona experimentada en la técnica. También puede ser un ácido orgánico, un ácido carboxílico, un ácido graso, un aminoácido, un ácido aromático, un alfa o beta hidroxiaácido, una base orgánica o un compuesto que contiene nitrógeno.

15 En una o más realizaciones adicionales el agente modulador es utilizado para describir un agente, el cual es un agente quelante o secuestrante o complejante que es suficientemente soluble o funcional en el solvente para permitir que "capture" o "asegure" los iones metálicos.

20 En una realización el agente modulador se utiliza para describir un agente que puede afectar el pH en una solución acuosa. El término agente modulador puede significar más particularmente un ácido o base o un sistema regulador o combinaciones de los mismos, el cual es introducido en o está presente y actúa para modular las características iónicas o polares y cualquier balance de acidez o basicidad de un vehículo de una emulsión, composición, vehículo espumable o composición espumable o espuma resultante de la presente invención.

25 En otras realizaciones el agente modulador se utiliza para describir un agente que puede afectar el pH en una solución acuosa. El término agente modulador más particularmente significa un sistema ácido o básico o regulador o combinaciones de los mismos, el cual es introducido en o está presente en y actúa para modular las características iónica o polares y cualquier balance de acidez o basicidad de un vehículo, composición, vehículo espumable o composición espumable sin agua o sustancialmente no acuoso o espuma resultante de la presente invención.

30 La sustancia o residuo pueden ser introducidos en la formulación a partir de uno cualquiera o más de los ingredientes, algunos de los cuales por si mismos pueden tener propiedades ácidas o básicas. Por ejemplo el polímero o solvente puede contener residuos básicos en cuyo caso puede ser deseable o beneficioso agregar un ácido. Alternativamente el surfactante puede contener algunos residuos ácidos en cuyo caso la adición de una base puede ser deseable y beneficiosa. En algunos casos más de un ingrediente puede contener residuos que pueden mejorar o complicar su significado. Por ejemplo si un ingrediente provee residuos ácidos débiles y otros residuos ácidos fuertes el pH en un ambiente de emulsión (un pH artificial en un ambiente sin agua) debería ser inferior. En contraste si un residuo era ácido y el otro básico el efecto neto en la formulación puede ser reducido significativamente. En algunas circunstancias el ingrediente activo puede favorecer un pH ácido o más significativamente puede necesitar ser mantenido en un cierto pH ácido pues de otra manera se podría isomerizar, reaccionar químicamente o romperse con facilidad, en cuyo caso la introducción de componentes ácidos tales como un polímero ácido podría ser de ayuda. En una realización de la presente invención se agrega suficiente agente modulador para alcanzar un pH en el cual el agente activo es preferiblemente estable. En otra realización de la presente invención se agrega suficiente agente modulador para alcanzar un pH artificial en el cual el agente activo es preferiblemente estable.

45 Los términos pH, pKa y pKb, reguladores, y similares se utilizan en mediciones clásicas de una solución acuosa. Tales mediciones son artificiales en un ambiente sin agua. No obstante, una referencia a y la descripción más abajo de tales términos se hace para conveniencia y claridad, puesto que tales términos están bien definidos y entendidos con referencia a soluciones acuosas y adicionalmente debido a la carencia de una forma uniforme apropiada de describir e identificar el pH, pK etc. artificiales o virtuales en un ambiente sin agua en relación con la invención presente. Aunque las predicciones de pH artificial pueden ser hechas utilizando técnicas de disolución de mediciones de formulaciones sin agua diluidas en agua hay formulaciones sensibles y específicas y tienen que ser calibradas cuidadosamente con fórmulas complejas.

Un medio sin agua puede ser polar y prótico si bien no se conforma con el comportamiento iónico clásico.

50 Un regulador, tal como lo define Van Slyke [Van Slyke, J. Biol. Chem. 52, 525 (1922)] es "una sustancia la cual por su presencia en una solución incrementa la cantidad de ácido o álcali que deben ser agregados para producir un cambio de unidad en pH".

Una solución reguladora es una solución de un pH definido constituida de tal manera que este pH se altera solo gradualmente con la adición de un álcali o ácido. Tal solución consiste de una solución de una sal del ácido débil en presencia del ácido débil mismo. El pH de la solución es determinado por el equilibrio de disociación del ácido libre.

5 Un ácido puede ser un ácido fuerte o un ácido débil. Un ácido fuerte es un ácido, el cual se ioniza virtualmente 100% en solución. En contraste, un ácido débil es un ácido que no se ioniza completamente cuando es disuelto en agua. Cuanto menor sea el valor del pKa, más fuerte es el ácido y de la misma forma, cuanto mayor sea el valor de pKa más débil es el ácido.

10 Una base puede ser una base fuerte o una base débil. Una base fuerte es alguna que es completamente iónica con 100% de iones hidróxido. En contraste una base débil es aquella que no se convierte completamente en iones hidróxido en solución. Cuanto menor sea el valor para pKb, más fuerte es la base y de la misma forma, cuanto mayor sea el valor de pKb más débil es la base.

En una o más realizaciones de la presente invención, el agente modulador comprende un compuesto orgánico.

15 En una o más realizaciones preferidas de la presente invención el agente quelante es seleccionado del grupo consistente de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido hidroxietilendiaminotetraacético (HEDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido O,O'-bis(2-aminoetil)etilenglicol-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), ácido trans-1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético (CyDTA) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (normalmente como una sal de sodio), más preferiblemente EDTA, HEDTA y sus sales, lo más preferiblemente EDTA y sus sales.

20 En una o más realizaciones de la presente invención un ejemplo no limitante preferido del agente quelante es EDTA. Típicamente, el agente quelante y secuestrante está presente en la composición en un nivel de hasta aproximadamente 5.0%, preferiblemente 1.0%, en peso, de la composición.

25 En una o más realizaciones de la presente invención el agente modulador puede ser también un conservante o un antioxidante o un agente de ionización. Cualquier agente conservante, antioxidante o de ionización adecuado para aplicación farmacéutica o cosmética puede ser usado. Ejemplos no limitantes de antioxidantes son succinato de tocoferol, galato de propilo, hidroxitolueno butilado, y butil hidroxil anisol. Los agentes de ionización pueden ser positivos o pueden ser negativos dependiendo del ambiente y el agente o composición activos que no vas a ser protegidos. Los agentes de ionización pueden actuar por ejemplo para proteger o reducir la sensibilidad de los agentes activos. Ejemplos no limitantes de agentes de ionización positivos cloruro de benzalconio y cloruro de cetil piridinio. Ejemplos no limitantes de agentes de ionización negativos son lauril sulfato de sodio, lauril lactato de sodio y fosfolípidos.

Humectante

30 Un humectante es una sustancia que ayuda a retener la humedad y también evita la evaporación rápida. Ejemplos no limitantes son propileno glicol, derivados de propileno glicol, glicerina, hidrolizado de almidón hidrogenado, lanolina hidrogenada, cera de lanolina, D manitol, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, lactato de sodio, PCA de sodio, colágeno soluble, dibutil ftalato y gelatina. Otros ejemplos pueden ser encontrados en el Handbook of Pharmaceutical Additives publicado por Gower.

35 Humedecedores

Un humecedor es una sustancia que ayuda a retener la humedad y recuperar la humedad de la piel. Ejemplo son la alantoína, petrolato, urea, ácido láctico, PCV de sodio, glicerina, manteca de Karité, triglicérido caprílico/cáprico/esteárico, cera de candelilla, propileno glicol, lanolina, aceites hidrogenados, escualeno, hialuronato de sodio y lisina PCA. Otros ejemplos pueden ser encontrados en de Handbook of Pharmaceutical Additives publicado por Gower.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden en una o más realizaciones comprender de manera útil además un humectante o un humecedor o combinaciones de los mismos.

Solvente polar

Opcionalmente, el vehículo espumable incluye adicionalmente al menos un solvente polar.

45 Un "solvente polar" es un solvente orgánico típicamente soluble tanto en agua como en aceite. Ciertos solventes polares, por ejemplo propileno glicol y glicerina, poseen la propiedad beneficiosa de un humectante.

En una o más realizaciones, el solvente polar es un humectante.

En una o más realizaciones, el solvente polar es un poliol. Los polioles son sustancias orgánicas que contienen al menos dos grupos hidroxilo en su estructura molecular.

5 En una o más realizaciones, el solvente polar contiene un diol (un compuesto que contiene dos grupos hidroxilo en su estructura molecular), tal como propileno glicol (e.g., 1,2-propileno glicol and 1,3-propileno glicol), butanodiol (e.g., 1,4-butanodiol), butanodiol (e.g., 1,3-butanodiol y 1,4-butanodiol), butinodiol, pentanodiol (e.g., 1,5-pentanodiol), hexanodiol (e.g., 1,6-hexanodiol), octanodiol (e.g., 1,8-octanodiol), neopentil glicol, 2-metil-1,3-propanediol, dietileno glicol, trietileno glicol, tetraetileno glicol, dipropileno glicol y dibutileno glicol.

En una o más realizaciones, el solvente polar contiene un triol (un compuesto que contiene tres grupos hidroxilo en su estructura molecular), tales como glicerina y 1,2,6-hexanetriol.

10 Otros ejemplos no limitantes de solventes polares incluyen pirrolidonas (tales como N-metil-2-pirrolidona y 1-metil-2-pirrolidinona), dimetil isosorbide, 1,2,6-hexapetriol, dimetil sulfóxido (DMSO), etil proxitol, dimetilacetamida (DMAc) y alfa hidroxiácidos, tales como ácido láctico y ácido glicólico.

15 De acuerdo con todavía otras realizaciones, el solvente polar es un polietileno glicol (PEG) o derivado de PEG que es líquido a temperatura ambiente, incluyendo PEG200 (MW (peso molecular) aproximadamente 190 - 210 kD), PEG300 (MW aproximadamente 285 - 315 kD), PEG400 (MW aproximadamente 380 - 420 kD), PEG600 (MW aproximadamente 570 - 630 kD) y superior MW PEGs tales como PEG 4000, PEG 6000 y PEG 10000 y mezclas de los mismos.

20 Los solventes polares son conocidos por potenciar la penetración del agente activo en la piel y a través de la piel y por lo tanto, su inclusión en la composición de la presente invención puede ser deseable, a pesar de su indeseable potencial de secado e irritación de la piel. Hay en un nivel una coincidencia entre los diferentes solventes polares y sus propiedades de penetración en la piel. Los alcoholes de bajo peso molecular a veces pueden ser más potentes como solventes, por ejemplo extrayendo lípidos de las capas de la piel más activamente, característica que puede afectar adversamente la estructura de la piel y producir sequedad e irritación. Por lo tanto la selección de alcoholes de peso molecular más bajo es evitada idealmente.

25 Los solventes polares, tal como se detallan más abajo, poseen alta capacidad de disolución y contribuyen a la penetración en la piel de un agente activo. Ejemplos no limitantes incluyen dimetil isosorbide, polioles, tales como glicerol (glicerina), propileno glicol, hexileno glicol, dietileno glicol, propileno glicol n-alcoholes, terpenos, diterpenos, triterpenos, limoneno, terpenol, 1-mentol, dioxolano, etileno glicol, otros glicoles, alcohol oleílico, alfa hidroxiácidos, tales como ácido láctico y ácido glicólico, sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido (DMSO), dimetilformanida, metil dodecil sulfóxido, dimetilacetamida, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), 2-(n-nonil)-1,3-dioxolano, alcoholes, tales como dialquilamino acetales, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el solvente polar es seleccionado del grupo consistente de dimetil isosorbide glicerol (glicerina), propileno glicol, hexileno glicol, terpenol, alcohol oleílico, ácido láctico y ácido glicólico.

Potenciador de penetración en la piel

35 Un "potenciador de penetración en la piel", también denominado aquí "potenciador de penetración" es un solvente orgánico, típicamente soluble tanto en agua como en aceite. Ejemplos de potenciadores de penetración incluyen polioles, tales como glicerol (glicerina), propileno glicol, hexileno glicol, dietileno glicol propileno glicol, n-alcoholes, terpenos, diterpenos, triterpenos, terpenoles, limoneno, terpen-ol, 1-mentol, dioxolano, etileno glicol, hexileno glicol, otros glicoles, sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido (DMSO), dimetilformanida, metil dodecil sulfóxido, dimetilacetamida, dimetil isosorbide, monooleato de glicéridos etoxilados (con 8 a 10 unidades de óxido de etileno), azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), 2-(n-nonil)-1,3-dioxolano, ésteres, tales como miristato/palmitato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de butilo, propionato de metilo, triglicéridos cápricos/caprílicos, miristato de octilo, miristato de dodecilo; alcohol miristílico, alcohol laurílico, alcohol láurico, lactato de laurilo, cetonas; amidas, tales como oleatos de acetamida tales como trioleína; diversos ácidos alcanóicos tales como ácido caprílico; compuestos de lactama, tales como azona; alcoholes, tales como acetato de dialquilamino, y mezclas de los mismos.

45 De acuerdo con una o más realizaciones, el potenciador de penetración es un polietileno glicol (PEG) o un derivado de PEG que es líquido a temperatura ambiente.

Solvente potente

En una o más realizaciones de la presente invención, la composición espumable incluye un solvente potente, además de o en lugar de uno de los solventes hidrófobos, solventes polares o emolientes de la composición. Un solvente potente es un solvente diferente a aceite mineral que solubiliza un agente activo específico sustancialmente mejor que un solvente de

hidrocarburo tal como aceite mineral o petrolato. Por ejemplo, un solvente potente solubiliza el agente activo 5 veces mejor que un solvente de hidrocarburo; o incluso solubiliza el agente activo 10 veces mejor que un solvente de hidrocarburo.

5 En una o más realizaciones de la presente invención, la composición incluye al menos un agente activo en una concentración terapéuticamente efectiva; y al menos un solvente potente en una cantidad suficiente para solubilizar sustancialmente el al menos un agente activo de la composición. El término "sustancialmente soluble" significa que al menos 95% del agente activo ha sido solubilizado, esto es, 5% o menos del agente activo está presente en un estado sólido. En una o más realizaciones la concentración de el al menos un solvente potente es más de aproximadamente 40% de al menos un solvente de la composición de la presente invención; o incluso más de aproximadamente 60%.

10 Ejemplos no limitantes de pares de agentes activos y solventes potentes incluyen: valerato de betametasona: Prácticamente insoluble en aceite mineral (<0.01%); soluble más de 1% en glicofurol; butirato de hidrocortisona: Prácticamente insoluble en aceite mineral (<0.01%); soluble más de 1% en glicofurol; Metronidazol: Prácticamente insoluble en aceite mineral (<0.01%); soluble más de 1% en dimetil isosorbide; Ketoconazol: Prácticamente insoluble en aceite mineral (<0.01%); soluble más de 1% en glicofurol, propilen glicol y dimetil isosorbide; Mupirocin: Prácticamente insoluble en aceite mineral (<0.01%); soluble más de 1% en glicofurol, hexilen glicol, dimetil isosorbide, propilen glicol y polietilen glicol 400 (PEG 400);  
 15 Meloxicam, un agente antiinflamatorio no esterooidal: Prácticamente insoluble en aceite mineral (<0.001%); soluble en propilen glicol: 0.3 mg/mL; y en PEG 400: 3.7 mg/mL; y Progesterona: Prácticamente insoluble en aceite mineral (<0.001%); soluble en PEG 400: 15.3 mg/mL.

20 Una lista de ejemplo no limitante de solventes que pueden ser considerados como solventes potentes incluyen polietilen glicol, propilen glicol, hexilen glicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, alcohol bencílico, DMSO, oleato de etilo, caprilato de etilo, adipato de diisopropilo, dimetil acetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxiethylpirrolidona, polivinil pirrolidona, derivados de isosorbide, tales como dimetil isosorbide, glicofurol y etoxidiglicol (transcutol) y laurocapram.

25 El uso de un solvente potente en una composición de espuma provee un método mejorado para administrar agentes terapéuticos pobremente solubles al área objetivo. Se sabe que una solubilidad baja del fármaco da como resultado una pobre biodisponibilidad, llevando a una efectividad disminuida del tratamiento. Las composiciones de espuma de la presente invención, para las cuales el solvente incluye un solvente potente, incrementan los niveles del agente activo en solución y así, proveen una alta administración y terapia mejorada.

30 Solventes potentes, como se definen aquí, son usualmente líquidos. Las formulaciones que comprenden solventes potentes y agentes activos son generalmente desventajosas como agentes terapéuticos, puesto que su utilización involucra goteo indeseado y un método inconveniente de aplicación; dando como resultado una dosificación inadecuada. Sorprendentemente, las espumas de la presente invención, que están libres de goteo, proveen un vehículo superior para tales agentes activos permitiendo una utilización conveniente y una dosificación efectiva exacta.

35 En una o más realizaciones de la presente invención la composición farmacéutica espumable puede incluir adicionalmente una mezcla de dos o más de los solventes seleccionados del grupo de solventes hidrófobos, aceites de silicona, emolientes, solventes polares y solventes potentes en una proporción apropiada tal como sería evidente para una persona experimentada en la técnica.

En una o más realizaciones de la presente invención, el éter de alquilo PPG puede actuar como un solvente potente.

#### Componentes adicionales

40 En una realización de la presente invención, una composición de la presente invención incluye uno o más componentes adicionales. Tales componentes adicionales incluyen pero no se limitan a antipespirantes, agentes antiestáticos, agentes reguladores, agentes de volumen, agentes quelantes, limpiadores, colorantes, acondicionadores, desodorantes, diluyentes, colorantes, emolientes, fragancias, acondicionadores para el cabello, humectantes, auxiliares perlescentes, agentes perfumantes, potenciadores de la permeación, agentes de ajuste del pH, conservantes, protectores, potenciadores de penetración en la piel, suavizantes, solubilizantes, pantallas solares, agentes para bloqueo del sol, agentes para bronceado sin sol, modificadores de la viscosidad y vitaminas. Como es sabido por una persona experimentada en la técnica, en  
 45 algunos casos un componente adicional específico puede tener más de una actividad, función o efecto.

#### Propelentes

Propelentes adecuados incluyen hidrocarburos volátiles tales como butano, propano, isobutano y gases de fluorocarbono, o mezclas de los mismos.

El propelente constituye aproximadamente 5–25% en peso de la composición espumable. Los propelentes se utilizan para generar y administrar la composición espumable en forma de una espuma. La composición total que incluye propelente, composiciones espumables e ingredientes opcionales se denomina como la composición espumable.

5 El alcohol y los solventes orgánicos hacen que las espumas sean inflamables. Se ha descubierto sorprendentemente que los propelentes de fluorohidrocarburo, diferentes a otros cloro-fluorocarbonos (CMC) los cuales son propelentes que no consumen ozono, son particularmente útiles en la producción de una composición espumable no inflamable. Una prueba de acuerdo con el Estándar Europeo prEN 14851, denominada "Contenedores en aerosol–Prueba de inflamabilidad de espuma en aerosol" reveló que las composiciones que contiene un vehículo orgánico hidrófobo y/o usualmente polar, que son detectadas como inflamables cuando se utiliza un propelente de hidrocarburo, se convierten en no inflamables, cuando el  
10 propelente es un propelente de HFC.

Tales propelentes incluyen, pero no se limitan a, propelentes de hidrofluorocarbono (HFC), los cuales no contiene átomos de cloro, y como tales, caen completamente por fuera acerca de la preocupación acerca de la destrucción del ozono estratosférico por los clorofluorocarbonos u otros hidrocarburos clorados. Ejemplos de propelentes no inflamables de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen propelentes hecho por DuPont bajo la marca registrada Dymel, tales como 1,1,1,2 tetrafluoroetano (Dymel 134), y 1,1,1,2,3,3,3 heptafluoropropano (Dymel 227). Los HFC poseen un Potencial de Eliminación de Ozono de 0.00 y así, son permitidos para uso como propelentes en productos de aerosol.  
15

De manera notable, la estabilidad de las emulsiones espumables que incluyen HFC como propelente pueden ser mejoradas en comparación con la misma composición hecha con un propelente de hidrocarburo.

20 En una o más realizaciones las composiciones espumables comprenden una combinación de un propelente de HFC y un hidrocarburo tal como n-butano o mezclas de propelentes de hidrocarburo tales como propano, isobutano y butano.

#### Microemulsiones y nanoemulsiones

Las microemulsiones y nanoemulsiones son dispersiones monofásicas, transparentes (o ligeramente traslúcidas) de aceite y agua. A diferencia de las emulsiones convencionales, las microemulsiones y las nanoemulsiones son termodinámicamente estables, haciéndolas un vehículo favorable para composiciones farmacéuticas, las cuales tienen que mantener estabilidad durante largos períodos de tiempo. Ellas y un método de manufactura están descritos más particularmente en la US 2006/0233721 la cual se incorpora aquí a manera de referencia. Como será evidente para una persona de la técnica la metodología puede ser adaptada de acuerdo al tipo de composición de vehículo.  
25

#### Envejecimiento

30 Con el fin de proyectar la vida media potencial y la estabilidad de las composiciones y sus ingredientes particularmente de los agentes activos o beneficiosos las composiciones pueden ser sometidas a un cierto número de pruebas, incluyendo centrifugación para observar la resistencia a la formación de crema, separación de fases; uno o más ciclos de congelación descongelación, reposando a temperatura ambiente y a temperaturas más altas como indicador de la resistencia al envejecimiento.

#### Composición y características físicas y ventajas de las espumas

35 Una composición farmacéutica o cosmética manufacturada utilizando el vehículo espumable de la presente invención es muy fácil de usar. Cuando se aplica sobre la superficie corporal afectada de los mamíferos, esto es, humanos o animales, está en un estado de espuma, permitiendo una aplicación libre sin derrame. Por aplicación adicional de una fuerza mecánica, por ejemplo, por frotación de la composición sobre la superficie corporal, se esparce libremente sobre la superficie y es adsorbida rápidamente.

40 La composición espumable de la presente invención es estable, teniendo una vida media aceptable de al menos un año, o preferiblemente, al menos dos años a temperatura ambiente, según lo revelan pruebas de estabilidad aceleradas. Las composiciones espumables de acuerdo con la presente invención son estables. Después de estudios de estabilidad acelerados, demostraron una textura deseable; forman estructuras de burbujas finas que no se rompen inmediatamente por contacto con una superficie, se esparcen fácilmente sobre el área tratada y se absorben rápidamente.

45 La composición también tendría flujo libre, para permitir que fluya a través de la abertura del contenedor, por ejemplo, y del contenedor de aerosol, y crear una espuma aceptable.

La calidad de la espuma puede ser clasificada como sigue:

Grado E (excelente): muy rica y cremosa en apariencia, no muestra ninguna estructura de burbuja y muestra una estructura de burbuja muy fina (pequeña); no se endurece rápidamente; al esparcirla sobre la piel, la espuma retiene sus propiedades de cremosidad y no aparece acuosa.

5 Grado G (buena): rica y cremosa en apariencia, tamaño de burbuja muy pequeño, "se endurece" más rápidamente que una espuma excelente, retiene la cremosidad al esparcirla sobre la piel, y no se hace acuosa.

Grado FG (regular buena): una cantidad moderada de cremosidad notable, la estructura de burbuja es notable; al esparcirse sobre la piel el producto se endurece rápidamente y se hace un poco más bajo en su viscosidad aparente.

Grado F (regular): muy poca cremosidad notable, estructura de burbuja más grande que una espuma "regular buena", al esparcir sobre la piel se hace delgada en apariencia y acuosa.

10 Grado P (pobre): no se detecta cremosidad, estructura de burbuja grande, y cuando se esparce sobre la piel se hace muy delgada y acuosa en su apariencia.

Grafo VP (muy pobre): espuma seca, burbujas de endurecimiento muy grandes, difícil de esparcir sobre la piel.

15 Las espumas administrables tópicamente son típicamente de grado de calidad E o G, cuando se liberan del contenedor de aerosol. Las burbujas más pequeñas son indicativas de una espuma más estable, la cual no colapsa espontáneamente inmediatamente después de la descarga desde el contenedor. La estructura de espuma más fina parece y se siente más suave, incrementando así su potencialidad de uso y apariencia.

20 Un aspecto adicional de la espuma es la ruptura. La espuma rompible es térmicamente estable, puesto que se rompe bajo fuerzas de presión. La ruptura por fuerzas de presión de la espuma es claramente ventajosa con respecto a una ruptura inducida térmicamente. Las espumas sensibles térmicamente colapsan inmediatamente por exposición a la temperatura de la piel, y por lo tanto, no pueden ser aplicadas sobre la mano y después administradas al área afectada.

Otra propiedad de la espuma es la gravedad específica, medida en el momento de la liberación de la lata de aerosol. Típicamente, las espumas tienen una gravedad específica de menos de 0.12 g/mL; o menos de 0.10 g/mL; o menos de 0.08 g/mL, dependiendo de su composición y de la concentración del propelente.

#### Composición farmacéutica

25 El vehículo espumable de la presente invención es un vehículo ideal para ingredientes farmacéuticamente activos e ingredientes cosméticos activos. En el contexto de la presente invención, ingredientes farmacéuticos activos e ingredientes cosméticos activos son denominados colectivamente "agente activo" o "agentes activos".

30 En una o más realizaciones, el ácido azelaico es el ingrediente activo. Puede ser utilizado en la formulación como un sólido suspendido o en solución, solo o en combinación con otros agentes activos. Como es sabido para una persona experimentada en la técnica, en algunos casos un agente activo específico puede tener más de una actividad, función o efecto.

35 En una realización, el ácido azelaico es útil como un antibiótico, un agente antifúngico, un agente queratolítico, un inhibidor de la reducción de testosterona a dihidrotestosterona, un inhibidor de la producción de sebo en las glándulas sebáceas, un agente actiacné, a manera de ejemplo. Los ácidos dicarboxílicos, y el ácido azelaico en particular, pueden ser usados para el tratamiento de irritación por pañales, dermatosis hiperpigmentaria, acné, presbidermia de piel envejecida, hiperhidrosis, isquitiosis, y arrugas de la piel, agentes antitumorales (por ejemplo, en unión con las vitaminas A, E y D), rosácea, un trastorno de pigmentación, una anomalía de proliferación celular, una infección de la piel y una inflamación de la piel y tratamiento de callosidades y callos debido a los efectos antiqueratolíticos.

40 En una o más realizaciones, el ácido dicarboxílico o el éster dicarboxílico se utiliza como solvente para un agente activo o como potenciador de la penetración para un agente activo.

45 Agentes activos adecuados para uso en conjunción con un ácido dicarboxílico o un éster dicarboxílico incluyen, pero no se limitan a, extractos herbales activos, acaricidas, agentes de remoción de manchas y queratosis producidas por la edad, alérgenos, analgésico, anestésicos locales, agentes antiacné, agentes antialérgicos, agentes antienvjecimiento, antibacterianos, antibióticos, agentes antiquemaduras, agentes anticáncer, agentes anticaspa, agentes antidepresivos, agentes antidermatitis, antiedémicos, antihistamínicos, antihelmínticos, agentes antihiperqueratolitos, agentes antiinflamatorios, antiirritantes, antilipénicos, antimicrobianos, antimicóticos, agentes antiproliferativos, antioxidantes, agentes antiarrugas, antipruríticos, agentes antipsoriáticos, agentes antirosácea, agentes antiseborreicos, antisépticos,

agentes antihinchazón, agentes antivirales, agentes antilevadura, astringentes, agentes cardiovasculares tópicos, agentes quimioterapéuticos, corticosteroides, ácidos dicarboxílicos, desinfectantes, fungicidas, reguladores del crecimiento del cabello, hormonas, hidroxiaácidos, inmunosupresores, agentes inmunorreguladores, insecticidas, repelentes de insectos, agentes queratolíticos, lactamas, metales, óxidos de metal, mitócidos, neuropéptidos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes oxidantes, pediculicidas, agentes de terapia fotodinámica, retinoides, sanativos, escabicidas, agentes de autobronceado, agentes de blanqueamiento de la piel, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas, derivados de la vitamina D, agentes para curación de heridas y removedores de verrugas. Como es sabido para una persona experimentada en la técnica, en algunos casos un agente activo específico puede tener más de una actividad, función o efecto.

En una o más realizaciones, la formulación puede incluir adicionalmente un agente antiinflamatorio esteroide. Un éster de ácido dicarboxílico puede estar presente en la composición en una cantidad suficiente para solubilizar el esteroide. Ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroideos, incluyen, pero no se limitan a, hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona, alfa metil dexametasona, dexametasona-fosfato, beclometasona dipropionato, clobetasol valerato, desonide, desoximetasona, desoxicorticosterona acetato, dexametasona, diclorisona, diflorasona diacetato, diflucortolona valerato, fluadrenolona, flucortolona acetona, fludrocortisona, flumetasona pivalato, fluosinolona acetona, fluciclonida, flucortina butiléster, flucortolona, fluprednido (fluprednilideno) acetato, flurandrenolona, halcinonida, hidrocortisona acetato, hidrocortisona butirato, metilprednisolona, triamcinolona acetona, cortisona, cortodoxona, flucetonide, fludrocortisona, difluorosona diacetato, fluradrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafide, betametasona y el resto de sus ésteres, clorprednisona, clorprednisona acetato, clocortersona, clescinolona, diclorisona, difluprednato, flucoronide, flunisolide, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, hidrocortisona valerato, hidrocortisona ciclopentilpropionato, hidrocortisona, meprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, beclometasona dipropionato, triamcinolona, y mezclas de los mismos. En una realización de la presente invención, el éster del ácido dicarboxílico está presente en la composición en una cantidad suficiente para solubilizar el esteroide.

En una realización, la formulación puede incluir adicionalmente un inmunomodulador. Un éster de ácido dicarboxílico puede estar presente en la composición en una cantidad suficiente para solubilizar el inmunomodulador. Los inmunomoduladores son agentes derivados química o biológicamente que modifican la respuesta inmune o el funcionamiento del sistema inmune (como por ejemplo por la estimulación de la formación de anticuerpos o la inhibición de la actividad de los glóbulos blancos). Los inmunomoduladores incluyen, entre otras opciones, péptidos cíclicos, tales como ciclosporina tacrolimus, tresperimus, pimecrolimus, sirolimus (rapamicina), verolimus, laflunimus, laquinimod e imiquimod. Tales compuestos, administrados en la espuma de la presente invención, son especialmente ventajosos para trastornos de la piel tales como psoriasis, eczema y dermatitis atópica, cuando se van a tratar áreas grandes de la piel.

En una realización de la presente invención, el agente activo es seleccionado de un ácido dicarboxílico y un éster de ácido dicarboxílico.

Debido a las propiedades terapéuticas múltiples de los ácidos dicarboxílicos y sus ésteres respectivos, la combinación de tales ácidos dicarboxílicos o sus ésteres respectivos con otros agentes activos puede dar como resultado un beneficio terapéutico sinérgico. Por ejemplo, la psoriasis es caracterizada por un aspecto de hiperqueratinización y una inflamación, y por lo tanto su tratamiento puede beneficiarse de la combinación de un ácido dicarboxílico, el cual es queratolítico y un esteroide.

#### Campos de aplicación

El vehículo espumable de la presente invención es adecuado para tratar cualquier superficie afectada. En una o más realizaciones, un vehículo espumable es adecuado para la administración a la piel, una superficie corporal, una cavidad corporal o una superficie mucosa, por ejemplo, la cavidad y/o la mucosa de la nariz, boca, ojo, oído, sistema respiratorio, vagina o recto (de manera taxativa denominada aquí indistintamente "sitio objetivo").

En una realización, el trastorno es un trastorno dermatológico, el cual puede ser tratado por un ácido dicarboxílico.

En otra realización, el trastorno es un trastorno dermatológico que puede beneficiarse del uso de un ácido dicarboxílico o de un éster dicarboxílico en conjunción con otro agente activo. El ácido dicarboxílico o el éster dicarboxílico pueden ser beneficiosos mejorando la solubilidad del agente activo o incrementando la penetración del agente activo. El ácido dicarboxílico o el éster dicarboxílico también pueden proveer un efecto terapéutico sinérgico en combinación con el agente activo.

Al seleccionar un agente activo adecuado, o una combinación de dos o más agentes activos, la composición espumable de la presente invención es útil en el tratamiento de un paciente animal o humano que tiene una de una variedad de trastornos dermatológicos, incluyendo dolor dermatológico, inflamación dermatológica, acné, acné vulgaris, acné inflamatorio, acné no inflamatorio, acné fulminans, acné nodular papulopustular, acné conglobata, dermatitis, infecciones bacterianas de la piel,



- infecciones fúngicas de la piel, infecciones virales de la piel, infecciones parasíticas de la piel, neoplasia en la piel, neoplasmas de la piel, pruritis, celulitis, linfangitis aguda, linfadenitis, erisipelas, abscesos cutáneos, infecciones subcutáneas necrotizantes, síndrome de piel escaldada, foliculitis, furúnculos, hidradenitis supurativa, carbunclos, infecciones paronquiales, irritaciones, eritrasma, impétigo, ectima, infecciones de la piel por levaduras, verrugas, molluscum contagiosum, trauma o lesión de la piel, condiciones de la piel postoperatorias o postquirúrgicas, sarna, pediculosis, erupción irritante, eczemas, psoriasis, pitiriasis rosea, lichen planus, pitiriasis rubra pilaris, eritema multiforme edematoso, eritema nodosum, granuloma annulare, necrólisis epidérmica, quemaduras solares, fotosensibilidad, pemfigus, bulo penfigoide, dermatitis herpetiformis, queratosis pilaris, callosidades, callos, ictiosis, úlceras de la piel, necrosis isquémica, miliaria, hiperhidrosis, lunares, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, hiedra venenosa, roble venenoso, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, rosácea, purpura, moniliasis, candidiasis, calvicie, alopecia, síndrome de Behcet, colesteatoma, enfermedad de Dercum, displasia ectodérmica, endulzamiento gustativo, síndrome de rötula de uña, lupus, urticaria, pérdida de cabello, enfermedad de Hailey Hailey, quemaduras de piel químicas o térmicas, escleroderma, piel envejecida, arrugas, manchas solares, fasciitis necrotizante, miositis necrotizante, gangrena, cicatrices, y vitíligo.
- 5
- 10
- 15 De la misma manera, la composición espumable de la presente invención es adecuada para tratar un trastorno de una cavidad bucal o una superficie mucosa, por ejemplo la mucosa de la nariz, boca, ojo, oído, sistema respiratorio, vagina o recto. Ejemplos limitantes de tales condiciones incluyen infección por clamidia, infección por gonorrea, hepatitis B, herpes, VIH/SIDA, virus de papiloma humano, (HPV), verrugas genitales, vaginosis bacteriana, candidiasis, granuloma inguinal chancroide, linfogranuloma venereum, cervicitis mucopurulenta (MPC), molluscum contagiosum, uretritis no gonocócica (NGU), tricomoniasis, trastornos de la vulva, vulvodinia, dolor vulvar, infección por levaduras, distrofia vulvar, neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), dermatitis por contacto, inflamación pélvica, endometritis, salpingitis, ooforitis, cáncer genital, cáncer de cérvix, cáncer de la vulva, cáncer de la vagina, sequedad vaginal, dispareunia, enfermedad anal y rectal, absceso/fístula anal, cáncer anal, fisura anal, verrugas anales, enfermedad de Crohn, hemorroides, picazón anal, pruritus ani, incontinencia fecal, constipación, pólipos del colon y del recto.
- 20
- 25 En una realización de la presente invención, el trastorno es un trastorno dermatológico, el cual puede ser tratado mediante un ácido dicarboxílico.
- En una realización de la presente invención, el trastorno es un trastorno dermatológico, el cual puede ser tratado por un éster de ácido dicarboxílico.
- 30 En una realización de la presente invención, el trastorno es un trastorno dermatológico, el cual puede ser tratado por un esteroide tópico, y el ácido dicarboxílico o éster dicarboxílico provee un efecto beneficioso incrementando la solubilidad o penetración del esteroide tópico.
- En una realización de la presente invención, el trastorno es un trastorno dermatológico, el cual puede ser tratado por un inmunomodulador y el ácido dicarboxílico o éster dicarboxílico provee un efecto beneficios incrementando la solubilidad o penetración del inmunomodulador tópico.
- 35 En una realización de la presente invención, el trastorno es un trastorno dermatológico, el cual puede ser tratado por un agente antiinfeccioso, tal como un agente antibacteriano, un antibiótico, un agente antifúngico y un agente antiviral, y el ácido dicarboxílico o éster dicarboxílico provee un efecto beneficioso como agente antiinfeccioso o incrementando la solubilidad o penetración del agente antiinfeccioso.
- 40 En una realización de la presente invención, el trastorno es un trastorno dermatológico, el cual es común en niños. La espuma es ventajosa en el tratamiento tópico de niños, los cuales son sensibles a tratamientos con una crema o ungüento.
- En una realización de la presente invención, el trastorno es dermatitis atópica y el agente activo es un esteroide, que incluye adicionalmente un ácido dicarboxílico (DCA) o un éster DCA para estabilizar o solubilizar el esteroide tópico.
- En una realización de presente invención, el trastorno es psoriasis y el agente activo es un esteroide, que incluye adicionalmente un DCA o un éster de DCA para estabilizar o solubilizar el esteroide tópico.
- 45 En una realización de la presente invención, el trastorno es seleccionado de psoriasis y dermatitis atópica y el agente activo comprende un esteroide y un agente activo no esteroideal adicional, tal como un derivado de vitamina D, que incluye adicionalmente un DCA o un éster de DCA para estabilizar o solubilizar el esteroide atópico y/o el agente activo no esteroideal.

En una realización de la presente invención, el trastorno es seleccionado de psoriasis y dermatitis atópica y el agente activo comprende un inmunomodulador que incluye adicionalmente un DCA o un éster de DCA para estabilizar y solubilizar el inmunomodulador.

5 En una realización de la presente invención, la composición es útil para el tratamiento de una infección. En una o más realizaciones, la composición es adecuada para el tratamiento de una infección, seleccionada del grupo de una infección bacteriana, una infección fúngica, como una infección por levadura, una infección viral y una infección por parásitos.

En una realización de la presente invención, la composición es útil para el tratamiento de heridas, úlceras y quemaduras.

10 La composición de la presente invención también es adecuada para administrar una hormona a la piel o a una membrana mucosa o a una cavidad corporal, con el fin de liberar la hormona en el tejido del órgano objetivo, en cualquier trastorno que responda al tratamiento con una hormona.

Otras composiciones espumables están descritas en Publicación de los Estados Unidos No. 05-0232869, publicada el 20 de octubre de 2005, titulada NONSTEROIDAL IMMUNOMODULATING KIT AND COMPOSITION AND USES THEREOF; Publicación de los Estados Unidos No. 05-0205086, publicada el 22 de septiembre de 2005, titulada RETINOID IMMUNOMODULATING KIT AND COMPOSITION AND USES THEREOF; Publicación de los Estados Unidos No. 06-0018937, publicada el 26 de enero de 2006, titulada STEROID KIT AND FOAMABLE COMPOSITION AND USES THEREOF; Publicación de los Estados Unidos No. 05-0271596, publicada el 8 de diciembre de 2005, titulada VASOACTIVE KIT AND COMPOSITION AND USES THEREOF; Publicación de los Estados Unidos No. 06-0269485, publicada el 30 de noviembre de 2006, titulada ANTIBIOTIC KIT AND COMPOSITION AND USES THEREOF; Publicación de los Estados Unidos No. 07-0020304, publicada el 25 de enero de 2007, titulada NON-FLAMMABLE INSECTICIDE COMPOSITION AND USES THEREOF; Publicación de los Estados Unidos No. 06-0193789, publicada el 31 de agosto de 2006, titulada FILM FORMING FOAMABLE COMPOSITION; U.S. Patent Application No. 11/732547, presentada el April 4, 2007, titulada ANTI-INFECTION AUGMENTATION OF FOAMABLE COMPOSITIONS AND KIT AND USES THEREOF; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/789186, presentada el 4 de abril de 2006, KERATOLYTIC ANTIFUNGAL FOAM; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 0/815948, presentada el 23 de junio de 2006, titulada FOAMABLE COMPOSITIONS COMPRISING A CALCIUM CHANNEL BLOCKER, A CHOLINERGIC AGENT AND A NITRIC OXIDE DONOR; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/818634, presentada el 5 de julio de 2006, titulada DICARBOXYLIC ACID FOAMABLE VEHICLE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/843140, presentada el 8 de septiembre de 2006, titulada FOAMABLE VEHICLE AND VITAMIN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Más particularmente cualquiera de los ingredientes activos; los solventes; los surfactantes; los adyuvantes de espumación; los potenciadores de penetración; humectantes; hidratantes ; y otros excipientes así como los propelentes listados aquí pueden ser aplicados aquí y se incorporan como referencia.

35 Los siguientes ejemplos ejemplifican adicionalmente los vehículos farmacéuticos espumables de ácido azelaico, composiciones farmacéuticas de los mismos, métodos para preparar los mismos, y usos terapéuticos de las composiciones. Los ejemplos tienen propósitos de ilustración solamente y no pretenden ser limitantes de la invención. Pueden llevarse a cabo muchas variaciones por parte de una persona experimentada en la técnica las cuales están contempladas dentro del alcance completo de la presente invención.

#### Metodología

40 Un procedimiento general para preparar composiciones espumables está definido en WO 2004/037225, la cual se incorpora aquí como referencia.

#### Espuma en emulsión

1. Mezclar ingredientes en fase oleosa y calentar a 75°C para fundir todos los ingredientes y obtener una mezcla homogénea.
2. Mezclar polímeros en agua con calentamiento o enfriamiento según sea apropiado para el polímero específico.
- 45 3. Agregar todos los otros ingredientes solubles en agua a la solución agua-polímero y calentar a 75°C.
4. Agregar lentamente la fase interna a la fase externa a 75°C bajo mezcla vigorosa y homogenizar para obtener una emulsión fina. Alternativamente la fase externa se agrega lentamente a la fase interna.
5. Enfriar por debajo de 40°C y agregar los ingredientes sensibles con mezcla suave.

## ES 2 530 390 T3

6. Enfriar hasta temperatura ambiente.

Espuma sin agua

1. Disolver los polímeros en el solvente principal y calentar o enfriar según sea apropiado para el polímero específico. Agregar todos los otros ingredientes y calentar a 75°C para fundir y disolver los diversos ingredientes.

5 2. Enfriar por debajo de 40°C y agregar los ingredientes sensibles con mezcla suave.

3. Enfriar hasta temperatura ambiente.

Espuma oleosa sin agua

1. Mezclar todos los ingredientes excluyendo los polímeros y calentar a 75°C para fundir y disolver y obtener la mezcla homogénea.

10 2. Mezclar bien y enfriar por debajo de 40°C y agregar los polímeros e ingredientes sensibles con mezcla moderada.

3. Enfriar hasta temperatura ambiente.

Espuma oleosa con fosfolípidos y/o agua

1. Hinchar los fosfolípidos en el solvente oleoso principal bajo mezcla durante al menos 20 minutos hasta que se obtenga una suspensión uniforme.

15 2. Agregar todos los otros ingredientes excluyendo polímeros y calentar a 75°C para fundir y disolver y obtener una mezcla homogénea.

3. Mezclar bien y enfriar por debajo de 40°C y agregar los polímeros e ingredientes sensibles con mezcla moderada.

4. Enfriar hasta temperatura ambiente.

20 5. En caso de polímeros disueltos en agua o solventes orgánicos, disolver los polímeros en el solvente con calentamiento o enfriamiento según sea apropiado para el polímero específico y agregar a la mezcla oleosa bajo mezcla vigorosa a ~40°C.

Llenado y sellado de recipientes

Cada recipiente de aerosol es llenado con PFF y sellado con una máquina de sellado con una válvula usando una máquina de sellado con vacío.

Presurización

25 Llenado del propelente

La presurización se lleva a cabo utilizando un gas de hidrocarburo o una mezcla de gas. Los recipientes son llenados y luego calentados durante 30 segundos en un baño caliente a 50°C y bien agitados inmediatamente después de esto.

Prueba de integridad del cierre

30 Cada recipiente presurizado es sometido a prueba de burbujeo e integridad del sellamiento y sumergiendo el recipiente en un baño de agua a 60°C durante 2 minutos. Los recipientes son observados en busca de fugas según se determina por la generación de burbujas. Los recipientes que liberan burbujas son rechazados.

Pruebas

35 A manera de ejemplo no limitante los objetivos de dureza, tiempo de colapso y pruebas de estabilidad FTC son definidas rápidamente más abajo como será evidente por una persona experimentada en la técnica.

Dureza

Se utiliza el instrumento LFRA100 para caracterizar la dureza. Se inserta una sonda en el material de prueba. La resistencia del material a la compresión es medida mediante una celda de carga calibrada y reportada en unidades de gramos sobre la pantalla del instrumento analizador de textura. Preferiblemente se hacen al menos tres pruebas repetidas. Las características de textura de una espuma dispensada pueden afectar el grado de penetración térmica, eficacia, esparcibilidad y aceptabilidad para el usuario. Los resultados pueden también ser vistos como un indicador de la suavidad. Nota: La muestra de espuma se dispensa sobre un portamuestras de aluminio y se llena hasta el tope del portamuestras.

5

#### Tiempo de colapso

El tiempo de colapso (CT) es examinado dispensando una cantidad dada de espuma y fotografiando secuencialmente su apariencia con respecto al tiempo durante incubación a 36°C. Es útil para evaluar productos de espuma, los cuales mantienen su estabilidad estructural a la temperatura de la piel durante al menos un minuto.

10

#### Viscosidad

La viscosidad se mide con un Brookfield LVDV-II + PRO con aspa SC4-25 a temperatura ambiente y 10, 5 y 1 RPM. La viscosidad se mide usualmente a 10 RPM. Sin embargo, a aproximadamente el límite superior aparente para el aspa de ~ >50,000 CP, la viscosidad a 1 RPM puede ser medida, aunque las cifras son de una magnitud superior.

15

#### FTC (Ciclos de congelación descongelación)

Para verificar la apariencia de la espuma bajo condiciones extremas de ciclos repetidos de enfriamiento, calentamiento, (primer ciclo) enfriamiento, calentamiento (segundo ciclo) etc., comenzando con -100°C (24 horas) seguido por +400°C (24 horas) se mide la apariencia y de nuevo se repite el ciclo hasta por tres veces.

#### Formación de crema por centrifugación:

20

##### 1. Principio de la prueba

La centrifugación usada en este procedimiento sirve como condición de estrés que simula el envejecimiento de la dispersión líquida bajo investigación. Bajo estas condiciones, la fuerza centrífuga aplicada facilita la coalescencia de los glóbulos dispersados o la sedimentación de los sólidos dispersados, dando como resultado la pérdida de las propiedades deseadas de la dispersión formulada.

25

##### 2. Procedimiento

2.1. Después de la preparación de las formulaciones experimentales, se permite reposo a temperatura ambiente durante  $\geq$  24 horas.

30

2.2. Se maneja el pentano en una cabina química. Se agrega a cada formulación experimental en un vial de vidrio de 20 mL una cantidad de pentano equivalente a la cantidad especificada de propelente para esa formulación, se mezcla y se permite que la formulación repose durante al menos 1 hora y por no más de 24 horas.

2.3. Se transfiere cada mezcla a microtubos de 1.5 mL. Se golpea cada microtubo sobre la superficie de la mesa para remover burbujas de aire atrapadas.

2.4. Se colocan los microtubos visualmente balanceados en el rotor de la centrifuga y se opera la centrifuga a 3,000 rpm durante 10 minutos o a 1,000 rpm durante 10 minutos.

35

##### Uniformidad intrarrecipiente

1. Se recolectan contenedores de producto representativos, se preparan soluciones de prueba de muestra y el contenido del analito se determina de acuerdo con métodos estándar en la técnica. La variabilidad del contenido es caracterizada como la diferencia en porcentaje o la desviación estándar relativa, según sea apropiado, de acuerdo con el número de muestras evaluadas.

40

2. Los resultados establecen la variabilidad o uniformidad dentro de un contenedor dado en contenido de analitos (primariamente ingredientes farmacéuticos activos, pero también conservantes) tomados de diferentes partes de un recipiente presurizado con productos farmacéuticos.

3. Dos recipientes completos fueron agitados de acuerdo con las instrucciones de producto. Se dispensaron aproximadamente 1 – 3 gramos de espuma de cada recipiente y se descartaron. Se dispensó entonces espuma suficiente para dos preparaciones de solución de muestra en replicado en un vaso de vidrio. Esto representa la muestra inicial. Se dispersa entonces una porción media de cada recipiente lo que es aproximadamente la mitad del contenido del recipiente.
- 5 Esta porción media dispensada puede ser descartada o recolectada para propósitos de prueba, según sea necesario. Se dispensó entonces espuma suficiente para dos preparaciones en solución de muestra de replicado en un vaso de vidrio. Esto representa la muestra final. Una pequeña cantidad de formulación permanece en el recipiente. Las muestras de espuma fueron agitadas para remover burbujas de gas/aire. Desde las porciones tanto inicial como final de espuma de cada
- 10 recipiente se prepararon 4 soluciones de muestras separadas y se analizaron, 2 de la porción inicial y 2 de la porción final. La diferencia en porcentaje se calcula como sigue:

$$\frac{\text{Diferencia entre contenidos determinados en porciones inicial \& final}}{\text{Media del contenido de porciones inicial \& final}} \times 100$$

Media del contenido de porciones inicial & final

y la uniformidad de intrarrecipientes se evalúa a partir de los resultados.

15 Composiciones de reserva

Ejemplos no limitantes de cómo las soluciones de reserva se constituyen con y sin API. Otras soluciones de reserva pueden hacerse utilizando la misma metodología variando simplemente la adición u omisión de ingredientes como será evidente para una persona experimentada en la técnica.

Ejemplos

- 20 La invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos. Esta invención no está limitada a estos ejemplos y experimentos. Muchas variaciones se sugerirán a sí mismas y están dentro del alcance completo previsto de las reivindicaciones.

Suspensiones

Ejemplo 1 – Composición de ácido dicarboxílico

- 25 Los siguientes vehículos espumables fueron preparados y se estableció la calidad de las formas resultantes.

Parte A - Formulación

Ingrediente	% p/p
Ácido azelaico	15.00
Agua	51.90
Triglicérido caprílico/cáprico	10.87
Propilen glicol	10.87
Dimetil isosorbide	5.44
PEG-40 estearato	2.83
Alcohol cetosteárico	1.09
Polisorbato 80	0.98
Estearato de glicerilo	0.54
Goma de xantano	0.27

## ES 2 530 390 T3

Ingrediente	% p/p
Metilcelulosa A4M	0.11
Ácido benzoico	0.10
NaOH (Solución al 18%)	A pH = 4.5
Total:	100

### Notas

- 5 - La composición contiene ácido azelaico como agente beneficioso, el cual es adecuado para tratar un trastorno de la piel, seleccionado de acné, rosácea, un trastorno de pigmentación, una anomalía de proliferación celular, una infección en la piel y una inflamación de la piel.
- La composición contiene aproximadamente 10% de triglicérido cáprico/caprílico para proveer las propiedades emolientes y aproximadamente 10% de propileno glicol y 10% de dimetil isosorbide, para proveer (1) capacidad emoliente potenciada; (2) capacidad de solubilización mejorada del ácido azelaico; y (3) administración potenciada a la piel.
- 10 - Las composiciones contienen aproximadamente 50% de agua. Por lo tanto, proveen un alto efecto barrera para constitución de piel.
- La composición puede ser utilizada como crema/loción para terapia tópica en un trastorno de la piel.
- Con el fin de crear una composición espumable, la composición es llenada en un recipiente de aerosol y presurizada utilizando un propelente licuado o gaseoso que puede ser agregado a una concentración de aproximadamente 3% hasta aproximadamente 25%.

### 15 Parte B – Prueba de estabilidad a 12 meses

Parámetro de prueba		T - 0	T - 12	
			Hacia arriba	E invertido
Ensayo API* por HPLC (%)	% Cantidad de etiqueta	99.3	100.5	101.7
	% p/p	14.90	15.07	15.26
Uniformidad en contenido de producto (intrarrecipiente) de API (%)		1.79	0.10	0.88
*API = Ingrediente farmacéutico activo				

20 Se determinó la cantidad total de agente activo en T-0 y en T-12 meses como porcentaje del 100% de ingrediente que debería estar presente de acuerdo con la etiqueta y como porcentaje en la formulación p/p, respectivamente. Como puede verse, no se observó reducción en el contenido de API dentro de los límites de detección y el contenido permaneció uniforme. Las diferencias entre muestras tomadas desde la parte superior de los recipientes y de muestras tomadas del fondo de los recipientes no fueron significativas y estuvieron dentro del rango aceptable.

25 Adicionalmente, la formulación que comprende el ingrediente ácido azelaico, a pesar de ser una suspensión y estar sometida a efecto gravitacional, fue capaz de resistirse a la sedimentación y degradación de tal manera que permaneció estable y uniformemente distribuida en la formulación como suspensión durante un período prolongado de 12 meses, a la vez que permaneció fluida y agitable.

Ejemplo 2 – Composiciones adicionales con ácido dicarboxílico

## ES 2 530 390 T3

Los siguientes vehículos espumables fueron preparados y la calidad de la espuma resultante fue establecida

Formulación	AZL018	AZL03 4	AZL03 5	AZL03 6	AZL03 7	AZL03 8	AZL03 9
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Ácido azelaico	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Triglicérido caprílico/cáprico	5.00	10.00	5.00	5.00	5.00	5.00	10.00
Alcohol cetosteárico	0.90	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Esterato de glicerilo	0.45	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Colesterol	1.00	---	---	---	---	1.00	---
Ácido benzoico		0.20	---	0.20	0.20	0.20	---
Alcohol bencílico	1.00	---	1.00	---	---	---	1.00
PEG-40 estearato		2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60
Metilcelulosa		0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Hidroxipropil metilcelulosa	0.10	---	---	---	---	---	---
Goma de xantano	0.25	0.10	0.25	0.10	0.25	0.10	0.10
Polisorbato 80	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
EDTA disodio deshidratado	0.10	---	---	---	---	---	---
PEG-400	---	---	---	---	5.00	---	---
Dimetil isosorbide	10.00	---	---	5.00	---	---	5.00
Fosfatidil colina 50% en propilen glicol	---	2.80	2.80	---	2.80	---	2.80
Propilen glicol	6.00	5.00	10.00	10.00	---	---	---
Hidróxido de sodio	Hasta pH=4.5	Hasta pH=4.5	Hasta pH=5.3	Hasta pH=4.5	Hasta pH=4.5	Hasta pH=4.5	Hasta pH=5.3
Propelente (butano+isobutano+propano)	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Agua purificada	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100

Ejemplo 3 – Composiciones con ácido azelaico con y sin diferentes agentes poliméricos

- 5 Los siguientes vehículos espumables fueron preparados y la calidad de la espuma resultante fue establecida.

ES 2 530 390 T3

	DCA021	DCA023	DCA023A	DCA026	DCA026a
Miristato de isopropilo				11.00	11.00
Aceite MCT		35.00	35.00		
Ácido azelaico	20.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Propilen glicol	30.00				
Steareth 2		8.00	8.00		
Steareth 21		2.00	2.00		
PEG-40 estearato				4.00	6.00
Polisorbato 80	30.00			1.40	2.10
Goma de xantano	0.30			0.27	
Metocel A4M	0.30			0.11	
Carboxi metil celulosa		0.50			
Agua purificada	19.40	39.50	40.00	68.22	65.90
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Propelente (mezcla de propano, isobutano y butano)	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
<b>Apariencia</b>					
Calidad de la espuma	G-E	G-E	G-E	E	E
Color	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Olor	Sin olor	Sin olor	Sin olor	Sin olor	Sin olor
Al microscopio	Cristales	Cristales	Cristales	Cristales	Cristales

Se prepararon formulaciones buenas a excelentes de espumas con ácido azelaico, surfactante, agente polimérico y bien sea otro aceite o propilen glicol, agua (y sin ningún adyuvante de espuma). Al reducir los niveles de ácido azelaico a niveles más bajos se eliminó la apariencia de cristales (véase más abajo).

- 5 Sorprendentemente, fue posible preparar una espuma buena a excelente después de la remoción del agente polimérico. Así, la presencia de un agente polimérico, sorprendentemente no es esencial para la calidad de la espuma. No obstante, los agentes poliméricos pueden aún contribuir y pueden ser significativos con respecto a la estabilidad de la espuma y del agente activo.

En solución



## ES 2 530 390 T3

### Ejemplo 4 – Composición de ácido azelaico

Los siguientes vehículos espumables fueron preparados y se estableció la calidad de la espuma resultante

	DCA022
Ácido azelaico	6.00
Propilen glicol	50.00
Polisorbato 80	20.00
Goma de xantano	0.30
Metocel A4M	0.30
Agua purificada	23.40
Total	100.00
Propelente (mezcla de propano, isobutano y butano)	8.00
Apariencia	
Calidad de la espuma	G-E
Color	Blanco
Olor	Sin olor
Al microscopio	Sin cristales

- 5 Los niveles más bajos de ácido azelaico proveen una composición soluble. No se observan sólidos ni precipitados. No se observaron cristales a nivel de examen microscópico. Al decir sin cristales se entiende que los ingredientes se disuelven y que no es una suspensión.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica o cosmética que comprende:

a. una concentración terapéuticamente efectiva o beneficiosa de ácido azelaico;

5 b. un estabilizador seleccionado del grupo consistente de al menos un agente con actividad de superficie; al menos un agente polimérico; y mezclas de los mismos; y

caracterizada porque la composición comprende adicionalmente un solvente orgánico que comprende triglicérido cáprico/caprílico y comprende adicionalmente al menos un vehículo polar, seleccionado del grupo consistente de dimetil isosorbide, glicerol, propilen glicol, hexilen glicol, terpeno-ol, alcohol oleílico, ácido láctico y ácido glicólico;

10 en donde el agente polimérico es aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5% en peso y es seleccionado del grupo consistente de un agente bioadhesivo, un agente gelificante, un agente formador de película y un agente de cambio de fase;

en donde el ácido azelaico, el estabilizante y el solvente son seleccionados para proveer una composición que es sustancialmente resistente al envejecimiento y a la separación de fases o puede estabilizar sustancialmente otros ingredientes activos; y

15 en donde si la composición está contenida en un recipiente presurizado y comprende adicionalmente un propelente de gas de hidrocarburo licuado a una concentración de aproximadamente 3% hasta aproximadamente 25% en peso de la composición total es sustancialmente fluida y provee una espuma por liberación.

20 2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición está contenida en un contenedor presurizado y comprende adicionalmente un propelente de gas de hidrocarburo licuado a una concentración de aproximadamente 3% a aproximadamente 25% en peso de la composición total, es sustancialmente fluida y provee una espuma por liberación y en donde el ácido azelaico, el estabilizador y el solvente son seleccionados para generar una espuma rompible de buena a excelente calidad.

25 3. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente con actividad de superficie es seleccionado del grupo consistente de polisorbato, polioxietilen (20) sorbitano monoestearato, polioxietilen (20) sorbitano monooleato, un éster de polioxietilen ácido graso, Myrj 45, Myrj 49, Myrj 52, PEG-100 estearato, un polioxietilen alquil éter, polioxietilen cetil éter, brij 38, PEG-2 cetil éter, brij 56, brij W1, un éster de sacarosa, un éster parcial de sorbitol, sorbitano monolaurato, a monoglicérido, a diglicérido, isoceteth-20, steareth 2, gliceril monoestearato, steareth-21, PEG 40 estearato, sorbitano estearato, laureth 4, sorbitano monooleato, cetareth 20, steareth 20, ceteth 20, macrogol cetostearil éter, ceteth 2, PEG-30 dipolihidroxiestearato, sacarosa diestearato, cetomacrogol éter, cetearil glucósido, polisorbato 20, metil glucosa sesquiestearato, PEG 30 dipolihidroxiestearato, ésteres de sacarosa de ácido esteárico, y mezclas de los mismos.

30 4. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente con actividad de superficie es seleccionado del grupo consistente de un éster de sorbitano no etoxilado, un éster de ácidos grasos de glicerol, un éster de sacarosa, un poliglicósido alquilo o es seleccionado del grupo consistente de monopalmitato de sorbitano, monoesterato de sorbitano, triestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, monoestearato de glicerol monooleato de glicerol, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, palmitato de 35 sacarosa, laurato de sacarosa y dilauril diglucósido.

40 5. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente polimérico es seleccionado del grupo consistente de carbopol 934, pemulen TR2, goma de xantano, carboxi metil celulosa, goma de algarrobo, alginato de sodio, caseinato de sodio, albúmina de huevo, gelatina agar, goma de carragenina, alginato de sodio, goma xantano, extracto de semilla de membrillo, goma de tragacanto, goma guar, guar catiónico, hidroxipropil goma guar, almidón, un polímero que porta amina, quitosano, ácido algínico, ácido hialurónico, un almidón químicamente modificado, un polímero de carboxivinilo, polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, un polímero de ácido poliacrílico, un polímero de ácido polimetacrílico, acetato de polivinilo, un polímero de cloruro de polivinilo, un polímero de cloruro de polivinilideno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxietilcarboximetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, un octenil succinato de almidón de 45 aluminio de celulosa catiónico (ASOS), PEG 1000, PEG 4000, PEG 6000 y PEG 8000.

6. La composición de la reivindicación 1 en donde el al menos un vehículo polar es dimetil isosorbide o propilen glicol y en donde el estabilizador es metil celulosa o goma de xantano.

- 5 7. La composición de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente uno adyuvante de espuma seleccionado del grupo consistente de un alcohol graso que tiene 15 o más carbonos en su cadena de carbonos; un ácido graso que tiene 16 o más carbonos en su cadena de carbonos; alcoholes grasos, derivados de cera de abejas y que incluyen una mezcla de alcoholes, una mayoría de los cuales tiene al menos 20 átomos de carbono en su cadena de carbonos; un alcohol graso que tiene al menos un doble enlace; un ácido graso que tiene al menos un doble enlace; un alcohol graso ramificado; un ácido graso ramificado; y un ácido graso sustituido con un grupo hidroxilo.
8. La composición de la reivindicación 1, en donde la concentración de ácido azelaico está entre 5% y 25%.
9. La composición de la reivindicación 1, en donde el pH de la composición está por debajo de 5.3.
- 10 10. La composición de la reivindicación 1, que comprende un componente adicional seleccionado del grupo consistente de un agente modulador, un solvente polar, un antiperspirante, un agente antiestático, un agente regulador, un agente de volumen, un agente quelante, un colorante, un acondicionador, un desodorante, un diluyente, un colorante, un emoliente, una fragancia, un humectante, un agente de oclusión, un potenciador de la penetración, un agente perfumante, un potenciador de la penetración, un agente de ajuste del pH, un conservante, un potenciador de penetración en la piel, una pantalla solar, un agente para bloqueo del sol, un agente para bronceado sin sol, y una vitamina.
- 15 11. La composición de la reivindicación 1, consistente de (% p/p)

Ácido azelaico	15.00
Agua	51.90
Triglicérido caprílico/cáprico	10.87
Propilen glicol	10.87
Dimetil isosorbide	5.44
PEG-40 estearato	2.83
Alcohol cetoestearílico	1.09
Polisorbato 80	0.98
Estearato de glicerilo	0.54
Goma de xantano	0.27
Metilcelulosa A4M	0.11
Ácido benzoico	0.10
NaOH (solución al 18%)	Hasta pH = 4.5

12. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de trastornos dermatológicos.
- 20 13. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un trastorno de la piel seleccionado de acné, rosácea, un trastorno de pigmentación, una anomalía de proliferación celular, una infección de la piel y una inflamación de la piel.
14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento de un trastorno dermatológico.