

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 906**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2003 E 03772600 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1556009**

54 Título: **Espuma cosmética y farmacéutica**

30 Prioridad:

**25.10.2002 IL 15248602**  
**29.11.2002 US 429546 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.04.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAMARKIN, DOV;**  
**FRIEDMAN, DORON y**  
**EINI, MEIR**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 532 906 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Espuma cosmética y farmacéutica

5 Campo de la Invención

La invención se refiere a un vehículo en espuma, cosmético o farmacéutico libre de alcohol y a su uso. Más específicamente, la invención se refiere a un vehículo en espuma, cosmético o farmacéutico adecuado para la inclusión de agentes farmacéuticos y cosméticos solubles en agua y solubles en aceite.

10

Antecedentes de la Invención

15

La administración tópica externa es una importante vía para la administración de fármacos en el tratamiento de enfermedades. En la administración tópica externa, el fármaco se absorbe dentro y/o a través de la piel, la membrana mucosa o el tejido herido. Muchos grupos de fármacos, incluyendo, por ejemplo, medicamentos antibióticos, anti-micóticos, antiinflamatorios, anestésicos, analgésicos, antialérgicos, corticosteroides, retinoides y antiproliferativos se administran preferentemente en medios hidrofóbicos, por ejemplo, ungüentos o aceites. Sin embargo, debido a la indeseable consistencia de estos vehículos hidrofóbicos, su uso es limitado. Por ejemplo, los ungüentos que contienen petrolato blanco, por ejemplo, gelatina de petróleo Vaseline como el vehículo, frecuentemente forman una barrera impermeable, de manera que los productos metabólicos y las excreciones de las heridas a las cuales se aplican no se remueven o se drenan fácilmente. Además, es difícil que el fármaco activo disuelto en el vehículo pase a través de la capa de barrera de petrolato blanco hacia el tejido herido, de manera que se reduce la eficacia del fármaco.

20

25

Además, los ungüentos y cremas frecuentemente no crean un ambiente que promueva la respiración del tejido herido y no es favorable para la respiración normal de la piel. Una desventaja adicional de los productos a base de gelatina de petróleo se refiere a la sensación grasosa que queda después de su aplicación tópica sobre la piel, membranas mucosas y heridas. Además de la gelatina de petróleo, los vehículos farmacéuticos hidrofóbicos actualmente en uso incluyen parafina líquida, lanolina, cera de abejas, aceite vegetal, monoestearato de glicerina, alcoholes superiores, polietilenglicol y algunos agentes emulsionantes, que también tienen propiedades de flujo y sensación en la piel indeseables.

30

35

Diversos aceites hidrofóbicos líquidos y semisólidos, por ejemplo, aceites mono y poli insaturados de fuentes vegetales y marinas, aceites minerales, aceites de silicona, y aceites líquidos hidrofóbicos derivados de plantas, se conocen por sus beneficios terapéuticos cuando se aplican de manera tópica, sin embargo su aplicación en forma líquida no es práctica. Los aceites también pueden contener constituyentes esenciales nutritivos, tales como vitaminas solubles en aceite (por ejemplo, vitamina A y vitamina E), minerales y otros constituyentes terapéuticamente benéficos. Otra clase de aceites terapéuticos, que son líquidos a temperatura ambiente, incluyen aceites minerales y de silicona útiles para el tratamiento de la deshidratación de la piel y otros trastornos médicos. Desafortunadamente, tales aceites terapéuticos no pueden aplicarse por los usuarios en cantidades suficientes para ejercer efectos terapéuticos debido a que éstos típicamente son líquidos a las temperaturas de uso.

40

Otros ingredientes activos farmacéuticos son solubles en agua y requieren un componente acuoso en el vehículo.

45

Aunque las formulaciones semisólidas cosméticas y farmacéuticas, tales como cremas, lociones, geles y ungüentos se utilizan comúnmente por los consumidores, son deseables nuevas formas a fin de lograr un mejor control de la aplicación, mientras se mantienen o proporcionan las propiedades benéficas para la piel de tales productos. Así, es ventajoso el desarrollo de una nueva composición que tenga una consistencia de espuma desintegrable al extraerse de un envase y propiedades líquidas al aplicarse sobre la piel. Idealmente, una espuma debe contener sustancias hidrofóbicas (solventes), que pueden actuar como emolientes y proporcionar a la piel propiedades de suavidad y nutrición. Sin embargo, tales solventes hidrofóbicos son difíciles de formular en un producto que produzca jabonadura o que forma espuma debido a que los solventes hidrofóbicos interfieren con la capacidad de formación de jabonadura del surfactante. Además, la adición de aceites y otros emolientes a las formulaciones tópicas puede dar como resultado un residuo desagradable o molesto para la piel.

50

55

Es conocido el uso de emulsiones en composiciones en espuma. Los sistemas de emulsión proporcionan un sistema de dos fases que incluye componentes lipofílicos o hidrofóbicos en una fase y componentes hidrofílicos en la segunda fase. La emulsión en espuma es típicamente una emulsión de aceite en agua en la cual el componente hidrofóbico se dispersa en la fase acuosa continua. En la composición en espuma se incluyen surfactantes para reducir la tensión superficial y emulsionantes para mejorar la estabilidad de la espuma.

60

Las espumas y en particular las emulsiones en espuma son sistemas complicados que no se forman bajo cualquier

circunstancia. Ligeros cambios en la composición de la emulsión en espuma, tales como la adición de ingredientes activos, pueden desestabilizar la espuma. Además, muchas emulsiones no proporcionan una capacidad de la espuma alta, estabilidad de la espuma y/o acción de rápida disolución bajo tensión o temperaturas, deseadas en una composición tópica en espuma.

5 Un tipo particularmente deseable de espuma que contiene aceite es uno en donde toda o parte de la fase en aceite comprende aceite de silicona. El aceite de silicona se conoce por sus características protectoras de la piel y su incorporación en productos tópicos es benéfica. Sin embargo, no es obvio producir espumas a base de aceite de silicona, dado que muchos aceites de silicona poseen propiedades antiespumantes.

10 La patente de Estados Unidos núm. 6,126,920 describe el tratamiento de varias enfermedades de la piel, y en particular, psoriasis del cuero cabelludo, utilizando una composición farmacéutica que forma espuma que contiene una sustancia activa corticosteroide, un alcohol alifático, agua, un alcohol graso, un agente tensoactivo, un propulsor, y un agente amortiguador. La composición que forma espuma contiene una composición de 40-90% p/p de un alcohol alifático. La patente de Estados Unidos núm. 6,126,920 es típica de muchas composiciones que utilizan alcoholes alifáticos en la composición en espuma. El alcohol promueve el rápido secado y en consecuencia intenta dirigirse a la sensación pegajosa que dejan muchas formulaciones tópicas después de la aplicación; sin embargo, los alcoholes, y en particular los alcoholes metálicos, etílicos e isopropílicos preferidos en la patente '920, son agentes desengrasantes y pueden ocasionar que la piel se reseque y se quiebre. En consecuencia es indeseable la presencia de un alcohol alifático en una espuma terapéutica para administración tópica externa como se muestra en La patente de Estados Unidos núm. 6,126,920.

20 La patente de Estados Unidos núm. 5,536,743 de Borgman describe una composición amortiguada no fluida adecuada para el tratamiento de vaginosis bacteriana que contiene metronidazol. Las formulaciones adecuadas incluyen emulsiones de aceite en agua que incluyen una fase oleosa interna de aproximadamente 10-40% en peso de aceite y surfactantes aniónicos, catiónicos o no iónicos. Los componentes adecuados de la fase oleaginosa incluyen alcoholes, ésteres y ácidos de cadena larga, aceites y ceras vegetales y animales. No se describen otros agentes estabilizantes para su uso en composiciones de espuma en aerosol.

25 La patente EP 0,598,412 describe una composición útil para la protección de la piel contra la sequedad y las sustancias ambientales dañinas. La protección se deriva de la inclusión de poli(tetrafluoroetileno) (PTFE) en la composición. La composición incluye bajos niveles de emolientes hidrofílicos y de emolientes hidrofóbicos. Las composiciones incluyen altos niveles de surfactantes, que incluyen surfactantes iónicos y co-emulsionantes y dan como resultado emulsiones espesas que no son fluidas, y por tanto proporcionan productos que son espumantes ineficientes (o no espumantes) y demasiado espesos para extenderse sobre grandes áreas de la piel.

30 La patente de Estados Unidos núm. 6,423,323 describe una emulsión acuosa en espuma. La composición incluye una fase hidrofóbica que incluye ácidos grasos, emulsionantes y co-emulsionantes, y una fase acuosa que contiene humectantes y emulsionantes hidrofílicos. Un ingrediente opcional de acuerdo con La patente de Estados Unidos núm. 6,423,323 es una o más sustancias reengrasantes, en concentraciones preferentes de 0.5 a 2% , si el producto va a utilizarse para piel normal; y de 3 a 6% para piel seca. La adición de altos niveles de co-emulsionantes tales como los alcoholes grasos y ácidos grasos sugiere que la espuma no es estable. No se describen otros agentes estabilizantes.

35 La patente de E.U. 5,635,469 describe una composición líquida de limpieza espumable que comprende aproximadamente de 0.05% a aproximadamente 10% de un emoliente, además de surfactantes de limpieza, humectantes y polímeros catiónicos o no iónicos solubles en agua, pero sin propulsores. Las espumas de baja densidad se logran utilizando un nuevo aparato distribuidor de espuma sin aerosol. La formación de espuma se logra operando una bomba manual, lo cual no es conveniente para la operación. Se incluyen emolientes y humectantes para mejorar el nivel de hidratación y/o el contenido de lípidos de la piel. Sin embargo, la patente destaca que los emolientes y humectantes interfieren con la capacidad de formación de jabonadura del surfactante.

40 La patente de Estados Unidos núm. 6,113,888 muestra una composición de una sola fase acuosa que comprende un agente de auto-bronceado, un polímero libre de nitrógeno, un surfactante libre de nitrógeno y agua.

45 La patente de Estados Unidos núm. 5,679,324 de Lisboa se refiere a una composición de fragancia de espuma en aerosol, translúcida en su estado previo al suministro, que forma una espuma de rápida disolución. Aparentemente, la espuma se disuelve espontáneamente al descargarse de un envase de aerosol (sin necesidad de la aplicación de fuerza, frotación o golpe), haciéndola así impráctica para extenderse sobre la superficie de la piel. La composición contiene surfactante, un propulsor, una fragancia, un espesante y un vehículo cosmético (preferentemente agua) en donde la proporción del surfactante al propulsor es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. Pueden incluirse emolientes incluyendo aceites de silicona, aceites minerales y aceites de hidrocarburo.

60

5 La patente de Estados Unidos núm. 6,251,369 describe composiciones dentales de fluoruro que forman espuma que contienen un componente de fluoruro soluble en agua, mediante el cual dichas composiciones incluyen una emulsión de agua en aceite. Sin embargo, la patente falla al especificar la identidad o concentración del componente oleoso de la emulsión; y ninguna de las composiciones presentadas en los ejemplos contiene ningún componente oleoso.

10 La patente de Estados Unidos núm. 5,961,957 describe una composición de barrera en espuma que comprende de 70 a 90% de agua, de 7 a 9% de butano, de 2 a 4% de monoestearato de glicerilo, de 1.5 a 3.50% de copoliol de dimeticona (un compuesto de silicona soluble en agua), de 1 a 3% de propano, de 0.5 a 2.5% de lanolina, de 0.5 a 2.5% de ácido esteárico y de 0.05 a 1.05% de al menos uno de metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona.

Algunos productos dermatológicos en espuma se encuentran disponibles en el mercado.

15 La espuma Olux<sup>TM</sup> producida por Connetics, Inc., contiene propionato de clobetasol. Cada gramo de espuma Olux<sup>TM</sup> contiene 0.5 mg de propionato de clobetasol, USP, en una espuma termolábil, que consiste en etanol (60%), agua purificada, propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol estearílico, polisorbato 60, ácido cítrico, y citrato de potasio. Ésta se suministra de una lata de aluminio presurizada con un propulsor de hidrocarburo (propano/butano). Luxiq<sup>TM</sup> es otro medicamento corticoesteroide en espuma que contiene 1.2 mg de valerato de betametasona por gramo, en un vehículo que comprende etanol (60.4%), agua purificada, propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol estearílico, polisorbato 60, ácido cítrico, y citrato de potasio, y presurizado con un propulsor de hidrocarburo.

Cortifoam, una espuma rectal de acetato de hidrocortisona se produce por Schwartz Pharma GmbH, en donde la hidrocortisona se encuentra presente al 10% en un vehículo de espuma.

25 Los ingredientes no medicinales de Cortifoam incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico etoxilado, metilparabeno, polioxietileno-10 estearil éter, propilenglicol, propilparabeno, trietanolamina, agua, y propulsores inertes, isobuteno, y propano.

30 Las patentes de Estados Unidos núm. US 5,326,557 y US 5,435,996 describen composiciones hidratantes para su aplicación a la piel humana que contienen organosilanos de oxietileno funcionales. Cuando se utiliza en aplicaciones de cuidado de la piel, estos compuestos presentan propiedades humectantes. El organosilano oxietileno funcional es un compuesto que tiene la fórmula  $RSiR'3$  en la cual R es el radical  $-O(CH_2CH_2O)_xR''$ ; R' es un grupo R o un radical alquilo que tiene uno a seis átomos de carbono; R'' es un radical tal como hidrogeno; un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono; y un grupo aril; y x es un entero con un valor de seis a treinta.

35 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. US 2002/072544 describe emulsiones finas que comprenden al menos un emulsionante W/O y al menos un componente hidrofílico, y un proceso para su preparación. Las emulsiones finas se obtienen mediante la conversión de una preemulsión W/O que comprende al menos un emulsionante W/O en una O/W emulsión fina mediante la adición de al menos un componente hidrofílico y, cuando sea apropiado, cambiar la temperatura. Los emulsionantes W/O adecuados son preferentemente ésteres de sorbitol. Las emulsiones finas pueden ser emulsiones en aerosol para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas.

40 La patente de Estados Unidos núm. US 6,093,408 describe composiciones y métodos para el tratamiento de la piel humana. Tales métodos incluyen aquellos para la regulación del sebo en la piel facial de un sujeto humano, que comprende aplicar a dicho sujeto una composición en emulsión que comprende (a) una mezcla de a silicona anhídrica que comprende (i) un copolímero de silicona de óxido de etileno/ óxido de propileno; (ii) un copolímero de silicona de óxido de etileno; (iii) una goma de silicona; y (iv) un fluido de silicona; y (b) agua.

45 La patente de Estados Unidos núm. US 5,922,331 describe una composición de crema para la piel para la protección contra bultos, edema y otros efectos de la liposucción y cirugía estética, así como el aumento de la suavidad de la piel. En general, la composición de crema para la piel comprende: agua, y emulsionado y disperso en el agua: (1) un éster de ácido graso de cadena larga de ácido ascórbico; (2) un éster de ácido carboxílico de cadena corta de tocoferol; (3) un complejo de éster de glicerilo que comprende al menos un éster de glicerilo seleccionado del grupo que consiste en linoleato de glicerilo, linolenato de glicerilo, y araquidonato de glicerilo; (4) un primer complejo que consiste esencialmente en agua, propilenglicol, lecitina, benzoato de cafeína y palmitoil carnitina; (5) un segundo complejo que consiste esencialmente en agua, cafeína, carnitina, y glicosaminoglicanos hidrolizados; (6) un tercer complejo que consta esencialmente de glicerina, extracto de rusco, extracto de flor de la pasión, glucógeno, colágeno hidrolizado, y PEG 6-32; (7) extracto de caléndula; (8) un extracto agua-glicol de manzanilla; (9) microcápsulas hidrofílicas; (10) microcápsulas lipofílicas; y (11) microcápsulas que comprenden metilsilanol elastinato. También se pueden utilizar otros ingredientes cosméticos opcionales e ingredientes auxiliares.

La patente de Estados Unidos núm. US 5,641,480 describe composiciones para el cuidado del cabello que contienen compuestos de alquil aldnamidas que contienen heteroátomos y agentes acondicionadores del cabello. Estas alquil aldnamidas que contienen heteroátomos proporcionan mejor estabilidad y/o viscosidad mejorada en relación con el uso de otros espesantes conocidos o aldnamidas que no contienen heteroátomos.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. US 2002/098215 describe nanoemulsiones aceite-en-agua que comprenden glóbulos de aceite con un tamaño promedio de menos que 150 nm y comprende al menos un aceite, al menos un lípido anfifílico, y al menos un polímero no iónico que comprende al menos un bloque hidrofóbico y al menos un bloque hidrofílico. Los procesos que comprenden tales nanoemulsiones aceite en agua se describen también.

La patente de Estados Unidos núm. US 2002/035046 describe composiciones para el cuidado personal adecuadas para usar en aplicaciones para el cuidado de la piel, que suministran y/o depositan varios agentes beneficiosos en y sobre la piel y las cuales son relativamente no irritantes y por lo tanto adecuadas para usar por las personas que tienen piel y ojos sensibles que comprenden al menos un éster y un componente que se dispersa en agua.

Por tanto, se desean composiciones en espuma para tratamiento tópico que contengan mayores concentraciones de aceites, y no comprendan alcohol. Son deseables composiciones en espuma que sean robustas y adecuadas para la inclusión de un amplio rango de ingredientes activos.

#### Resumen de la Invención

A pesar del hecho comúnmente conocido de que los solventes hidrofóbicos son difíciles de formular en un producto que produce jabonadura o que produce espuma y que la adición de solventes hidrofóbicos convencionales interfiere con la capacidad del surfactante de formar jabonadura, hemos descubierto sorprendentemente una serie de composiciones de vehículo que forma espuma, que al mezclarse con un propulsor de gas licuado en un envase de aerosol, produce una composición espumable que es adecuada para la administración tópica. Al descargarse de un envase de aerosol, la composición forma una espuma desintegrable, rica y cremosa en apariencia, y que muestra una estructura de burbuja muy fina. La espuma no se desintegra inmediatamente al descargarse, sin embargo, se disuelve para extenderse fácilmente sobre un área de la piel al frotar ligeramente.

En una o más modalidades de la presente invención, la composición de vehículo espumable cosmética o farmacéutica libre de alcohol incluye agua, un solvente líquido hidrofóbico no volátil, un agente adyuvante de espuma seleccionado del grupo que consiste de ácidos grasos y alcoholes grasos, un agente tensoactivo y un agente hidrogelificante. Tales vehículos que forman espuma, al colocarse en un envase de aerosol y combinarse con un propulsor de gas licuado, crean una emulsión de aceite en agua, que, al liberarse del envase de aerosol, proporcionan un producto en espuma terapéuticamente benéfico. La espuma retiene su estructura durante un tiempo suficiente para que el usuario la aplique y frote la espuma en la piel. La espuma tiene un muy bajo límite elástico y, por tanto se desintegra al tocarla y hace el frotamiento fácil y eficiente, y su aplicación uniforme.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el contenido de solvente hidrofóbico en la composición de vehículo espumable es de aproximadamente 2-5% y tiene una composición como sigue:

#### Composición Clase A:

- aproximadamente 2-5% de solvente hidrofóbico;
- aproximadamente 80-98% de agua;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente adyuvante de espuma;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente tensoactivo; y
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente hidrogelificante.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el contenido de solvente hidrofóbico en la composición de vehículo espumable es de aproximadamente 5-10% y tiene una composición como sigue:

#### Composición Clase B:

- aproximadamente 5-10% de solvente hidrofóbico;
- aproximadamente 75-95% de agua;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente adyuvante de espuma;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente tensoactivo; y

- aproximadamente 0.1% a 5% de agente hidrogelificante.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el contenido de solvente hidrofóbico en la composición de vehículo espumable es de aproximadamente 10-20% y tiene una composición como sigue:

5

Composición Clase C:

- aproximadamente 10-20% de solvente hidrofóbico;
- aproximadamente 60-90% de agua;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente adyuvante de espuma;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente tensoactivo; y
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente hidrogelificante.

10

En una o más de las modalidades de la presente invención, el contenido de solvente hidrofóbico en la composición de vehículo espumable es de aproximadamente 20-75% y tiene una composición como sigue:

15

Composición Clase D:

- aproximadamente 20-75% de solvente hidrofóbico;
- aproximadamente 25-75% de agua;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente adyuvante de espuma;
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente tensoactivo; y
- aproximadamente 0.1% a 5% de agente hidrogelificante.

20

25

Todos los valores en % se proporcionan en una base de peso (p/p), en base a la composición sin propulsor (a menos que se especifique de otra manera).

La composición cosmética o farmacéutica de vehículo espumable es líquida. El espumable de la presente invención no contiene alcoholes alifáticos de cadena corta, haciéndolo no irritante y no secante. Los alcoholes penetran la barrera protectora de la piel y desintegran la matriz intercelular. En una publicación reciente por la American Academy of Dermatology (AAD), titulada "De frente a los hechos acerca de los productos para el cuidado de la piel" se declara "[los individuos con piel seca deben evitar astringentes y cualquier producto con alcohol debido a que quitan fácilmente la humedad de la piel]" (ver: [www.aad.org/PressReleases/FacingFacts.html](http://www.aad.org/PressReleases/FacingFacts.html)). Otra publicación de la AAD, titulada "Sensitive About Your Skin?" ("¿Susceptible a cerca de su piel?"), recomienda "[evitar solventes que penetran la piel incluyendo, propilenglicol y etanol]" (ver: [www.aad.org/PressReleases/sensitive.html](http://www.aad.org/PressReleases/sensitive.html)).

30

35

El vehículo en espuma libre de alcohol se formula como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite, de manera que sea adecuado para la inclusión de agentes activos ya sea solubles en agua o solubles en aceite (o ambos). La composición de vehículo espumable de la presente invención, al mezclarse con una sustancia propulsora en una cantidad de aproximadamente 5-25% en peso de la composición total en un envase de aerosol, produce una espuma desintegrable de peso ligero adecuada para fácil aplicación sobre la piel, y otras áreas del cuerpo, que puedan aceptar productos aplicados de manera tópica. Dado que el propulsor en el envase presurizado se encuentra en estado líquido, al mezclar la composición de vehículo espumable con el propulsor se forma una emulsión estable que comprende el aceite y el propulsor (conjuntamente como el componente de "fase oleosa" de tal emulsión).

40

45

En una o más de las modalidades de la presente invención, se proporciona un producto cosmético o farmacéutico libre de alcohol. El producto incluye una composición de vehículo en espuma de acuerdo con una o más de las modalidades de la presente invención y un ingrediente activo cosmético o farmacéutico en una concentración terapéuticamente eficaz. Pueden incluirse agentes cosméticos y farmacéuticos en cada una de las composiciones antes descritas y en la descripción detallada que sigue. Los productos farmacéuticos se destinan al tratamiento tópico de trastornos de la piel en humanos y animales, o a cualquier otro trastorno que requiera la aplicación tópica de un fármaco. Los productos cosméticos se destinan a embellecer la piel y mejorar su apariencia.

50

Los trastornos cosméticos y médicos que se tratan mejor utilizando el vehículo en espuma libre de alcohol y el producto cosmético o farmacéutico libre de alcohol se identifican y se demuestran las ventajas de dicho vehículo y productos en comparación con las opciones actualmente disponibles.

55

La espuma de la presente invención es ventajosa a las opciones actuales, por una o más de las siguientes razones:

60

- (1) La espuma es de peso ligero, y por tanto económica.

- (2) La espuma contiene un solvente hidrofóbico, en cualquier concentración deseable, el cual proporciona un efecto reengrasante y suavizante de la piel, así como un vehículo para los agentes activos hidrofóbicos.
- (3) La espuma contiene aceite de silicona en una concentración terapéuticamente eficaz.
- (4) La espuma incluye el agente activo, tanto soluble en agua como soluble en aceite.
- (5) La espuma se extiende fácilmente, permitiendo el tratamiento de áreas grandes tales como los brazos, espalda, piernas y pecho.
- (6) Debido a sus propiedades fluidas, se extiende de manera eficaz en dobleces y arrugas, proporcionando una distribución uniforme del agente activo sin la necesidad de frotamiento considerable y se absorbe en la piel.

10 Breve Descripción de los Dibujos

Una apreciación más completa de la presente invención y de muchas de sus ventajas se entenderán mediante la referencia a la siguiente descripción detallada cuando se consideran con relación a los siguientes dibujos que se presentan solamente para propósitos de ilustración y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones anexas, y en los cuales:

La Figura 1 ilustra la mejora en el tratamiento de la psoriasis usando espuma de valerato de betasona 0.12%; y  
La Figura 2 ilustra la mejora en el tratamiento de dermatitis atópica usando espuma de valerato de betasona al 0.12%.

20 Descripción Detallada de la Invención

Solvente hidrofóbico

Un solvente hidrofóbico de acuerdo con la presente invención es un material líquido que tiene una solubilidad en agua destilada a temperatura ambiente de menos de aproximadamente 1 gm por 100 ml, Con mayor preferencia menos de aproximadamente 0.5 gm por 100 ml, y con mayor preferencia menos de aproximadamente 0.1 gm por 100 ml. Es líquido a temperatura ambiente.

El contenido total del solvente hidrofóbico puede variar de 2% a 75% (p/p) de la composición espumable. Sin embargo, se han diseñado diferentes intervalos (en la presente "composiciones clases A-D"), a fin de facilitar la elección de una clase apropiada, de acuerdo con la necesidad cosmética o farmacéutica anticipada. Como regla empírica, las concentraciones de solvente hidrofóbico más altas son más apropiadas para el tratamiento de la piel seca, y/o para el tratamiento de una enfermedad que es más sensible a los fármacos suministrados en un vehículo oleoso. De manera similar, las clases de composición de más alto contenido de aceite proporcionan un efecto oclusivo aumentado, que a su vez induce la penetración a la piel de un agente activo. Otra consideración se refiere a la aceptación del usuario de un producto que contiene una alta concentración del solvente hidrofóbico (de aproximadamente 25% de la composición), que dejaría cierta sensación aceitosa posterior a su aplicación. Por tanto, se selecciona una composición particular de la presente invención que tenga una concentración de solvente hidrofóbico considerando la población a la que se dirige y sus necesidades específicas.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el solvente hidrofóbico es aceite mineral. El aceite mineral (número del Chemical Abstracts Service Registry 8012-95-1) es una mezcla de hidrocarburos líquidos alifáticos, naftalénicos, y aromáticos derivados del petróleo. Éste es típicamente líquido; su viscosidad se encuentra en el rango de aproximadamente 35 CST a aproximadamente 100 CST (a 40 °C), y su punto de vaciado (la más baja temperatura a la cual un aceite puede manejarse sin formación en cantidades excesivas de cristales de cera) se encuentra por debajo de 0 °C. En contraste, es desventajoso el petrolato blanco, también llamado "Vaseline" debido a su naturaleza cerosa. Se sabe que deja una sensación cerosa y pegajosa después de su aplicación y ocasionalmente mancha la ropa. Por tanto, el petrolato blanco y otros aceites semisólidos no son solventes hidrofóbicos preferidos de acuerdo con la presente invención.

Aún otros solventes hidrofóbicos preferidos son aceites líquidos de fuentes vegetales, marinas o animales. A modo de ejemplo, el aceite insaturado puede seleccionarse del grupo que consiste de aceites de oliva, maíz, soya, canola, semilla de algodón, coco, sésamo, girasol, semilla de borraja, *syzigium aromaticum*, semillas de cáñamo, arenque, hígado de bacalao, salmón, semilla de linaza, germen de trigo y onagra y sus mezclas, en cualquier proporción.

Una clase de aceites particularmente preferida incluye aceites poliinsaturados, por ejemplo, ésteres, y en particular gliceril ésteres, de ácidos grasos omega- 3 y omega-6. Los ejemplos de tales ácidos grasos poliinsaturados son el ácido linoleico y linolénico, ácido gama-linoléico (GLA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). De este modo, en una o más de las modalidades de la presente invención el solvente hidrofóbico incluye al menos 6% en peso de la composición espumable de un aceite seleccionado de aceite de omega-3 y aceite de omega-6 o mezclas de los mismos.

Otra clase de aceites adecuados para su uso como solvente hidrofóbico es la de los aceites hidrofóbicos derivados de plantas, o aceites esenciales, por ejemplo, "aceites terapéuticos" que contienen moléculas activas que se presentan biológicamente que tienen un efecto terapéutico cuando se aplican de manera tópica. Los ejemplos de tales aceites incluyen aceite de cinorrodon, que contiene retinoides y se sabe que reduce el acné y las cicatrices posteriores al acné, y aceite de árbol de té, que posee propiedades antibacterianas, antimicóticas y antivirales. Otros ejemplos de aceites esenciales son los aceites de albahaca, alcanfor, cardamomo, zanahoria, citronela, amaro, clavo, ciprés, incienso, jengibre, uva, hisopo, jazmín, lavanda, limón, mandarina, mejorana, mirra, neroli, nuez moscada, aceite de pepitas, salvia, tangerina, vainilla, verbena así como cualquier otro aceite terapéuticamente benéfico conocido en la técnica de medicamentos herbales.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el solvente hidrofóbico es un "emoliente". Un emoliente es un agente hidrofóbico que alisa, suaviza y mejora el contenido de lípidos de la piel u otras membranas mucosas. En una o más de las modalidades de la presente invención, el emoliente es un líquido. Sin derogar la generalidad de esta definición, los ejemplos de emolientes adecuados para su uso incluyen derivados de ácido isoesteárico, palmitato de isopropilo, aceite de lanolina, diisopropil dimerato, diisopropil adipato, dimetil isosorburo, aceite de soya maleado, palmitato de octilo, isoestearato de isopropilo, latil lactato, cetil ricinoleato, tocoferil acetato, alcohol de lanolina acetilado, cetil acetato, fenil trimeticona, gliceril oleato, tocoferil linoleato, glicéridos de germen de trigo, araquidil propionato, miristil lactato, decil oleato, propilenglicol ricinoleato, isopropil lanolato, pentaeritritil tetraestearato, neopentilglicol dicaprilato/dicaprato, coco-glicéridos hidrogenados, isononil isononanoato, isotridecil isononanoato, miristil miristato, triisocetil citrato, octil dodecanol, octil hidroxiestearato y mezclas de los mismos. Otros ejemplos de otros emolientes adecuados pueden encontrarse además en Cosmetic Benefi Reference, pp. 1.19-1.22 (1996). En una o más de las modalidades, el solvente hidrofóbico es una mezcla de un aceite mineral o aceite de silicona y un emoliente.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el aceite de silicona es un componente del solvente hidrofóbico. Los aceites de silicona se usan en las composiciones espumantes debido a sus propiedades protectoras y oclusivas de la piel conocidas. Los aceites de silicona adecuados para su uso en la invención incluyen siliconas no volátiles, tales como polialquil siloxanos, poliaryl siloxanos, polialquilaril siloxanos y copolímeros de poliéter siloxano, polidimetilsiloxanos (dimeticonas) y copolímeros de poli(dimetilsiloxano)-(difencil-siloxano). Estos se seleccionan preferentemente de polidimetilsiloxanos cíclicos o lineales que contienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, átomos de silicona. También se pueden usar siliconas volátiles tales como ciclometiconas. Las siliconas solubles en agua, tales como dimeticona copoliol no se incluyen en la definición de aceites de silicona (como solventes hidrofóbicos) de acuerdo con la presente invención.

En una o más modalidades de la presente invención, la composición comprende al menos 2% (p/p de la composición espumable) de aceite de silicona, solo o como parte del solvente hidrofóbico. Aún en otras modalidades, la composición comprende al menos 5% (p/p) de aceite de silicona solo o como parte del solvente hidrofóbico.

El solvente hidrofóbico de la presente invención puede comprender una mezcla de dos o más de los solventes hidrofóbicos anteriores en cualquier proporción.

Agentes adyuvantes en espuma

Los agentes adyuvantes en espuma se incluyen en las composiciones espumantes de la presente invención para incrementar la capacidad de producir espuma de los surfactantes y/o para estabilizar la espuma. En una o más de las modalidades de la presente invención, los agentes adyuvantes en espuma incluyen alcoholes grasos que tienen 15 o más carbonos en su cadena de carbono, tales como el alcohol cetílico y alcohol estearílico (o mezclas de los mismos). Otros ejemplos de alcoholes grasos son alcohol araquidílico (C20), alcohol behénico (C22), 1-triacontanol (C30), así como alcoholes con cadenas de carbono más largas (de hasta C50). Los alcoholes grasos derivados de cera de abejas, incluyendo una mezcla de alcoholes, la mayoría de los cuales tiene al menos 20 átomos de carbono en su cadena de carbono, son especialmente bien adecuados como agentes adyuvantes en espuma de acuerdo con la presente invención. La concentración del alcohol graso requerida para soportar el sistema en espuma se encuentra inversamente relacionada a la longitud de sus cadenas de carbono.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el agente adyuvante de espuma incluye ácidos grasos que tienen 16 o más carbonos en su cadena de carbono, tales como ácido hexadecanoico (C16) ácido esteárico (C18), ácido araquídico (C20), ácido behénico (C22), ácido octacosanoico (C28), así como ácidos grasos con cadenas de carbono más largas (de hasta C50), o mezclas de los mismos.

Opcionalmente la cadena de átomos de carbono del alcohol graso de del ácido graso puede tener al menos un doble enlace. Una clase adicional de agente adyuvante de espuma de acuerdo con la presente invención comprende un alcohol graso o un ácido graso de cadena larga, en donde la cadena de átomos de carbono se encuentra ramificada. La cadena de

carbono del ácido graso o del alcohol graso puede sustituirse con un grupo hidroxilo, tal como el ácido 12-hidroxi esteárico.

El agente adyuvante de espuma de acuerdo con una o más de las modalidades de la presente invención incluye una mezcla de alcoholes grasos, ácidos grasos hidroxilados y derivados de los mismos en cualquier proporción, salvo que la cantidad total sea 0.1% a 5% (p/p) de la masa de vehículo. Con mayor preferencia, la cantidad total es de 0.4% - 2.5% (p/p) de la masa del vehículo.

Aunque los alcoholes grasos y los ácidos grasos sirven para estabilizar la composición en espuma resultante, frecuentemente proporcionan propiedades terapéuticas adicionales. Se ha reportado que los alcoholes grasos saturados y mono insaturados de cadena larga, por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol ericílico, alcohol araquidílico, y docosanol poseen propiedades antivirales, antiinfecciosas, antiproliferativas y antiinflamatorias (Patente de Estados Unidos num. 4,874,794). Los alcoholes grasos de cadenas más largas, por ejemplo, tetracosanol, hexacosanol, heptacosanol, octacosanol, triacontanol, etc. también son conocidos por sus propiedades de modificación del metabolismo y sus propiedades de energización de tejidos. Los ácidos grasos de cadena larga también han reportado poseer características anti-infecciosas. Por lo tanto, el vehículo farmacéutico o cosmético que contiene el agente adyuvante de espuma de la presente invención proporciona un beneficio terapéutico extra en comparación con vehículos actualmente utilizados, que son inertes y no activos.

Agentes tensoactivos

Los agentes tensoactivos de acuerdo con la presente invención incluyen cualquier agente que enlace el aceite y el agua en la composición.

El agente tensoactivo se selecciona adecuadamente de surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos, zwitteriónicos, anfotéricos y anfólicos, así como de mezclas de estos surfactantes. Tales surfactantes son muy conocidos para los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica y cosmética. Los ejemplos no limitantes de posibles surfactantes incluyen polisorbatos, tales como polioxietileno (20) sorbitán monoestearato (Tween 60) y poli(oxietileno) (29) sorbitán monooleato (Tween 80); ésteres de ácido graso de poli(oxietileno) (POE), tales como Myrj 45, Myrj 49 y Myrj 59; alquil éteres de poli(oxietileno), tales como cetil éter de poli(oxietileno), palmitil éter de poli(oxietileno), hexadecil éter de polietileno óxido, cetil éter de polietilenglicol, brij 48, brij 52, brij 56 y brij W1; ésteres de sacarosa, ésteres parciales de sorbitol y sus anhídridos, tales como monolaurato de sorbitán y monolaurato de sorbitán; mono o diglicéridos, isoceteth-20, sodio metil cocoil taurato, sodio metil oleoil taurato, sodio lauril sulfato, trietanolamina lauril sulfato y betaínas.

Es posible una combinación de agentes tensoactivos. Cualquier agente tensoactivo o combinaciones de los mismos pueden usarse como agente tensoactivo. De acuerdo con una o más de las modalidades de la presente invención, el agente (o agentes) tensoactivo tiene un HLB mayor que 9.

En una o más de las modalidades de la presente invención el agente tensoactivo se selecciona de los grupos de surfactantes no iónicos, surfactantes catiónicos, surfactantes anfotéricos y zwitteriónicos, y en particular, el agente tensoactivo es un surfactante no iónico. Se sabe que los surfactantes iónicos (incluyendo surfactantes catiónicos, aniónicos, anfotéricos y zwitteriónicos) son irritantes para la piel. En consecuencia, se prefieren los surfactantes no iónicos en aplicaciones que incluyen piel sensible tal como se encuentra en la mayoría de los trastornos dermatológicos. Sorprendentemente, hemos encontrado que los surfactantes no iónicos solos proporcionan espumas de excelente calidad, es decir, una puntuación de "E" de acuerdo con la escala de graduación tratada abajo.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el agente tensoactivo es únicamente no iónico, comprendiendo uno o más surfactantes no iónicos.

En una o más de las modalidades de la presente invención, el agente tensoactivo incluye una proporción de surfactantes no iónicos a surfactantes iónicos en el rango de 100:1 a 6:1; en algunas modalidades la proporción de surfactante no iónico a iónico es mayor que 6:1, o mayor que 8:1; o mayor que 14:1, o mayor que 16:1, o mayor que 20:1.

Los surfactantes no iónicos ilustrativos incluyen ácidos grasos polietoxilados, diésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol, productos de transesterificación de alcohol-aceite, ácidos grasos poliglicerados, esteroles y derivados de esteroles, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán, éteres de polietilenglicol alquilo, ésteres de azúcar, fenoles de polietilenglicol alquilo, copolímeros de bloque de polioxietileno- polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores.

Aunque el polietilenglicol (PEG) por sí solo no funciona como surfactante, una variedad de ésteres de ácidos grasos de PEG tiene propiedades surfactantes útiles. Los monoésteres ilustrativos incluyen ésteres de ácido láurico, ácido oleico, y ácido

esteárico, por ejemplo, taurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, taurato de PEG-10, oleato de PEG-10, taurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, taurato de PEG-20 y oleato de PEG-20. Los diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol para su uso como surfactantes no iónicos en las composiciones de la presente invención incluyen dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. Los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol incluyen gliceril taurato de PEG-20, gliceril taurato de PEG-30, gliceril taurato de PEG-40, gliceril oleato de PEG-20, y gliceril oleato de PEG-30.

Un gran número de surfactantes de diferentes grados de hidrofobicidad o hidrofiliidad pueden prepararse mediante la reacción de alcoholes o polialcoholes con una diversidad de aceites naturales y/o hidrogenados. Más comúnmente, los aceites utilizados son aceite de castor, o aceite de castor hidrogenado, o un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de almendra de palma, aceite de semilla de albaricoque, o aceite de almendras. Los alcoholes preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, y pentaeritritol. Entre estos surfactantes transesterificados de alcohol-aceite, los surfactantes hidrofílicos preferidos son el aceite de castor de PEG-35 (Incrocas-35), aceite de castor hidrogenado de PEG-40 (Cremophor RH 40), trioleato PEG-25 (TAGAT®TO), glicéridos de maíz de PEG-60 (Crovol M70), aceite de almendras PEG-60 (Crovol A70), aceite de almendra de palma de PEG-40 (Crovol PK70), aceite de castor de PEG-50 (Emalex C-50), aceite de castor hidrogenado de PEG-50 (Emalex HC-50), glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol), y glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-6 (Softigen 767). Los surfactantes hidrofóbicos preferidos en esta clase incluyen aceite de castor hidrogenado de PEG-5, aceite de castor hidrogenado PEG-7, aceite de castor hidrogenado PEG-9, aceite de maíz de PEG-6 (Labrafil® M 2125 CS), aceite de almendras de PEG-6 (Labrafil® M 1966 CS), aceite de huesos de albaricoque de PEG-6 (Labrafil® M 1944 CS), aceite de oliva de PEG-6 (Labrafil® M 1980 CS), aceite de maní de PEG-6 (Labrafil® M 1969 CS), aceite hidrogenado de palma de PEG-6 (Labrafil® M 2130 BS), aceite de palma de PEG-6 (Labrafil® M 2130 CS), trioleina de PEG-6 (Labrafil® b M 2735 CS), aceite de maíz de PEG-8 (Labrafil® WL 2609 BS), glicéridos de maíz de PEG-20 (Crovol M40), y glicéridos de almendra de PEG-20 (Crovol A40). Se reporta que los últimos dos surfactantes tienen valores HLB de 10, lo cual se considera generalmente como la línea limítrofe aproximada entre los surfactantes hidrofílicos e hidrofóbicos.

Los derivados de transesterificación de alcohol-aceite de vitaminas solubles en aceite (por ejemplo, vitaminas A, D, E, K, etc.), tales como succinato de tocoferil PEG-100 (TPGS, disponible de Eastman), también son surfactantes adecuados.

Los poliglicerol ésteres de ácidos grasos también son surfactantes no iónicos adecuados para la presente invención. Entre los ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo, los surfactantes hidrofóbicos de uso ilustrativo incluyen poligliceril oleato (Plurol Oleique), poligliceril-2 dioleato (Nikkol DGDO), y poligliceril-10 trioleato. Los surfactantes hidrofílicos preferidos incluyen poligliceril-10 taurato (Nikkol Decaglyn 1-L), poligliceril-10 oleato (Nikkol Decaglyn 1-O), y poligliceril-10 mono, dioleato (Caprol® PEG860), Poligliceril poliricinoleatos (Polymuls) son surfactantes hidrofílicos e hidrofóbicos de esta clase.

Los esteroides y derivados de esteroides son surfactantes adecuados para su uso en la presente invención, Estos surfactantes pueden ser hidrofílicos o hidrofóbicos. Los derivados preferidos incluyen los derivados de polietilenglicol. Un surfactante hidrofóbico ilustrativo en esta clase es el colesterol. Un surfactante hidrofílico ilustrativo en esta clase es colesterol éter de PEG-24 (Solulan C-24).

Una variedad de ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitán son adecuados para su uso como surfactantes no iónicos en la presente invención. En general, estos surfactantes son hidrofílicos aunque pueden utilizarse diversos surfactantes hidrofóbicos de esta clase. Entre los ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitán, los surfactantes hidrofílicos ilustrativos incluyen monolaurato de sorbitán de PEG-20 (Tween-20), monopalmitato de sorbitán de PEG-20 (Tween-40), monoestearato de sorbitán de PEG-20 (Tween-60), y monooleato de sorbitán de PEG-20 (Tween-80).

Los ésteres de polietilenglicol y alcoholes alquílicos son surfactantes no iónicos adecuados para su uso en la presente invención. Los ésteres hidrofóbicos ilustrativos incluyen éter de oleílo de PEG-3 (Volpo 3), y éter de laurilo de PEG-4 (Brij 30).

Los copolímeros de bloque de polioxi-etileno-polioxi-propileno (POE-POP) son una clase única de surfactantes poliméricos. La estructura única de los surfactantes con residuos hidrofílicos POE e hidrofóbicos POP en proporciones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia variedad de surfactantes adecuados para su uso en la presente invención. Estos surfactantes se encuentran disponibles bajo diversos nombres comerciales, incluyendo la serie Synperonic PE (ICI), serie Pluronic® (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare, y Plurodac. El término genérico para estos polímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Los surfactantes hidrofílicos ilustrativos de esta clase incluyen Poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338 y 407. Los surfactantes hidrofóbicos ilustrativos en esta clase incluyen los poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331 y 335.

Los ésteres de sorbitán de ácidos grasos son surfactantes no iónicos adecuados para su uso en la presente invención. Entre estos ésteres, los surfactantes hidrofóbicos preferidos incluyen monolaurato de sorbitán (Arlacel 20), monopalmitato de

sorbitán (Span-40), monooleato de sorbitán (Span-80), monoestearato de sorbitán y triestearato de sorbitán.

Ésteres de alcoholes inferiores ( $C_2$  a  $C_4$ ) y ácidos grasos ( $C_8$  a  $C_{18}$ ) son surfactantes no iónicos adecuados para su uso en la presente invención. Entre estos ésteres los surfactantes hidrofóbicos preferidos incluyen etil oleato (Crodamol EO), isopropil miristato (Crodamol IPM), e isopropil palmitato (Crodamol IPP).

En una o más de las modalidades de la presente invención, el agente tensoactivo comprende mono-, di- y tri ésteres de sacarosa con ácidos grasos comestibles (ésteres de sacarosa), preparados a partir de sacarosa y metil y etil ésteres de ácidos grasos comestibles o mediante la extracción de sucroglicéridos. Los ésteres de sacarosa ilustrativos incluyen monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa. Los ésteres de sacarosa adecuados incluyen los que tienen un alto contenido de monoéster, que tienen más altos valores HLB.

En una o más de las modalidades de la presente invención, se emplea una combinación de un surfactante no iónico y un surfactante aniónico (tal como sulfato de sodio laurilo), en una proporción de entre 1:1 y 20:1, o a una proporción de 4:1 a 10:1. La espuma resultante tiene una gravedad específica baja, por ejemplo, menor que 0.1 g/ml, que al frotar (fuerza de corte) sobre la piel se debilita fácilmente para permitir la fácil absorción.

A diferencia de las composiciones espumantes de la técnica anterior, el total de surfactante empleado para obtener una espuma estable, de baja gravedad específica y que tenga una estructura de burbuja fina, es bajo. Se prefieren niveles más bajos de surfactante, particularmente de surfactantes iónicos, para reducir irritaciones en la piel. El total de surfactante se encuentra en el rango de 0.1 a 5.0% en peso de la composición espumante, y es típicamente menor que 2% en peso o incluso menos que 1% por peso.

#### Agentes hidrogelificantes

El agente hidrogelificante de acuerdo con una o más de las modalidades de la presente invención estabiliza la fase acuosa, por ejemplo, incrementando la viscosidad y la capacidad de enlace. Los agentes hidrogelificantes ilustrativos que pueden usarse de acuerdo con una o más de las modalidades de la presente invención incluyen por ejemplo, pero no se limitan a, materiales poliméricos de origen natural tales como, goma de algarrobo, alginato de sodio, caseinato de sodio, albúmina de huevo, agar de gelatina, alginato sódico de goma carragenina, goma xantana, extracto de semilla de membrillo, goma tragacanto, almidón, almidones químicamente modificados y similares, materiales poliméricos semisintéticos tales como éteres de celulosa (por ejemplo, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa), polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, goma guar, goma guar dehidroxipropilo, almidón soluble, celulosas catiónicas, guares catiónicos y similares y materiales poliméricos sintéticos tales como polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polímeros de ácido poliacrílico de alcohol polivinílico, polímeros de ácido polimetacrílico, polímeros de polivinil acetato, polímero de polivinil cloruro, polímeros de polivinilideno cloruro y similares. Se contemplan mezclas de los compuestos anteriores.

Los agentes acuosos de solidificación ilustrativos adicionales incluyen los copolímeros de ácido acrílico/etil acrilato y los polímeros de carboxivinilo vendidos, por ejemplo, por la B.F. Goodrich Company bajo la marca de Carbopol Registered TM resins. Estas resinas consisten esencialmente de un polímero reticulado coloidal de polialqueno poliéter soluble en agua de ácido acrílico reticulado con de 0.75% a 2% de un agente de reticulación tal como polialil sacarosa o polialil pentaeritritol. Los ejemplos incluyen Carbopol 934, Carbopol 940, Carbopol 950, Carbopol 980, Carbopol 951 y Carbopol 981. Carbopol 934 es un polímero soluble en agua de ácido acrílico reticulado con aproximadamente 1% de un polialil éter de sacarosa que tiene un promedio de aproximadamente 5.8 grupos alilo para cada molécula de sacarosa.

El agente de solidificación se encuentra presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5.0% por peso de la composición espumante. En una o más de las modalidades, éste es típicamente de menos que 1% en peso de la composición espumante.

#### "Libre de alcohol"

A diferencia de la composición descrita en la patente de Estados Unidos núm. 6,126,920, que contiene un 40-90% de alcohol alifático, la composición de la presente invención no contiene tal cantidad de alcoholes. Para propósitos de la presente solicitud, el término "libre de alcohol" significa que la composición contiene no más que una cantidad incidental de un alcohol alifático, por ejemplo, menos de aproximadamente 7.5% de cualquier alcohol alifático, que tiene de uno a seis átomos de carbono en su estructura de carbono, o no más de 7.5% de cualquier mezcla de tales alcoholes alifáticos. A estos bajos niveles no se considera que los alcoholes tengan un efecto negativo en la piel o membranas mucosas. En una o más de las modalidades, las composiciones espumantes no contienen alcohol.

#### Ingredientes opcionales

El vehículo farmacéutico o cosmético en espuma de la presente invención puede comprender además opcionalmente una diversidad de ingredientes farmacéuticos o cosméticos, que se agregan a fin de afinar la consistencia de la formulación, proteger los componentes de la formulación de la degradación y la oxidación y mejorar su aceptación cosmética. Tales excipientes pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste de diglicéridos, triglicéridos, agentes estabilizantes, antioxidantes, humectantes, agentes saborizantes, colorantes y odorantes y otros componentes de formulación, utilizados en la técnica de la formulación farmacéutica y cosmética. Una composición farmacéutica o cosmética fabricada utilizando el vehículo en espuma de acuerdo con la presente invención es muy fácil de utilizar. Al aplicarse sobre la superficie dañada del cuerpo de humanos o animales, se encuentra en un estado en espuma, permitiendo la libre aplicación sin derrames. Al aplicar posteriormente una fuerza mecánica, por ejemplo, frotando la composición sobre la superficie del cuerpo, se esparce libremente sobre la superficie y se absorbe rápidamente.

#### Aerosol propulsor

Los propulsores en aerosol se utilizan para generar y administrar la composición espumante como una espuma. La composición total que incluye un propulsor, composiciones espumantes e ingredientes opcionales se refiere como el vehículo espumante. El propulsor constituye aproximadamente 5-25% en peso del vehículo espumante. Ejemplos de propulsor adecuados incluyen hidrocarburos volátiles tales como butano, propano, isobutano, o mezclas de los mismos y gases de fluorocarbono.

#### Características Físicas de la Composición y de la Espuma

##### 1. Propiedades de fluidez de la composición:

Es importante tener una composición, que incluye agua, solventes hidrofóbicos, excipientes de la formulación y propulsores, en una emulsión estable, que asegure la vida en almacenamiento aceptable del producto.

Aún otra propiedad crucial es que dicha composición tiene que fluir libremente, dado que de otra manera, no puede fluir a través del tubo sumergido del envase de aerosol y crear una espuma aceptable. Se ha notado que en el contexto de la composición de la presente invención, las composiciones que comprenden solventes hidrofóbicos semisólidos, por ejemplo, petrolato blanco, son excesivamente viscosos y demuestran pobre fluidez.

La combinación de un agente tensoactivo, adyuvante espumante y agente hidrogelificante de acuerdo con una o más de las modalidades de la invención, proporciona una espuma de baja gravedad específica que tiene propiedades de fluidez superiores y la habilidad de desintegración de corte (entre otros atributos). De acuerdo con una o más de las modalidades de la presente invención, la cantidad total del agente tensoactivo, adyuvante espumante y agente acuoso de solidificación, en combinación no excede 8% (p/p) de la composición espumante. En otras modalidades, las cantidades combinadas de agente tensoactivo, adyuvante espumante y agente hidrogelificante es menor que 5% (p/p) de la composición espumante. El contenido de sólidos mejora las propiedades de fluidez de la espuma, reduce el desagradable residuo en la piel y reduce el costo de fabricación. Como se demostró en la presente, la calidad de la espuma y la capacidad de desintegración de la espuma son excelentes, a pesar de los bajos niveles de estos componentes en la espuma.

##### 2. Propiedades de la espuma:

Para evaluar las espumas se utiliza la siguiente escala para la calidad de la espuma.

**E** (excelente): muy rica y cremosa en apariencia, no muestra ninguna estructura de burbuja ni muestra una muy fina (pequeña) estructura de burbuja.

**G** (buena): rica y cremosa en apariencia, muy pequeño tamaño de burbuja, se "debilita" más rápidamente que una espuma excelente.

**FG** (Suficientemente buena): una cantidad moderada de cremosidad perceptible, la estructura de burbuja no se percibe.

**F** (suficiente): se percibe muy poca cremosidad, más grande estructura de burbuja que en una espuma "suficientemente buena".

**P** (pobre): no se percibe cremosidad, gran estructura de burbuja.

**VP** (muy pobre): espuma seca, burbujas grandes muy débiles, difícil de esparcir en la piel.

Las espumas adecuadas para la administración tópica de acuerdo con la presente invención deben ser de un grado de calidad E o G, al liberarse del envase de aerosol. Burbujas más pequeñas significan una espuma más estable, que no se debilita espontáneamente inmediatamente al descargarse del envase. La estructura más fina de la espuma se ve y se siente más suave, aumentando así su utilidad y atractivo.

5 Un aspecto crucial de las propiedades de la espuma, de acuerdo con la presente invención es la capacidad de desintegración. La capacidad de desintegración de la fuerza de corte de la espuma, obtenida mediante la composición de la presente invención es claramente ventajosa para la capacidad de desintegración inducida térmicamente, presente, por ejemplo en la Patente de Estados Unidos 6,126,920, y los productos Olux y Luxiq respectivos como se demuestra por el hecho de que de acuerdo con las instrucciones de uso de Olux y Luxiq, la espuma no puede aplicarse en la mano y enseguida suministrarse al área afectada, debido a que inmediatamente se debilita al exponerse a la temperatura de la piel.

10 Sin embargo, otra propiedad importante es la gravedad específica de la espuma, medida al liberarse del envase aerosol. Típicamente, las espumas de acuerdo con la presente invención tienen una gravedad específica de menos de 0.1 g/ml y con mayor preferencia, menos de 0.05 g/ml.

#### Campos de aplicaciones farmacéuticas

15 Al incluir un agente terapéutico apropiado en el vehículo espumante, la composición en espuma de la presente invención es útil en la terapia de una variedad de trastornos dermatológicos (también llamados "dermatosis"), que incluyen de una manera ilustrativa no limitante:

#### 20 Dermatitis

- Dermatitis por Contacto
- Dermatitis Atópica
- Dermatitis Seborreica
- Dermatitis Numular
- 25 - Dermatitis Crónica de las Manos y Pies
- Dermatitis Exfoliante Generalizada
- Dermatitis por Estásis
- Liquen Simple Crónico

#### 30 Infecciones Bacterianas

- Celulitis
- Linfangitis Aguda
- Linfadenitis
- 35 - Erisipela
- Abscesos Cutáneos
- Infecciones Subcutáneas Necrotizantes
- Síndrome estafilocócico de Piel Escaldada
- Foliculitis
- 40 - Furúnculos
- Hidradenitis Supurativa
- Carbúnculos
- Infecciones Paroniquiales
- Eritrasma

#### 45 Infecciones Fúngicas

- Infecciones por Dermatofitos
- Infecciones por Levaduras

#### 50 Infecciones Parasitarias

- Sarna
- Pediculosis
- 55 - Erupción Progresiva

#### Infecciones Virales

#### Trastornos de los Folículos Pilosos y las Glándulas Sebáceas

- 60 - Acné

- Rosácea
  - Dermatitis Perioral
  - Hipertrichosis (Hirsutismo)
  - 5 - Alopecia, incluyendo calvicie masculina, alopecia areta, alopecia universal y alopecia total
  - Pseudofoliculitis Barbae
  - Quiste queratinoso
- Enfermedades Papulodescamativas
- 10 - Soriasis
  - Pityriasis Rosada
  - Liquen Planus
  - Pityriasis Rubra Pilaris
- 15 Tumores Benignos
- Moles
  - Nevi displásico
  - Acordeón
  - 20 - Lipomas
  - Angiomas
  - Granuloma piógeno
  - Queratosis seborreica
  - Dermatofibroma
  - 25 - Queratocantoma
  - Queloide
- Tumores Malignos
- 30 - Carcinoma de Célula Basal
  - Carcinoma de Célula Escamosa
  - Melanoma Maligno
  - Enfermedad de Paget de Pezón
  - Sarcoma de Kaposi
  - 35
- Reacciones a la Luz Solar
- Quemaduras solares
  - Efectos Crónicos de la Luz Solar
  - 40 - Fotosensibilidad
- Enfermedades ampollosas
- Pénfigo
  - 45 - Pénfigo ampolloso
  - Dermatitis Herpetiforme
  - Enfermedad de la Inmunoglobulina A Lineal
- Trastornos de Pigmentación
- 50 - Hipopigmentación
  - Vitiligo
  - Albinismo
  - Hipopigmentación post-inflamatoria
  - 55 - Hiperpigmentación
  - Melasma (cloasma)
  - Hiperpigmentación inducida por fármacos
  - Hiperpigmentación Post-Inflamatoria
- 60 Trastornos de Cornificación

- Ictiosis
- Queratosis Pilosa -Callosidades y Callos
- Queratosis Actínica

5 Úlceras de Decúbito  
Trastornos de Sudoración  
Reacciones Inflamatorias

- 10 - Erupciones por Fármacos  
- Necrólisis Epidérmica Tóxica  
- Eritema Multiforme  
- Eritema Nodoso  
- Granuloma Anular

15 En una o más de las modalidades de la presente invención, la composición en espuma de la presente invención es útil en la terapia de trastornos no dermatológicos, que responden al suministro transdérmico de un agente activo. A modo de ejemplo, tales trastornos incluyen dolor localizado en general, así como dolor en articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, dolor reumático, artritis, osteoartritis y lesiones agudas en el tejido blando y lesiones deportivas. Otros trastornos de esta clase incluyen condiciones que responden a la terapia de hormonas, tal como la terapia de reemplazo hormonal, administración transdérmica de nicotina, y otros trastornos respectivos, conocidos en la técnica del suministro de fármacos.  
20 La composición en espuma de la presente invención también es útil en el suministro de agentes anestésicos locales.

Agentes farmacéuticos activos (fármacos)

25 Los agentes farmacéuticos activos, también referidos como "fármaco(s)", pueden consistir de un solo fármaco o una combinación de fármacos que pueden disolverse en la fase acuosa o en la fase hidrofóbica de la composición de vehículo. Los ejemplos de tales fármacos son los medicamentos antibióticos, antibacterianos, anti-micóticos, anti-virales, antiinflamatorios, anestésicos, analgésicos, antialérgicos, corticosteroides, retinoides y anti-proliferativos y mezclas de los mismos en cualquier proporción. Puede adoptarse una concentración de fármacos para ejercer un efecto terapéutico en una enfermedad al aplicarse a un área afectada.  
30

Agentes antibacterianos

35 Una clase importante de fármacos comprende agentes antibacterianos. Se sabe bien que las infecciones bacterianas se encuentran implicadas en una diversidad de trastornos superficiales de la piel, ojo, membrana mucosa, cavidad oral, vagina y recto. El fármaco bacteriano puede ser activo contra bacterias gram positivas y gram negativas, protozoos, bacterias aeróbicas y no aeróbicas.

40 A modo de ejemplo, los fármacos bacterianos pueden seleccionarse del grupo de cloranfenicol, tetraciclinas, penicilinas sintéticas y semisintéticas, betalactamas, quinolonas, fluoroquinolonas, antibióticos macrólidos, metronidazol y sus derivados y análogos, ácidos dicarboxílicos, tales como el ácido azelaico, slicilatos, antibióticos de péptido, ciclosporinas y cualquier combinación de las mismas en una concentración terapéuticamente eficaz. Otro grupo de agentes antibacterianos que es no específico, comprende fuertes oxidantes y compuestos de disolución de radical libre, tales como peróxido de hidrógeno, agentes de blanqueado (por ejemplo, hipocloruro de sodio, calcio o magnesio y similares) yodo, clorhexidina y peróxido de benzoílo.  
45

50 Las composiciones antibacterianas de acuerdo con la presente invención pueden usarse para tratar infecciones de la piel. Un ejemplo de una infección muy común de la piel es el acné, que implica infestación de la glándula sebácea con p. acnés así como staphilococcus aureus y pseudomonas. Se han usado diversos agentes antibacterianos para tratar el acné, sin embargo, su eficacia es limitada debido a su baja penetración dentro del ambiente hidrofóbico de las capas de piel y las glándulas sebáceas. La composición de la presente invención, que comprende un componente hidrofóbico, facilita una proporción de penetración aumentada. Además, los intrínsecos efectos antibacterianos y antiinflamatorios de los agentes adyuvantes en espuma, es decir, alcoholes y ácidos grasos, proporciona un efecto combinado que debe dar como resultado una mejor respuesta terapéutica al tratamiento.  
55

60 La composición de la presente invención es particularmente útil y benéfica en la prevención y tratamiento de infecciones secundarias, que acompañan el daño a la estructura de la piel, tales como cortadas, heridas, quemaduras y úlceras. En todos esos casos, la presente formulación es fácil de usar, encontrándose en estado espumoso al aplicarse y volviéndose líquida instantáneamente al frotar sobre la piel.

Aunque es útil en la prevención y el tratamiento de infecciones, la espuma antibacteriana de la presente invención también es aplicable para la descontaminación de áreas, afectadas con organismos bacterianos en conflicto, tales como ántrax y viruelas.

- 5 Se espera la misma ventaja cuando la composición de la presente invención se aplica de manera tópica a las membranas mucosas, la cavidad oral, la vagina y el recto.

#### Agentes antifúngicos

- 10 Las infecciones por hongos son otro objetivo del tratamiento que usa la composición de la presente invención. La infección fúngica superficial en la piel es una de las enfermedades más comunes de la piel vistas en la práctica general. La dermatofitosis es probablemente la infección superficial por hongos más común de la piel. Ésta se ocasiona por un grupo de hongos, capaces de metabolizar la queratina de la epidermis humana, las uñas o el cabello. Existen 3 géneros de dermatofitos que ocasionan dermatofitosis, es decir, microsporum, trichophyton y epidermophyton.

- 15 La candidiasis es una infección ocasionada por el hongo similar a levadura candida albicans u ocasionalmente otras especies de candida. Los síndromes clínicos de la candidiasis incluyen: (a) candidiasis oral (candidiasis bucofaríngea); (b) candidiasis de la piel y la membrana mucosa genital; y (c) candida paronychia, que afecta las uñas.

- 20 La composición farmacéutica puede comprender una fármaco antifúngico, activo contra dermatofitos y candida, seleccionada del grupo de, pero sin limitarse a, azoles, diazoles, triazoles, miconazol, fluconazol, quetoconazol, clotrimazol, itraconazol griseoflavin, ciclopirox, amorolfina, terbinafina, amfotericina B, yoduro de potasio, flucitosina (5FC) y cualquier combinación de las mismas en una concentración terapéuticamente eficaz.

- 25 Es útil, por ejemplo, para el tratamiento de la tiña corporal, tiña de los pies, tiña rubrum, tiña inguinal, tiña de la barba y tiña versicolor, así como para infecciones por levaduras, tales como candidiasis, y candidiasis vaginal.

#### Agentes antivirales

- 30 La composición de la presente invención es particularmente benéfica en el caso de infecciones virales. Las úlceras frías se ocasionan por el virus de herpes simple Tipo 1 y algunas veces se refieren como herpes facial. Los moluscos son pequeños crecimientos virales que aparecen solos o en grupos en la cara, tronco, bajo abdomen, pelvis, muslo interno o pene. El herpes zoster, que comúnmente ocurre una vez en la vida, aparece como una erupción (grupos de ampollas con una base roja). Éste es causado por el mismo virus responsable de la viruela. Las verrugas son tumores benignos comunes en la piel ocasionados por infección viral.

35

Las infecciones virales se tratan actualmente con diversos agentes antivirales, como se resume en la tabla siguiente:

| Fármaco  | Virus   | Tipo Químico          |
|--|---|-----------------------|
| Vidarabina   | Virus de herpes   | análogo de nucleósido |
| Acyclovir  | Herpes simple (HSV)   | análogo de nucleósido |
| Gancyclovir  | Citomegalovirus (CMV)                                       | análogo de nucleósido |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa -análogos de nucleósido (NRTI): AZT (Zidovudina), ddl (Didanosina), ddC (Zalcitabina), d4T (Stavudina), 3TC (Lamivudina) | Retrovirus (VIH)  | análogo de nucleósido |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI): Nevirapinae, Delavirdina   | Retrovirus (VIH)  | análogo de nucleósido |
| Inhibidores de proteasa: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir  | VIH   | análogo de péptido    |
| Ribavirina   | Amplio espectro: HCV, HSV, sarampión, paperas, fiebre Lassa | Triazol carboxamida   |
| Amantadina/Rimantadina   | Cepas A de la influenza                                     | amina tricíclica      |
| Interferones   | Hepatitis B y C   | Proteína              |

Cualquiera de los fármacos antivirales anteriores, en una concentración terapéuticamente eficaz, puede incorporarse en la composición en espuma de la presente invención. La composición de la presente invención que comprende un solvente hidrofóbico, facilitará la proporción de penetración aumentada y una mejor distribución tópica de cualquiera de los fármacos antivirales antes enumerados. Además, los efectos antivirales intrínsecos de los agentes adyuvantes en espuma, es decir, alcoholes y ácidos grasos, proporcionan un efecto combinado que debe dar como resultado una mejor respuesta terapéutica al tratamiento.

Agentes antiinflamatorios o antialérgicos

Aún de acuerdo con otra modalidad de acuerdo con la presente invención, el fármaco es un agente antiinflamatorio o antialérgico. EL agente antiinflamatorio o antialérgico puede seleccionarse del grupo de corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), antihistaminas, inmunosupresores y cualquier combinación de los mismos en una concentración terapéuticamente eficaz.

La tabla siguiente proporciona un resumen de agentes corticosteroides actualmente disponibles y su concentración terapéuticamente eficaz típica.

5

| Potencia | Compuesto                    | Formulación                               |
|----------|------------------------------|---|
| Muy alta | Propionato de clobetasol     | Crema o ungüento 0.05 <sup>º</sup> %      |
|          | Propionato de halobetasol    | Crema o ungüento 0.05 <sup>º</sup> %      |
| Alta     | Dipropionato de betametasona | Crema o ungüento 0.05%                    |
|          | Valerato de betametasona     | Ungüento 0.1%                             |
|          | Acetonida de fluocinolona    | Crema 0.02%                               |
|          | Halcinonida                  | Crema o ungüento 0.1%                     |
| Media    | Valerato de betametasona     | Crema 0.1%                                |
|          | Acetonida de fluocinolona    | Crema o ungüento 0.020%                   |
|          | Valerato de hidrocortisona   | Crema o ungüento 0.2%                     |
|          | Acetonida de triamcinolona   | Crema, ungüento o loción<br>0.1% o 0.020% |
| Baja     | Hidrocortisona               | Crema, ungüento o loción<br>1.0% o 2.5%   |

10

15

20

25

30

35

Las concentraciones de fármacos corticosteroides, como se presentan en la tabla anterior, se proporcionan en la presente solo como ejemplo, y puede incorporarse cualquier concentración terapéuticamente eficaz de tales corticosteroides en la composición de la presente invención.

40

Debido a que todos los fármacos corticosteroides son típicamente hidrofóbicos, el vehículo de la presente invención, que comprende un solvente hidrofóbico, es mayormente adecuada como un vehículo para facilitar una mejor distribución tópica y una proporción aumentada de penetración de cualquiera de los fármacos antes listadas. Además, los intrínsecos efectos antivirales, antibacterianos y antiinflamatorios de los agentes adyuvantes en espuma, es decir, alcoholes y ácidos grasos, proporciona un efecto combinado que debe dar como resultado una mejor respuesta terapéutica al tratamiento.

45

La soriasis es una enfermedad crónica de la piel muy común, que puede ser el objetivo de tratamiento utilizando la composición de la presente invención. Se marca por explosiones periódicas de parches rojos exactamente definidos cubiertos por una superficie plateada, escamosa.

50

Los ungüentos corticosteroides, preparaciones grasosas que contienen poco agua o ninguna, se utilizan comúnmente para tratar la soriasis. Su principal desventaja se encuentra en su sensación pegajosa, que permanece aún después de terminar el tratamiento. En contraste, la espuma de la presente invención, aunque comprende una concentración considerable de un aceite (solvente hidrofóbico), se esparce muy fácilmente a lo largo de toda el área afectada y se absorbe en la piel sin dejar ninguna sensación o apariencia desfavorable. Ejemplos de otros trastornos inflamatorios, que pueden tratarse mediante la composición de la presente invención, en donde el fármaco es un esteroide son la dermatitis atópica, seborrea, dermatitis seborreica de la cara y tronco, blefaritis seborreica, dermatitis por contacto, dermatitis por estasis (eczema gravitacional; eczema varicoso), dermatitis exfoliante (eritroderma), liquen simple crónico, pitiriasis rosada y pénfigo.

55

60

Las preparaciones antihistamínicas tópicas disponibles actualmente incluyen 1% y 2% de difenhidramina (Benadril® y Caladril®), 5% de doxepina (Zonalon®) en crema, maleato de frilamina, clorfeniramina y tripelenamina, fenotiazinas, hidrocloruro de prometazina (Phenergan®) y maleato de dimetindeno. Estos fármacos, así como antihistaminas adicionales

también pueden incorporarse en la composición de la presente invención.

Se señala que los ácidos grasos poliinsaturados, que contienen ácidos grasos de omega-3 y omega-6 (por ejemplo, ácido linoléico y linolénico, ácido gamma-linoléico (GLA), ácido eicosapentaenoico (EPA), y ácido docosahexaenoico (DHA) son benéficos en el tratamiento de soriasis y otras condiciones de inflamación de la piel.

Una segunda clase de agentes antiinflamatorios, que es útil en la espuma de la presente invención, incluye los agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). La variedad de los compuestos que abarca este grupo es muy conocida por los expertos en la técnica. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos específicos útiles en la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a:

- 1) Oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam;
- 2) Salicilatos, tales como ácido salicílico, etil salicilato, metil salicilato, aspirina, disalcida, benorilato, trilisato, safaprina, solprina, diflunisal, y fendosal;
- 3) Derivados de ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furbfenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco, y ketorolaco;
- 4) Fenamatos, tales como los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, y tolfenámico;
- 5) Derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, y tiaprofénico; y
- 6) Pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona.

Se incluye generalmente cualquier compuesto esteroide y no esteroide que tenga la capacidad de prevenir, aliviar los síntomas de, tratar o curar los procesos de inflamación, como posibles agentes antiinflamatorios, de acuerdo con la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención también puede comprender un agente antiinflamatorio o antialérgico, en donde dicho agente reduce la ocurrencia de citosinas proinflamatorias o inhibe el efecto de las citosinas proinflamatorias.

También pueden emplearse mezclas de tales agentes antiinflamatorios así como las sales, ésteres, amidas, profármacos, y derivados dermatológicamente aceptables, de estos agentes.

La aplicación tópica de una espuma, que comprende una dosis segura y eficaz de un NSAID puede ser útil en la prevención y/o alivio de los síntomas de la artritis reumatoide, osteoartritis y el dolor. Los NSAID tópicos incorporados en la espuma de la presente invención también pueden utilizarse en el tratamiento de trastornos dermatológicos, tales como acné, rosácea, trastornos del crecimiento del cabello, queratosis actínica y ciertas condiciones del cáncer de piel.

#### Anestésicos Tópicos

Las composiciones de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de un anestésico tópico. Los ejemplos de fármacos anestésicos tópicos incluyen benzocaína, lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, cetamina, pramoxina, fenol, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las mezclas de tales agentes anestésicos pueden ser sinérgicamente benéficas.

#### Agentes queratolíticamente activos

El término "agente queratolíticamente activo" se usa en la presente para mencionar a un compuesto que libera y retira el estrato córneo de la piel, o altera la estructura de las capas de queratina de la piel.

Los agentes queratolíticamente activos se usan en el tratamiento de muchos trastornos dermatológicos, que implican piel seca, hiperqueratinización (tal como soriasis), comezón en la piel (tal como xerosis), acné y rosácea.

El agente queratolíticamente activo adecuado incluye fenol y compuestos fenólicos sustituidos. Se sabe que tales compuestos disuelven y liberan la matriz intracelular del tejido hiperqueratinizado. De tal modo, se usan en el tratamiento de trastornos dermatológicos. El dihidroxi benceno y sus derivados se han reconocido como potentes agentes queratolíticos. El resorcinol (m-dihidroxibenceno) y sus derivados se utilizan en preparaciones anti-acné. La hidroquinona (p-dihidroxibenceno), además de sus propiedades anti-pigmentación, también es queratolítica. Estos compuestos también exhiben propiedades antisépticas. Los cresoles también poseen propiedades bactericidas y queratolíticas.

La vitamina A y sus derivados, tales como el ácido retinoico, el ácido isoretinoico, retinol y retinal son otra clase preferida de agentes queratolíticamente activos.

5 Otro grupo de agentes queratolíticamente activos incluyen ácidos alfa-hidroxi, tales como el ácido láctico, y el ácido glicólico y sus respectivas sales y derivados, y los ácidos beta-hidroxi, tales como el ácido salicílico (ácido o- hidroxibenzoico) y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables, que típicamente poseen actividad antiinflamatoria así como queratolítica.

Aún, otra clase de agentes preferidos queratolíticamente activos incluye urea y sus derivados.

## 10 Retinoides

15 Otro grupo preferido de agentes activos comprende retinol, retinal y todos los ácidos trans-retinoicos y derivados, isómeros y análogos de los mismos, colectivamente llamados "retinoides". Etretinato, actiretina, isotretinoína, adapaleno, y tazaroteno son ejemplos adicionales de dichos isómeros y análogos de retinoides. Las composiciones de acuerdo con la presente invención, que contienen retinoides como el fármaco activa pueden usarse para el tratamiento de acné, seborrea, varias dermatosis, inflamación de la piel, membranas mucosas, vagina y recto, soriasis, queratosis actínica y cánceres de la piel, mediante la aplicación sobre el área afectada.

## 20 Agentes insecticidas y repelentes de insectos

25 Los insectos tales como mosquitos, moscas que pican, ácaros, piojos, pulgas, chinches, chinches chupadoras, moscas de arena, piojos y garrapatas pueden ser molestos y algunas veces representar un serio riesgo para la salud humana y animal. En ciertas áreas de los Estados Unidos, los mosquitos pueden transmitir enfermedades como encefalitis equina y de St. Louis. Las moscas que pican pueden infligir una picadura dolorosa que puede persistir durante días, hincharse e infectarse. Las garrapatas pueden transmitir serias enfermedades como enfermedad de Lyme y fiebre de las Montañas Rocosas.

30 Existen varios tipos de repelentes de insectos para su uso al proteger personas y animales de insectos voladores o que pican, arañas, garrapatas y ácaros. A modo de ejemplo, estos pueden incluir DEET (N,N-dietil-m-toluamida), dimetil ftalato, piperonil butóxido y permetrina. Los terpenoides repelentes de insectos, se han reportado por Hwang y otros, J. Chem. Ecol. 11, 1297 (1985); y Rukedge, J. Am. Mosquito Control Assoc. 4, 414 (1988).

Un grupo de repelentes de insectos particularmente preferido incluye los compuestos terpenoides, descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 5,411,992, incluyendo:

- 35 1) Alcohol-Terpenoide o trepenoles son terpenoides que tienen al menos un grupo hidroxilo. Los ejemplos de trepenoles incluyen: compuestos de  $C_{10}H_{16}O$ , alcohol perillol, carveol, mirtenol, y cis-verbenol; compuestos  $C_{10}H_{18}O$ , mirtanol, iso-pinocanfeol, dihidrocarveol, isopulegol, terpineol, perpinen-4-ol, nerol, geraniol, y linalol, y compuestos  $C_{10}H_{20}O$ , mentol, beta-citroneliol, y dihidro- mircenol.
- 40 2) Ésteres terpenoides son terpenoides que tienen al menos un grupo éster que es el producto del enlace del grupo hidroxilo de un trepenol con un ácido carboxílico alifático que puede contener grupos funcionales tales como el hidroxilo o amina en la cadena alifática. Los ejemplos de ácidos carboxílicos alifáticos adecuados incluyen el ácido acético, ácido propiónico, ácido fáltico y varios aminoácidos. Los ejemplos de ésteres terpenoides incluyen: carvil acetato, carvil propionato, y metil lactato.
- 45 (3) Aceites esenciales que contienen terpenoides y perfumes que contienen terpenoides. Los ejemplos no limitantes de aceites esenciales que tienen un alto contenido de terpenoles y ésteres incluyen bergamota (62% de terpenoides); salvia (>50% de terpenoides); styrax (>50% de terpenoides); pimienta (>50% de terpenoides); y pino Siberiano (75% de terpenoides). Los terpenos aldehídos y cetonas varían en su utilidad pero como grupo general tienen potencial como repelentes de insectos.

50 La espuma de la presente invención es particularmente adecuada para la extensión eficaz uniforme de un agente repelente de insectos sobre grandes áreas de la piel de humanos y animales. El solvente hidrofóbico presente en la composición en espuma ayuda a retener el repelente de insectos en la superficie de la piel durante un extenso período de tiempo.

55 Aún en una modalidad adicional, la espuma es adecuada para el suministro de agentes que matan insectos (insecticidas) a un área de superficie externa afectada de humanos y animales. De este modo, la composición farmacéutica o cosmética puede comprender un insecticida, conocido en la técnica de la parasitología. A modo de ejemplo, tal insecticida puede seleccionarse del grupo de permetrina, hexachlorobenzeno, carbamato, piretroides de origen natural, permetrina, aletrina, malation, piperonil butóxido, y cualquier combinación de los mismos a una concentración terapéuticamente eficaz. Su aplicación es muy conveniente y se esparce fácilmente, incluso sobre áreas vellosas. El solvente hidrofóbico presente en la composición en espuma ayuda a retener el insecticida en el área tratada durante un extenso período de tiempo. Además, la

presencia de un solvente hidrofóbico en la espuma facilita el retiro mecánico de piojos y liendres con un peine.

#### Fármacos anticancerosos

5 También pueden usarse fármacos anticancerosos de acuerdo con la presente invención como el fármaco seleccionado de tumores malignos de piel, tales como el carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, melanoma y sarcoma de Kaposi, así como queratosis actínica en condición pre-cancerosa. En ciertos casos, se utilizan fármacos tópicos citotóxicos y antiproliferativos para tratar o prevenir tales cánceres, incluyendo 5-fluorouracilo, también llamado 5-FU. El 5-FU así como cualquier otro agente anticanceroso, conocido en la técnica de la medicina del cáncer, puede incorporarse en la espuma a niveles terapéuticamente eficaces.

10 Una familia preferida de fármacos anticancerosos adecuados para su uso en la espuma de la presente formulación comprende antiestrógenos, tales como tamoxifeno. El tamoxifeno bloquea los efectos del estrógeno hormonal en el cuerpo. Se usa para prevenir o retardar el regreso del cáncer de mama o para controlar su propagación.

#### 15 Agentes de terapia fotodinámica

20 La composición en espuma de la presente invención también es útil para el suministro de agentes fotosensibilizadores, conocidos en la técnica de la terapia fotodinámica. A modo de ejemplo, tales fotosensibilizadores pueden seleccionarse del grupo que comprende porfirinas modificadas, clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, naftalocianinas, feoforbidas, purpurinas, m-THCP, mono-L-aspartil clorina e6, bacterioclorinas, ftalocianinas, derivados de benzoporfirina así como precursores de foto sensibilizador, tales como el ácido aminolevulínico (ALA).

#### 25 Agentes activos para quemaduras, heridas, cortaduras y úlceras

El tratamiento de quemaduras, heridas, cortaduras y úlceras, usando la composición de la presente invención es particularmente ventajoso. La espuma puede incluir tanto agentes antiinfecciosos (contra bacterias, hongos y/o virus), agentes antiinflamatorios (esteroides y/o NSAID) y componentes para aliviar el dolor. Al aplicarse, la espuma se esparce fácilmente, cubriendo la superficie del área alejada y sin causar dolor.

#### 30 Agentes activos para el cuidado de la piel

35 La espuma de la presente invención es útil y ventajosa para el cuidado de la piel y el cuidado cosmético. La combinación de aceite y agua, que tiene propiedades de retención de humedad, en forma de una espuma esparcible, puede usarse para sustituir las cremas, lociones, geles etc., cosméticos para el cuidado de la piel actualmente utilizados. Las composiciones cosméticas en espuma de la presente invención son útiles para su aplicación adicional como preparación "cosmecéutica" (productos cosméticos con beneficios terapéuticos), para tratar trastornos "cosméticos" de la piel, tales como el envejecimiento de la piel, arrugas, hiperpigmentación (melasma, cloasma, pecas, etc.), piel escaldada y otras propiedades indeseables de la piel.

40 El CTFA Manual de Ingredientes Cosméticos describe una amplia variedad de ingredientes cosméticos y farmacéuticos no limitantes que se usan comúnmente en la industria del cuidado de la piel, que son adecuados para el uso en las composiciones de la presente invención. Los ejemplos de estas clases de ingredientes incluyen: componentes abrasivos, absorbentes, estáticos tales como fragancia, pigmentos, colores/colorantes, aceites esenciales, astringentes, etc. (por ejemplo, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, metil lactato, destilado de hamamelis), agentes antiacné, agentes antimicrobianos (por ejemplo, yodopropil butilcarbamato), antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes amortiguadores, agentes de abultamiento, agentes quelantes, adictivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizadores, fármacos astringentes, analgésicos externos, materiales o formadores de película, por ejemplo, polímeros, para auxiliar en las propiedades de formación de película y a la sustantividad de la composición (por ejemplo, copolímero de eicoseno y vinilpirrolidona), agentes de opacidad, ajustadores de pH, propulsores, agentes reductores, secuestrantes, blanqueadores de piel y agentes de aclarado (por ejemplo, hidroquinona, ácido kójico, ácido ascórbico, magnesio ascorbil fosfato, ascorbil glucosamina), agentes acondicionadores para la piel (por ejemplo, humectantes, incluyendo misceláneos y oclusivos), suavizantes de piel y/o agentes de bronceado (por ejemplo, pantenol y derivados, por ejemplo, etil pantenol), aloe vera, ácido pantoténico y sus derivados, alantoína, bisabolol, y dipotasio glicirrizinato), agentes para el tratamiento de la piel, espesantes y vitaminas y sus derivados.

60 Sin embargo, en una modalidad de la presente invención los agentes activos útiles en la presente pueden clasificarse por el beneficio que proporcionan o por su modo de acción postulado. Se entiende que los agentes activos útiles en la presente, en algunos casos pueden proporcionar más de un beneficio u operar a través de más de un modo de acción. En consecuencia, las clasificaciones en la presente se efectúan por conveniencia y no pretenden limitar el activo a esa

aplicación o aplicaciones particulares enumeradas.

#### Agentes activos antiacné

5 Las composiciones de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de uno o más agentes activos anti-acné farmacéutica o cosméticamente aceptables. Los ejemplos de activos antiacné útiles incluyen resorcinol, azufre, ácido salicílico y salicilatos, ácidos alfa hidroxilados, agentes antiinflamatorios no esteroideos, peróxido de benzoilo, ácido retinoico, ácido isoretinoico y otros compuestos retinoides, adapaleno, tazaroteno, ácido azelaico, y derivados de ácido azelaico, agentes antibióticos, tales como eritromicina y clindamicina, sales de zinc y complejos, y combinaciones de los mismos en una concentración terapéuticamente eficaz.

#### Agentes activos antiarrugas/agentes activos antiatrofia y agentes para tratar piel seca y escamosa (xerosis e ictiosis)

15 Las composiciones de la presente invención pueden contener además una cantidad segura y eficaz de uno o más activos antiarrugas o activos antiatrofia, que pueden suministrarse fácilmente al extender una espuma sobre la piel. Los agentes activos antiarrugas/antiatrofia ilustrativos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen aminoácidos D y L que contienen azufre y sus derivados y sales, particularmente los derivados N-acetilo; tioles; hidroxilados (por ejemplo, ácidos alfa hidroxilados tales como el ácido láctico, y ácido glicólico y sus derivados y sales; o ácidos beta hidroxilados tales como el ácido salicílico y sales y derivados de ácido salicílico), urea, ácido hialurónico, ácido fítico, ácido lipoico; 20 ácido lisofosfatídico, agentes de escamación de la piel (por ejemplo, fenol, resorcinol, y similares), compuestos de vitamina B3 (por ejemplo, niacinamida, ácido nicotínico y sales y ésteres de ácido nicotínico, incluyendo ésteres no vasodilatadores de ácido nicotínico (tales como tocoferil nicotinato), aminoácidos de nicotinilo, alcohol ésteres de nicotinilo de ácidos carboxílicos, N-óxido de ácido nicotínico y N-óxido de niacinamida), vitamina B5 y retinoides (por ejemplo, retinol, retinal, ácido retinoico, retinil acetato, retinil palmitato, retinil ascorbato). En el caso de piel seca, escamosa (xerosis) e ictiosis tales 25 agentes pueden aliviar los síntomas por medio del alivio temporal de la comezón asociada con estas afecciones.

#### Antioxidantes/limpiadores de radical

30 Una cantidad segura y eficaz de un antioxidante/limpiador de radical puede añadirse a las composiciones de la presente invención, preferentemente de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% (p/p), con mayor preferencia de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición.

35 Pueden utilizarse antioxidantes/limpiadores de radical tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ascorbil ésteres de ácidos grasos, derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil fosfato de sodio, ascorbil sorbato), tocoferol (vitamina E), tocoferol sorbato, tocoferol acetato, otros ésteres de tocoferol, ácidos benzoicos hidroxilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (comercialmente disponible bajo el nombre comercial de Trolox.sup.R), ácido gálico y sus alquil ésteres, especialmente propil galato, ácido úrico, y sus sales y alquil ésteres, ácido sórbico y sus sales, ácido lipoico, aminos (por ejemplo, N,N-dietilhidroxilamina, amino-guanidina), compuestos sulfhidrilo (por ejemplo, glutation), ácido dihidroxil fumárico, y sus sales, licina pidolato, arginina pilolato, ácido nordihidroguaiarético, bioflavonoides, curcumina, lisina, metionina, pirolina, superóxido dismutasa, silmarin, extractos de té, extractos de cáscara/semilla de uva, melanina y extractos de romero.

45 La espuma de la presente invención es adecuada para el suministro de antioxidantes/limpiadores de radical protectores y revitalizadores de la piel. Se destaca, además, que los ácidos grasos poliinsaturados que contienen ácidos grasos omega-3 y omega-6 (por ejemplo, ácido linoleico y linolénico, ácido gamma-linoleico (GLA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) son benéficos en el tratamiento de soriasis y otras afecciones de inflamación en la piel. De manera similar, los emolientes y aceites de silicona ejercen efectos de retención de humedad y protección de la piel en la piel. De este modo, en una modalidad preferida, se proporciona una espuma protectora de la piel en donde el solvente hidrofóbico comprende total o parcialmente, un solvente, seleccionado del grupo de emolientes, aceite de silicona y aceites 50 ricos en ácidos grasos insaturados, proporcionando así un efecto terapéutico sinérgico del agente anti-oxidante/limpiador de radicales y los componentes vehículo.

#### Agentes activos de auto-curtido

55 La espuma de la presente invención es particularmente adecuada para el suministro uniforme de un agente de curtido sobre grandes áreas de la piel. Es preferible que las composiciones contengan de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, Con mayor preferencia de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% y aún con mayor preferencia de aproximadamente 3% a aproximadamente 6% de la composición, de dihidroxiacetona, o cualquier otro compuesto conocido en la técnica como un agente activo de curtido artificial.

60

## Agentes de aclarado y blanqueadores de la piel

5 La espuma de la presente invención es particularmente adecuada para el suministro uniforme de un agente de aclarado de la piel. Al utilizarse, las composiciones contienen preferentemente de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%, con mayor preferencia de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 5% de la composición, de un agente aclarador de la piel. Los agentes de aclarado o blanqueadores de la piel incluyen los conocidos en la técnica, e incluyen hidroquinona, ácido azelaico y otros ácidos dicarboxílicos relacionados y sales y derivados del mismo, retinoides, ácido kójico, arbutina, ácido nicotínico y sus precursores, sales y derivados, arbutina, ácido ascórbico y sales y derivados del mismo (por ejemplo, ascorbil fosfato de magnesio o ascorbil fosfato de sodio), y extractos herbales (por ejemplo, extracto de regaliz, extracto de mora, extracto de placenta).

10 En una o más de las modalidades de la presente invención, la composición en espuma comprende una combinación de un agente blanqueador de la piel y un agente protector solar.

15 En una o más de las modalidades de la presente invención, la composición en espuma comprende una combinación de un agente blanqueador de la piel y un agente protector solar inorgánico. Cuando los agentes protectores solares inorgánicos, por ejemplo, TiO<sub>2</sub>, se frotan sobre la piel, dejan un recubrimiento blanco, que proporciona un efecto de blanqueado inmediato (aunque transitorio), altamente deseable para el consumidor, que desea ver un cambio instantáneo en su apariencia. El agente blanqueador, en combinación con el agente protector solar inorgánico en el vehículo en espuma puede distribuirse fácil y uniformemente en la superficie de la piel, otorgando así un efecto uniforme instantáneo de blanqueado, a diferencia de las cremas que son difíciles de esparcir uniformemente en áreas de la piel.

## Protectores solares

25 La exposición a la luz ultravioleta puede dar como resultado un escamado excesivo y cambios de textura del estrato córneo. La espuma de la presente invención es ventajosa para el suministro de agentes protectores solares. Su aplicación es muy conveniente y se esparce fácilmente sobre grandes áreas en la piel. La presencia de un solvente hidrofóbico en la espuma asegura un efecto duradero, incluso al bañarse.

30 Como se usa en la presente "*compuesto activo protector solar*" o "agente protector solar" incluye tanto agentes protectores solares como protectores solares físicos. Los compuestos activos protectores solares adecuados pueden ser orgánicos o inorgánicos.

35 Los protectores solares inorgánicos útiles en la presente incluyen los siguientes óxidos metálicos; óxido de titanio que tiene un tamaño de partícula principal promedio de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 100 nm, óxido de zinc que tiene un tamaño de partícula principal promedio de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 150 nm, óxido de zirconio que tiene un tamaño de partícula principal promedio de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 150 nm, óxido de hierro que tiene un tamaño de partícula principal promedio de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 500 nm, y mezclas de los mismos. Al utilizarse en la presente, los protectores solares inorgánicos se encuentran presentes en la cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10%, con mayor preferencia de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de la composición.

45 Una amplia variedad de compuestos activos protectores solares orgánicos convencionales son adecuados para su uso en la presente. Los compuestos activos protectores solares específicos adecuados incluyen, por ejemplo: ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (etil, isobutil gliceril ésteres; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-amino-benzoatos; metil, mentil, fenil, bencil, feniletil, linalil, terpinil, y ciclohexenil ésteres); salicilatos (amil, fenil, octil, bencil, mentil, gliceril, y di-pro-pilenoglicol ésteres); derivados de ácido cinámico (mentil y bencil ésteres. a-fenil cinamonitrilo; butil cinamoil piruvato); derivados de ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metilumbreliferona, metilacetato-umbeliferona); derivados de ácido trihidroxi cinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina, y los glucósidos esculina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, stilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales sódicas de ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales; o- y p-hidroxibifenildisulfonatos; derivados de cumarina (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazolos (2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzooxazol, metil naftoxazol, varios aril benzotiazoles), sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato, y tannato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas hidroxiladas o metoxi-sustituidas; ácidos úrico y violúrico; ácido tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetiléter); (butilcarbotoil) (6-propil piperonil)éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenzona, dioxibenzona, benzoorsorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidrobenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoilmetano; butilmetoxidibenzoilmetano; etocrileno; octocrileno; [3,(4'-metilbencilideno bornan-2-ona), ácido tereftalilideno dicanfor sulfónico y 4-isopropil-di-benzoilmetano.

60 Se usa una cantidad segura y eficaz del compuesto activo protector solar orgánico, típicamente de aproximadamente 1% a

aproximadamente 20%, más típicamente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de la composición. Las cantidades exactas variarán dependiendo del protector o protectores solares usados y del Factor de Protección Solar deseado (SPF).

5 Agentes para Trastornos del Crecimiento del Cabello

Los agentes que afectan el patrón del crecimiento del cabello, pueden incorporarse adecuadamente en la espuma de la presente invención. La calvicie masculina (MPB), la causa más común de calvicie, se induce por la actividad de la hormona masculina dihidrotestosterona (DHT), que se convierte a partir de la hormona testosterona por las enzimas 5 alfa reductasa. Los tratamientos actuales de MPB incluyen minoxidil y agentes que inhiben la 5 alfa reductasa, tal como finasteride, espironolactona, ácido azelaico, y derivados y sales del ácido azelaico. Tales agentes, así como otros agentes conocidos en la técnica pueden incorporarse en la espuma de la presente invención.

10

15

Se destaca además que los ácidos grasos poliinsaturados, es decir, tales como los que incluyen cualquiera de los ácidos grasos esenciales (EFA): ácido linoleico y linolénico, ácido gamma-linoleico (GLA), ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), también se conocen por contribuir al crecimiento del cabello. De este modo en una modalidad preferida, se proporciona una espuma para el crecimiento del cabello, en donde el solvente hidrofóbico comprende total o parcialmente un aceite rico en tales ácidos grasos insaturados.

20

Agentes Formadores de Figura; Agentes para Tratar Celulitis/Adelgazamiento

Los agentes formadores de figura tales como los utilizados en el tratamiento de celulitis y en productos para adelgazar, pueden incorporarse adecuadamente en la espuma de la presente invención. Una lista ilustrativa no limitante de agentes activos conocidos para el tratamiento de la celulitis y en la inducción de un efecto adelgazante incluyen extractos herbales, tales como extracto de alga noruega, rusco, cayena, diente de león, trébol rojo, ginko biloba, castaña de Indias, hamamelis, y aceite de borraja, aceites de omega-3 y omega-6, ácido cafeico, y sales y derivados de los mismos, agentes de xantina, tales como cafeína, teofilina y pentoxifilina, y ácido nicotínico y sales y derivados del mismo.

25

30

Agentes para Tratar Quemaduras Solares, Quemaduras por Calor, Quemaduras por Radiación, Salpullido y Comezón

Los ingredientes cosméticos y farmacéuticos que se conocen en la técnica de la farmacología y la cosmetología para tratar dermatitis, irritaciones menores de la piel, quemaduras de sol, quemaduras por calor, quemaduras por radiación, y los que inhiben la inflamación pueden incorporarse benéficamente en la espuma de la presente invención.

35

Los ejemplos de tales agentes activos incluyen extracto de camomila (*matricaria recutitia*), destilado de pepino (*cucumis sativus*), agua de lavanda (*lavendula angustifolia*), agua de rosas (*rosa damascena*), hamamelis (*hamamelis virginiana*), alantoína, bisabolol, aceite de rosa mosqueta, aceite de caléndula, azulaena, mentol y alcanfor.

40

Uso de la Espuma como Espuma Lubrificante y Protectora

Existen distintos usos potenciales de la espuma, particularmente la espuma a base de aceite de silicona, como espuma lubricante. Los ejemplos típicos son la espuma de afeitar, la espuma de protección contra humedad, y la espuma antifricción. Para tales propósitos, la espuma puede usarse en su composición básica (sin auxiliares de formulación e ingredientes activos adicionales), o con la adición de tales aditivos.

45

Espuma para la neutralización y/o descontaminación de químicos peligrosos y el tratamiento de quemaduras por calor

Se ha reportado que el antiséptico de yodo povidona, un popular producto de yodo, puede mejorar el daño a la piel de conejillos de Indias expuestos a gas mostaza y otros irritantes químicos y reduce adicionalmente, y muchas veces evita, el daño a la piel humana después de quemaduras por calor accidentales ocasionadas por agua caliente, aceite o vapor caliente.

50

55

Otro compuesto activo, que tiene capacidades de descontaminación, comprende oxidantes fuertes y compuestos de disolución de radical libre, tales como el óxido de hidrógeno, agentes blanqueadores (*por ejemplo*, hipocloruro de sodio, calcio o magnesio y similares) yodo, clorhexidina y peróxido de benzoilo.

La espuma libre de alcohol de la presente invención que comprende uno o más de los agentes de descontaminación y neutralización anteriores puede aplicarse sobre la piel contaminada para formar una capa preventiva, previo a la medición de la contaminación o como un medio de descontaminación/neutralización, justo después de ocurrir la contaminación.

60

## Mejoradores de penetración

Un mejorador de penetración o mejorador de permeación es un agente que se usa para incrementar la permeabilidad de la piel a un agente farmacológicamente activo para incrementar la proporción a la cual el fármaco se difunde a través de la piel y entra a los tejidos y corriente sanguínea. Un mejorador químico de penetración en la piel aumenta la permeabilidad de la piel alterando reversiblemente la naturaleza física del estrato córneo para reducir su resistencia de difusión. En una revisión de la literatura técnica y de patente hasta 1996, se citaron numerosos compuestos químicos como mejoradores de penetración en la piel. La mayoría de los compuestos ser reconocen generalmente como ingredientes seguros (GRAS) que se considerarían frecuentemente inertes por un formulador (Osborne D.W., Henke J.J. Pharmaceutical Technology, noviembre 1998, pp 58-86).

Los ejemplos de mejoradores de penetración de acuerdo con la presente invención incluyen: polioles, tales como propilenglicol, hexilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol n-alcanoles, terpenos, di-terpenos, tri-terpenos, trepenoles, limoneno, trepenol, 1-mentol, dioxolano, etilenglicol, otros glicoles, y glicerol; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, metil dodecil sulfóxido, dimetilacetamida; monooleato de glicéridos etoxilados (con 8 a 10 unidades de óxido de etileno); Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), 2-(n-nonil)-1,3- dioxolano; ésteres, tales como isopropil miristato/palmitato, etil acetato, butil acetato, metil propionato, triglicéridos cápricos/caprílicos, octilmiristato, dodecil-miristato; alcohol miristílico, alcohol laurílico, ácido láurico, cetonas de lauril lactato; amidas, tales como oleatos de acetamida tales como trioleina; varios surfactantes, tales como lauril sulfato de sodio; varios ácidos alcanoicos tales como ácido caprílico, compuestos de lactama, tales como azona; alcanoles, tales como alcohol oleílico; dialquilamino acetatos, y mezclas de los mismos.

Los alcoholes inferiores, tales como etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, t-butanol, y pentanol no se consideran mejoradores de penetración adecuados de acuerdo con la presente invención, debido a sus propiedades de resecar e irritar la piel.

Aún otra clase preferida de mejoradores de penetración son las ciclodextrinas y compuestos relacionados. Las ciclodextrinas son oligomaltosas cíclicas estructuralmente relacionadas que forman un nuevo grupo de excipientes farmacéuticos. Estas son moléculas en forma de toros con una superficie externa hidrofílica y una cavidad central lipofílica. Las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión solubles en agua con una amplia variedad de fármacos lipofílicos insolubles en agua tomando una molécula de fármaco completa o alguna parte de ella en la cavidad. Las moléculas de ciclodextrina son relativamente grandes (el peso molecular está en el intervalo de casi 1000 hasta más de 1500), con una superficie externa hidratada, y bajo condiciones normales, las moléculas de ciclodextrina solo permearán la barrera de la piel con considerable dificultad. Se cree generalmente que las moléculas de ciclodextrina actúan como vehículos reales conservando las moléculas de fármaco liofílico en solución y suministrándolas a la superficie de la piel en donde se separan de la cavidad de ciclodextrina en la piel.

## Parámetros técnicos adicionales

La composición de la presente invención puede contenerse en y suministrarse de un envase capaz de soportar la presión del propulsor de gas y que tiene una válvula/tobera apropiada para suministrar la composición como espuma bajo presión. Puede agregarse un propulsor común en gas licuado o comprimido en una cantidad de aproximadamente 5-25% de la composición total. Los propulsores licuados son gases que existen como líquidos bajo presión, e incluyen los hidrocarburos de alta pureza tales como propano, isobutano, y n-butano, dimetil éter y clorofluorocarbonos (CFCs). Los gases comprimidos se ejemplifican por aire, nitrógeno y dióxido de carbono.

Una modalidad específica de acuerdo con la presente invención comprende colocar la composición de la presente invención en un parche, cinta oclusiva o el compartimiento en contacto con la piel de un aparato de suministro transdérmico y aplicar tal objeto sobre la piel, a fin de lograr un tratamiento superficial efectivo o una mejorada penetración del fármaco en la piel o a través de la piel.

Al utilizar tal estrategia, se pueden aplicar fármacos que actualmente se administran sistemáticamente o que requieren suministro transdérmico, en el sistema terapéutico preferido de la presente invención. Los ejemplos de tales fármacos son nicotina, testosterona y otras hormonas masculinas y precursores de hormonas masculinas, estrógeno y otras hormonas femeninas y precursores de hormonas, hormonas de crecimiento, insulina, cafeína, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides y sustitutos de la hormona tiroidea.

El proceso general, como se ejemplifica típicamente en el Ejemplo 1 puede aplicarse a fin de producir la composición de la presente invención.

El vehículo farmacéutico de acuerdo con la presente invención también puede utilizarse para preparar cosméticos para propósitos de embellecimiento agregando agentes para el cuidado de la piel y perfumes.

Ejemplos

5

La invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos. Esta invención no se limita a estos ejemplos y experimentos. Muchas variaciones se sugerirán por sí mismas y se encuentran dentro del alcance completo propuesto de las reivindicaciones anexas.

10 Ejemplo 1 - Procedimiento General para Preparar la Composición Espumable

Fase acuosa: El agente hidrogelificante y el agente tensoactivo se disuelven en agua, con agitación. La solución se calienta a 50-70 °C. Se agregan con agitación los ingredientes activos cosméticos o farmacéuticos solubles en agua y los ingredientes solubles en agua opcionales a la mezcla de Fase Acuosa.

15

Fase hidrofóbica: El solvente hidrofóbico se calienta a la misma temperatura. El agente adyuvante de espuma se añade al solvente hidrofóbico precalentado. Los ingredientes activos cosméticos o farmacéuticos\* solubles en aceite y los ingredientes de la formulación solubles en aceite opcionales se añaden a la mezcla de Fase Hidrofóbica.

20

La fase hidrofóbica caliente se vierte gradualmente con agitación en la fase acuosa caliente seguido por la homogenización de Ultraturax. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. En el caso de los ingredientes activos termolábiles, el ingrediente activo se añade a la mezcla con agitación después de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla, a temperatura ambiente, se añade a un recipiente de aerosol, el recipiente se sella y se añade la cantidad apropiada del propulsor (5-25 peso% de la masa de la composición) bajo presión en el recipiente.

25

Ejemplo 2 - Composición de Vehículo en Espuma a Base de Aceite Vegetal

|    | Ingrediente                                     | Versión No.1           | Versión No.2 | Versión No.3 |       |
|----|---|------------------------|--------------|--------------|-------|
|    |   | % (p/p)                |              |              |       |
| 5  | <b>Solvente hidrofóbico</b>                     | Aceite de soya         | 40           | 30.5         | 20    |
| 10 | <b>Agua</b>                                     | Agua                   | 48.5         | 32.5         | 61    |
|    | <b>Agente adyuvante de espuma</b>               | Alcohol estearílico    | 0.8          | 1.05         | 0.73  |
| 15 | <b>Agente tensoactivo</b>                       | Ester de sacarosa SP70 | 0.64         | 0.45         | 0.8   |
| 20 | <b>Agente hidrogelificante</b>                  | Goma xantana           | 0.16         | 0.11         | 0.1   |
|    |   | Metocel ELV15          | 0.32         | 0.22         | 0.28  |
| 25 | <b>Otros ingredientes</b>                       | Antioxidante           | 0.02         | 0.02         | 0.02  |
|    |   | Conservadores          | 0.3          | 0.3          | 0.3   |
|    |   | Fragancia              | 0.2          | 0.2          | 0.2   |
| 30 | <b>Gravedad específica de la espuma (gr/ml)</b> |                        | 0.10         | 0.15         | 0.065 |

35 Las composiciones usan un surfactante no iónico y contienen una cantidad combinada del agente tensoactivo, adyuvante de espuma y agente hidrogelificante en el intervalo de 1.83% a 1.92% (p/p). La espuma de este ejemplo es útil como un vehículo de los ingredientes activos farmacéuticos y/o cosméticos, como se ejemplifica abajo. También puede utilizarse como un producto de protección. Adicionalmente, también se utiliza como espuma lubricante, para varios propósitos.

40 Ejemplo 3 - Composición de Vehículo en Espuma a Base de Aceite de Silicona

5

10

15

20

25

30

35

|   | Ingrediente específico | Versión No.1 | Versión No.2 |
|---|------------------------|--------------|--------------|
|   |                        | % (P/P)      |              |
| <b>Solvente hidrofóbico</b>                     | Dimeticona 350*        | 25           | 10           |
| <b>Agua</b>                                     | Agua                   | 72           | 87           |
| <b>Agente adyuvante de espuma</b>               | Alcohol estearílico    | 0.2          | 0.2          |
| <b>Agente tensoactivo</b>                       | Éster de sacarosa SP70 | 0.8          |              |
|   | Myrj 49P               | -            | 08           |
| <b>Agente hidrogelificante</b>                  | Goma xantana           | 02           | 02           |
|   | Metocel ELV15          | 04           | 04           |
| <b>Otros ingredientes</b>                       | Antioxidante           | 002          | 002          |
|   | Conservadores          | 1            | 1            |
|   | Fragancia              | 02           | 02           |
|   |                        |              |              |
| <b>Gravedad Específica de la espuma (gr/ml)</b> |                        | 0.10         | ND           |

\* Dimetilpolisiloxano de viscosidad de 350 cps

40

Las composiciones usan solamente surfactante no iónicos y contienen una cantidad combinada del agente tensoactivo, adyuvante de espuma y agente hidrogelificante de 1.6% (p/p). La espuma de este ejemplo es útil como un vehículo de los ingredientes activos farmacéuticos y/o cosméticos, como se ejemplifica abajo. También puede utilizarse como un producto de protección. Adicionalmente, también se utiliza como espuma lubricante, para varios propósitos.

Ejemplo 6 - Composición de Vehículo en Espuma a Base de Aceite Mineral

5

10

15

20

25

|  | <b>Ingrediente</b>                              | <b>Versión No.1</b>    | <b>Versión No.2</b> | <b>Versión No.3</b> | <b>Versión No.4</b> | <b>Versión No.5</b> |      |
|--|---|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|
|  |   | %(P/P)                 |                     |                     |                     |                     |      |
|  | <b>Solvente hidrofóbico</b>                     | Aceite mineral         | 69                  | 50                  | 50                  | 25                  | 25   |
|  | <b>Agua</b>                                     | Agua                   | 28.4                | 46.7                | 46.7                | 71.88               | 71.9 |
|  | <b>Agente adyuvante de espuma</b>               | Alcohol estearílico    | 0.7                 | 1                   | 1                   | 0.5                 | 0.5  |
|  | <b>Agente tensoactivo</b>                       | Ester de sacarosa SP70 | 0.4                 | 0.64                | 0                   | 0.8                 | 0    |
|  |   | PEGS-40                | 0                   | 0                   | 0.64                | 0                   | 0    |
|  |   | Polisorbato-60         | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0.8  |
|  | <b>Agente hidro• gelificante</b>                | Goma Xantano           | 0.1                 | 0                   | 0.14                | 0.2                 | 0.2  |
|  |   | Metocel ELV15          | 0.2                 | 0.4                 | 0.32                | 0.4                 | 0.4  |
|  | <b>Otros Ingredientes</b>                       | Antioxidante           | 0.02                | 0.02                | 0.02                | 0.02                | 0.02 |
|  |   | Conservadores          | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1    |
|  |   | Fragancia              |                     |                     |                     |                     |      |
|  | <b>Gravedad Especifica de la espuma (gr/ml)</b> |                        | ND                  | ND                  | ND                  | ND                  | 0.1  |

30

Las composiciones utilizan solamente solventes no iónicos y la cantidad total del agente tensoactivo, adyuvantes de espuma y agente hidrogelificante varían de 1.4 a 2.1% (p/p). La espuma de este ejemplo es útil como un vehículo de los ingredientes aditivos farmacéuticos y/o cosméticos, como se ejemplifica en los ejemplos de abajo. También es útil como espuma lubricante para varios propósitos.

Ejemplo 7 - Composición de Vehículo en Espuma de Aceites Mezclados

|    | <b>Ingrediente</b>                | <b>Versión No.1<br/>25% de Aceite</b> | <b>Versión No.2<br/>12.5% de Aceite</b> |
|----|-----------------------------------|---------------------------------------|---|
| 5  |                                   |                                       |   |
| 10 | <b>Solvente hidrofóbico</b>       | Aceite mineral                        | 11.2%                                   |
|    |                                   | Isopropil miristato                   | 5.0%                                    |
|    |                                   | Aceite MCT                            | 7.5%                                    |
| 15 | <b>Agente adyuvante de espuma</b> | Alcohol estearílico                   | 0.5%                                    |
|    | <b>Agua</b>                       | Agua                                  | 73.0%                                   |
| 20 | <b>Agente tensoactivo</b>         | Ester de sacarosa SP70                | 0.8%                                    |
|    |                                   |                                       |   |
|    |                                   | Monoglicéido destilado                | 1.2%                                    |
|    |                                   | Lauril sulfato de sodio               | 0.1%                                    |
| 25 | <b>Agente hidrogelificante</b>    | Goma Xantana                          | 0.3%                                    |
|    |                                   | Metocel ELV15                         | 0.6%                                    |
| 30 |                                   |                                       |   |

35 Las espumas de este ejemplo tienen un surfactante no iónico a una proporción de surfactante iónico (p/p) de 20:1 y 14:1 para las versiones 1 y 2 respectivamente. Las cantidades totales del adyuvante de espuma del agente tensoactivo y el agente hidrogelificante se encuentran en el intervalo de 1.75 - 3.5% (p/p). Este es útil como un vehículo de los ingredientes activos farmacéuticos y/o cosméticos, como se ejemplifica en los ejemplos de abajo. También es útil como espuma lubricante, para varios propósitos.

40 Los siguientes ejemplos, que representan las espumas opcionales que contienen fármaco, son formulaciones prototipo las cuales no se han optimizado en su estabilidad y compatibilidad inter-componentes. Tal optimización es una necesidad usual, la cual puede hacerse utilizando medios conocidos por alguien experto en la técnica de formulaciones farmacéuticas.

45 Ejemplo 8 - Composición de Espuma Antibacteriana

50

55

60

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

| Ingrediente                      | Versión 1<br>"Mupirocina" | Versión 2<br>"Antibiótico Triple" | Versión 3<br>"Acido Fucídico" | Versión 4<br>"Metronidazol" | Versión 5<br>"Antibiótico Triple" |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Ingredientes del Vehículo</b> |                           |                                   |                               |                             |                                   |
| <b>Aceite mineral</b>            | 48.8%                     | 11.2%                             | 48.8%                         | 5.6%/                       | 5.6 %                             |
| <b>Isopropil miristato</b>       |                           | 5.0%                              |                               | 2.5%                        | 2.5%                              |
| <b>Aceite MCT</b>                |                           | 7.5%                              |                               | 3.8%                        | 3.8%                              |
| <b>Alcohol estearílico</b>       | 0.8%                      | 0.5%                              | 0.8%                          | 0.25%                       | 0.25%                             |
| <b>Agua</b>                      | 50%                       | 73.0%                             | 50%                           | 85.2%                       | 85.2%                             |
| <b>Ester de sacarosa SP70</b>    | 0.8%                      | 0.8%                              | -                             |                             | 0.8%                              |
| <b>Myrj 40</b>                   | -                         |                                   | 0.8%                          | -                           | -                                 |
| <b>Monoglicérido destilado</b>   |                           | 1.2%                              |                               | 0.6%                        | 0.6%                              |
| <b>Tween 60</b>                  |                           |                                   |                               | 0.8%                        |                                   |
| <b>Lauril sulfato de Sodio</b>   | 0.05%                     | 0.1%                              | 0.1%                          |                             |                                   |
| <b>Goma Xantano</b>              | 0.2%                      | 0.3%                              | 0.2%                          | 0.3%                        | 0.3%                              |
| <b>Metocel ELV15</b>             | 0.2%                      | 0.6%                              | 0.2%                          | 0.6%                        | 0.6%                              |
| <b>Ingredientes Activos</b>      |                           |                                   |                               |                             |                                   |
| <b>Mupirocina</b>                | 2%                        |                                   |                               |                             |                                   |
| <b>Sulfato de Polimixina B</b>   |                           | 10,000 Unidades/gr                |                               |                             | 10,000 Unidades/gr                |
| <b>Zinc de Bacitracina</b>       |                           | 500 Unidades/gr                   |                               |                             | 500 Unidades/gr                   |
| <b>Sulfato de Neomicina*</b>     |                           | 0.05%                             |                               |                             | 0.05%                             |
| <b>Pramoxina HCl</b>             |                           | 1%                                |                               |                             | 1%                                |
| <b>Acido fucídico</b>            |                           |                                   | 2%                            |                             |                                   |
| <b>Metronidazol</b>              |                           |                                   |                               | 1%                          |                                   |

Las espumas de este ejemplo contienen 100% de surfactante no iónico o tienen un surfactante no iónico a una proporción de surfactante iónico en el intervalo de 20:1 a 8:1. Las cantidades totales del agente tensoactivo, el adyuvante de espuma y el agente hidrogelificante están en el intervalo de 2.05-3.5% (p/p). Este es útil para el tratamiento de infección bacteriana en la piel (general), celulitis, heridas abiertas, abscesos cutáneos, furúnculos, picaduras de insecto, impétigo, acné, acné rosácea y vaginitis por trichomonas.

En ciertas modalidades, la espuma de este ejemplo es útil para la prevención, descontaminación y/o neutralización de la infestación bacteriana peligrosa (tales como organismos de guerra).

Ejemplo 9 - Composición de Espuma Antifúngica

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

| Ingrediente                      | Versión 1<br>"Terbinafina" | Versión 2<br>"Clotrimazol" | Versión 3<br>"Nistatina" | Versión 4<br>"Nistatina" |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Ingredientes del Vehículo</b> |                            |                            |                          |                          |
| <b>Aceite mineral</b>            | 48.8%                      | 11.2%                      | 48.8%                    | 5.6%                     |
| <b>Isopropil miristato</b>       |                            | 5.0%                       |                          | 2.5%                     |
| <b>Aceite MCT</b>                |                            | 7.5%                       |                          | 3.8%                     |
| <b>Alcohol estearílico</b>       | 0.8%                       | 0.5%                       | 0.8%                     | 0.25%                    |
| <b>Agua</b>                      | 50%                        | 73.0%                      | 50%                      | 85.2%                    |
| <b>Ester de sacarosa SP70</b>    | 0.8%                       | 0.8%                       | -                        | 0.8%                     |
| <b>Myrj 40</b>                   |                            |                            | 0.8%                     | -                        |
| <b>Tween 80</b>                  |                            |                            |                          | 0.8%                     |
| <b>Monoglicérido destilado</b>   |                            | 1.2%                       |                          | 0.6%                     |
| <b>Lauril sulfato de sodio</b>   | 0.05%                      | 0.1%                       | 0.1%                     |                          |
| <b>Goma Xantano</b>              | 0.2%                       | 0.3%                       | 0.2%                     | 0.3%                     |
| <b>Metocel ELV15</b>             | 0.2%                       | 0.6%                       | 0.2%                     | 0.6%                     |
| <b>Ingredientes Activos</b>      |                            |                            |                          |                          |
| <b>Terbinafina</b>               | 1%                         |                            |                          |                          |
| <b>clotrimazol</b>               |                            | 2%                         |                          |                          |
| <b>Nistatina</b>                 |                            |                            | 100,000<br>Unidades/gr   | 100,000<br>Unidades/gr   |

Las espumas de este ejemplo tienen 100% de surfactante no iónico o tienen un surfactante no iónico en una proporción de surfactante iónico en el intervalo de 20:1 a 8:1. El total del agente tensoactivo, el adyuvante de espuma y el agente hidrogelificante están en el intervalo de 2.05 a 3.5% (p/p). Este es útil para el tratamiento de infecciones por dermatofitos, Tinea corporis, Tinea pedis, Tinea rubrum, Tinea unguium, Tinea unguium, Tinea barbae e infecciones por levaduras tales como Candidiasis, Tinea versicolor y candidiasis vaginal.

Ejemplo 10 - Composición de Espuma Corticosteroide

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

|                                     | <b>Versión 1<br/>"Hidrocortisona"</b> | <b>Versión 2<br/>"Betametasona"</b> | <b>Versión 3<br/>"Dexametasona"</b> |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Ingredientes del Vehículo</b>    |                                       |                                     |                                     |
| <b>Aceite Mineral</b>               | 48.8%                                 | 11.2%                               | 5.6%                                |
| <b>Isopropil miristato</b>          |                                       | 5.0%                                | 2.5%                                |
| <b>Aceite MCT</b>                   |                                       | 7.5%                                | 3.8%                                |
| <b>Alcohol estearílico</b>          | 0.8%                                  | 0.5%                                | 0.25%                               |
| <b>Agua</b>                         | 50%                                   | 7.3%                                | 85.2%                               |
| <b>Ester de sacarosa SP70</b>       | 0.8%                                  | 0.4%                                | 0.8%                                |
| <b>Tween 80</b>                     |                                       | 0.4%                                |                                     |
| <b>Monoglicérido destilado</b>      |                                       | 1.2%                                | 0.6%                                |
| <b>Lauril sulfato de sodio</b>      | 0.05%                                 |                                     | 0.1%                                |
| <b>Goma Xantana</b>                 | 0.2%                                  | 0.3%                                | 0.3%                                |
| <b>Metocel ELV15</b>                | 0.2%                                  | 0.6%                                | 0.6%                                |
| <b>Ingredientes Activos</b>         |                                       |                                     |                                     |
| <b>Hidrocortisona</b>               | 1%                                    |                                     |                                     |
| <b>Dipropionato de betametasona</b> |                                       | 0.05%                               |                                     |
| <b>Acetato de dexametasona</b>      |                                       |                                     | 0.1%                                |

5

10

15

20

25

30

35

40

| <b>Ingrediente</b>                | <b>Versión 4<br/>"Triamcinolona"</b> | <b>Versión 5<br/>"Flumetasona"</b> |
|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Ingredientes del Vehículo</b>  |                                      |                                    |
| <b>Aceite Mineral</b>             | 48.8%                                | 48.8%                              |
| <b>Alcohol estearílico</b>        | 0.8%                                 | 0.8%                               |
| <b>Agua</b>                       | 50%                                  | 50%                                |
| <b>Ester de sacarosa SP70</b>     | 0.8%                                 | 0.8%                               |
| <b>Lauril sulfato de sodio</b>    | 0.05%                                | 0.05%                              |
| <b>Goma Xantana</b>               | 0.2%                                 | 0.2%                               |
| <b>Metocel ELV15</b>              | 0.2%                                 | 0.2%                               |
| <b>Ingredientes Activos</b>       |                                      |                                    |
| <b>Acetonida de Triamcinolona</b> | 0.1%                                 |                                    |
| <b>Pivalato de Flumetasona</b>    |                                      | 0.02%                              |

Las espumas de este ejemplo tienen 100% de surfactante no iónico o tienen un surfactante no iónico en una proporción de surfactante iónico en el intervalo de 20:1 a 16:1. El total del agente tensoactivo, el adyuvante de espuma y el agente hidrogelificante están en el intervalo de 2.05 a 3.5% (p/p). Las indicaciones incluyen psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, acné inflamatorio, dermatitis crónica de las manos y pies, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis estasis, liquen crónico simple, herpes gestacional y pápulas pruríticas urticarias y placas de embarazo.

Ejemplo 11 - Composición de Espuma Antiviral

5  
10  
15  
20  
25  
30

| Ingrediente                      | Versión 1<br>"Aciclovir" | Versión 2<br>"Aciclovir" | Versión 3<br>"α-Interferón" |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Ingredientes del Vehículo</b> |                          |                          |                             |
| <b>Aceite Mineral</b>            | 48.8%                    | 11.2%                    | 5.6%                        |
| <b>Isopropil miristato</b>       |                          | 5.0%                     | 2.5%                        |
| <b>Aceite MCT</b>                |                          | 7.5%                     | 3.8%                        |
| <b>Alcohol estearílico</b>       | 0.8%                     | 0.5%                     | 0.25%                       |
| <b>Agua</b>                      | 50%                      | 73%                      | 85.2%                       |
| <b>Éster de sacarosa SP70</b>    |                          | 0.8%                     | 0.8%                        |
| <b>Tween 80</b>                  | 0.8%                     |                          |                             |
| <b>Monoglicérido destilado</b>   |                          | 1.2%                     | 0.6%                        |
| <b>Lauril sulfato de sodio</b>   |                          |                          | 0.1%                        |
| <b>Goma Xantano</b>              | 0.2%                     | 0.3%                     | 0.3%                        |
| <b>Metocel ELV15</b>             | 0.2%                     | 0.6%                     | 0.6%                        |
| <b>Ingredientes Activos</b>      |                          |                          |                             |
| <b>Aciclovir</b>                 |                          |                          |                             |
| <b>α-Interferón</b>              |                          |                          | 105 UI/g                    |

35

Las espumas de este ejemplo tienen 100% de surfactantes no iónicos o tienen un surfactante no iónico en una proporción de surfactante iónico de 14:1. El total del agente tensoactivo, el adyuvante de espuma y el agente hidrogelificante está en el intervalo de 2.05 a 3.5% (p/p). Las indicaciones incluyen Herpes simplex, Herpes zoster, Herpes gestacional y úlceras genitales de Herpes simplex.

Ejemplo 12 - Composición de Espuma Repelente de insectos

40  
45  
50  
55

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Ingrediente             | %     |
| Miristato de Isopropilo | 2.0%  |
| Aceite MCT              | 2.0%  |
| Alcohol estearílico     | 1.2%  |
| Agua                    | 64.0% |
| Ester de Sacarosa SP70  | 0.8%  |
| Lauril sulfato de sodio | 0.1%  |
| Goma Xantana            | 0.3%  |
| Metocel ELV15           | 0.6%  |
| Propilenglicol          | 15%   |
| DEET                    | 15%   |

60

Ejemplo 14 - Estudio Comparativo de Tolerancia y Aceptabilidad de una Composición de Espuma Corticosteroide contra un Ungüento Convencional

Se requirió de un panel de ocho probadores para aplicar sobre un brazo aproximadamente 0.5 gr. de la preparación de espuma del ejemplo 10, Versión 2 y 0.5 gr. del ungüento de valerato de betametasona comercial, en una forma doblemente encubierta. Se les preguntó que describieran su sensación acerca de la facilidad de aplicación, facilidad de extensión, capacidad de difusión y penetrabilidad de cada uno de los productos y dieron su clasificación general para cada uno de los productos sobre una escala de 0-3 (0=deficiente; 1=escasamente aceptable; 2=aceptable y 3=excelente).

Como se muestra en la siguiente tabla, la preparación de espuma del ejemplo 10, versión 2 obtuvo mayores clasificaciones en todos los aspectos de la prueba.

| Propiedad                      | Preparación de la espuma<br>Clasificación Promedio | Ungüento de valerato<br>de betametasona comercial<br>Clasificación promedio |
|--------------------------------|--|---|
| Facilidad de aplicación        | 2.3  | 1.6   |
| Facilidad de extensión         | 2.5  | 1.9   |
| Capacidad de difusión          | 2.9  | 1.2   |
| Penetrabilidad                 | 2.0  | 1.5   |
| Ausencia de sensación pegajosa | 2.4  | 1.0   |
| Ausencia de sensación grasosa  | 2.2  | 1.0   |
| Falta de apariencia brillante  | 1.9  | 1.4   |
| Clasificación total            | 2.5  | 1.4   |

Ejemplo 15 - Estudio de Seguridad y Eficacia Humana de una Composición Corticosteroide en pacientes con psoriasis

A dos pacientes con psoriasis de media a moderada se les administró tópicamente una espuma al 0.12% de betametasona (ejemplo 10, versión 2) dos veces al día durante dos semanas. Ambos pacientes mejoraron significativamente, como se manifestó por el despeje de las placas psoriásicas, aplanamiento de las lesiones engrosadas. La Figura 1 proporciona una respuesta ilustrativa al tratamiento en los codos de uno de estos pacientes. Mientras que la betametasona se conoce por su efecto en la psoriasis, tal efecto benéfico después de 14 días de tratamiento es excepcional. El efecto acelerado se atribuyó a la conveniencia mejorada y por lo tanto a mejor cumplimiento del tratamiento.

Ejemplo 16 - Estudio de Seguridad y Eficacia Humana de una Composición Corticosteroide en pacientes con psoriasis

Cuatro pacientes con dermatitis atópica diseminada de moderada a severa se les administró tópicamente una espuma al 0.12% de betametasona (ejemplo 10, Versión 2) dos veces al día durante dos semanas. Todos los pacientes mejoraron significativamente, como se manifestó mediante el despeje completo de todas las lesiones tratadas. La Figura 2 proporciona respuestas ilustrativas al tratamiento en las diferentes áreas del cuerpo, después de 10 días de tratamiento. Mientras que la betametasona se conoce por su efecto en la dermatitis atópica, tal efecto benéfico después de 10 días de tratamiento es excepcional. Los pacientes reivindicaron que el uso de la espuma de la presente invención fue significativamente más conveniente que la crema y ungüento 10 correspondiente. Así, el efecto acelerado se atribuyó a la conveniencia mejorada y por lo tanto a un mejor cumplimiento del tratamiento.

Ejemplo 17 - Composiciones de Espuma con Urea

5

10

15

20

25

30

35

40

45

| <b>Componente</b>         | <b>%p/p</b> |           |           |           |
|---------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| Aceite mineral            | 6.00        | 6.00      | 6.00      | 6.00      |
| Isopropilmeristat         | 6.00        | 6.00      | 6.00      | 6.00      |
| Monostearato de glicerilo | 0.50        | 0.50      | 0.50      | 0.50      |
| Alcohol estearílico       | 0.20        | 0.20      | 0.20      | 1.00      |
| Urea                      | 10.00       | 10.00     | 10.00     | 10.00     |
| Goma Xantana              | 0.30        | 0.30      | 0.30      | 0.30      |
| Metocel K100M             | 0.30        | 0.30      | 0.30      | 0.30      |
| Myrij 52                  |             |           |           | 3.00      |
| TWEEN 80                  |             |           |           | 1.00      |
| Myrj 49p                  |             |           | 3.00      |           |
| TWEEN 60                  | 1.00        | 1.00      | 1.00      |           |
| Cocamidopropilbetaina     | 0.50        | 0.50      |           |           |
| Fenonip                   | 0.30        | 0.30      | 0.30      | 0.30      |
| Agua                      | hasta 100   | hasta 100 | hasta 100 | hasta 100 |
|                           |             |           |           |           |
| Butano/propano            | 8.00        | 8.00      | 18.00     | 18.00     |
|                           |             |           |           |           |
| Calidad de la espuma      | E           | E         | E         | E         |
| Densidad                  | n/a         | 0.023     | n/a       | 0.024     |

Ejemplo 18 - Composiciones con varios mejoradores de penetración

50

55

60

ES 2 532 906 T3

|    |                            |              |              |             |             |              |
|----|----------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
|    | <b>Componente</b>          | <b>% p/p</b> |              |             |             |              |
|    | Aceite natural             | 6.00         | 6.00         | 6.00        | 6.00        | 6.00         |
|    | Miristato de isopropilo    | 6.00         | 6.00         | 6.00        | 6.00        | 6.00         |
|    | Monoestearato de glicerilo | 0.50         | 0.50         | 0.50        | 0.50        | 0.50         |
| 5  | Alcohol estearílico        | 1.00         | 1.00         | 1.00        | 1.00        | 1.00         |
|    | Goma xantana               | 0.30         | 0.30         | 0.30        | 0.30        | 0.30         |
| 10 | Metocel K100M              | 0.30         | 0.30         | 0.30        | 0.30        | 0.30         |
|    | TWEEN 60                   | 1.00         |              |             |             |              |
|    | TWEEN 80                   |              | 1.00         | 1.00        | 1.00        | 1.00         |
| 15 | MYRJ 49p                   | 3.00         | 3.00         | 3.00        | 3.00        | 3.00         |
|    | Propilenglicol             |              | <b>5.00</b>  |             |             |              |
| 20 | Glicofurol                 |              |              | <b>1.00</b> | <b>1.00</b> |              |
|    | Urea                       |              |              |             |             | <b>10.00</b> |
|    | Cocoamidopropilbetaína     | 0.50         | 0.50         | 0.50        | 0.50        | 0.50         |
| 25 | Base de lidocaína          | 4.00         | 4.00         | 4.00        | 4.00        | 4.00         |
|    | Fenonip                    | 0.30         | 0.30         | 0.30        | 0.30        | 0.30         |
| 30 | Agua                       | hasta 100    | hasta 100    | hasta 100   | hasta 100   | hasta 100    |
|    |                            |              |              |             |             |              |
|    | Butano/propano             | 8            | 8            | 8           | 16          | 10           |
| 35 |                            |              |              |             |             |              |
|    | Calidad de la espuma       | E            | E            | E           | E           | E            |
|    | Densidad                   | 0.020        | 0.018        | 0.019       | 0.019       | 0.018        |
| 40 | <b>Componente</b>          | <b>% p/p</b> | <b>% p/p</b> |             |             |              |
|    | Miristato de isopropilo    | 30.00        | 30.00        |             |             |              |
| 45 | Monoestearato de glicerilo | 0.50         | 0.50         |             |             |              |
|    | Ácido esteárico            | 0.45         | 0.45         |             |             |              |
|    | Goma xantana               | 0.30         | 0.30         |             |             |              |
| 50 | Metocel K100M              | 0.30         | 0.30         |             |             |              |
|    | TWEEN 80                   | 1.00         | 1.00         |             |             |              |
| 55 | MYRJ 49p                   | 3.00         | 3.00         |             |             |              |

60

continuación

|    |                        |                      |                      |
|----|------------------------|----------------------|----------------------|
| 5  | Cocoamidopropilbetaína | 0.50                 | 0.50                 |
|    | Transcutol p           | 20.00                | 20.00                |
|    | Fármaco hidrofílico    | Concentración eficaz |                      |
| 10 | Fármaco hidrofólico    |                      | Concentración eficaz |
|    | Fenonip                | 0.30                 | 0.30                 |
|    | Agua                   | hasta 100            | hasta 100            |
| 15 |                        |                      |                      |
|    | Butano/propano         | 8.00                 | 8.00                 |
| 20 |                        |                      |                      |
|    | Calidad de la espuma   | E                    | E                    |
| 25 | Densidad               | 0.020                | 0.020                |

Reivindicaciones

1. Un vehículo farmacéutico o cosmético espumable libre de alcohol, que comprende:
  - 5 una composición espumable que comprende:
 

aproximadamente 2-5% en peso de la composición de un solvente hidrófobo líquido, no volátil y aproximadamente 80-98% en peso de de la composición de agua; o aproximadamente 5-10% en peso de la composición de un solvente hidrófobo líquido, no volátil y aproximadamente 75-95% en peso de la composición de agua; o aproximadamente 10-20% en peso de la composición de un solvente hidrófobo líquido, no volátil y aproximadamente 60-90% en peso de la composición de agua; o aproximadamente 20-75% en peso de la composición de un solvente hidrófobo líquido, no volátil y aproximadamente 25-75% en peso de la composición de agua;

aproximadamente 0.1 % a 5% en peso de la composición de un agente adyuvante de espuma seleccionado del grupo que consiste en alcoholes grasos, ácidos grasos, ácidos grasos sustituidos con hidroxilo, y ácidos grasos y alcoholes grasos que incluyen al menos un enlace doble en su cadena de átomos de carbono; aproximadamente 0.1 % a 5% en peso de la composición de un surfactante no iónico, o una mezcla de uno o más surfactantes no iónico y uno o más surfactantes iónicos en una relación mayor que 6:1, y aproximadamente 0.1% a 5% en peso de la composición de un agente gelificante acuoso; y un gas propulsor licuado o comprimido, a una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la composición total;

en donde, la cantidad combinada de un agente adyuvante de espuma, agente tensoactivo y agente hidrogelificante es menor que aproximadamente 8% en peso;

en donde cuando la composición se libera de un recipiente, proporciona una espuma a rompible por la fuerza de cizalla adecuada para administración tópica o por las mucosas que no se descompone fácilmente en la descarga pero que al frotar sobre la piel colapsa fácilmente.
  2. El vehículo espumable de la reivindicación 1, en donde el solvente hidrofóbico comprende aproximadamente 5-10% en peso de la composición, o aproximadamente 10-20% en peso de la composición, o aproximadamente 20-75% en peso de la composición.
  3. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde el solvente hidrofóbico comprende una mezcla de aceite mineral y un emoliente en una proporción entre 2:8 y 8:2 en base al peso.
  4. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde al menos 2% de la composición espumable es un aceite de silicona.
  5. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde el surfactante iónico es un surfactante aniónico, surfactante catiónico, surfactante anfotérico y zwitteriónico.
  6. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde el agente tensoactivo es una mezcla de un surfactante no iónico y un surfactante aniónico en una proporción de 20:1 a 1:1, o el agente tensoactivo es una mezcla de un surfactante no iónico y un surfactante aniónico en una proporción de 100:1 a 6:1.
  7. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde el agente tensoactivo tiene un valor HLB de más de 9.
  8. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde el surfactante comprende un éster de sacarosa.
  9. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde el solvente hidrofóbico se selecciona del grupo que comprende aceites vegetales, aceites marinos, aceites minerales, emolientes, aceites de silicona, aceites terapéuticos derivados de plantas y cualquier mezcla de los mismos en cualquier proporción.
  10. El vehículo espumable de cualquier reivindicación anterior, en donde la cantidad combinada del agente adyuvante espumante, agente tensoactivo y agente hidrogelificante es menor a aproximadamente 5% (p/p) de la composición espumable.
  11. Una composición farmacéutica o cosmética, que comprende:

un vehículo espumable como se reivindica en cualquier reivindicación anterior; y  
un agente activo, en donde la composición es una composición farmacéutica, el agente activo está en una cantidad terapéuticamente eficaz.

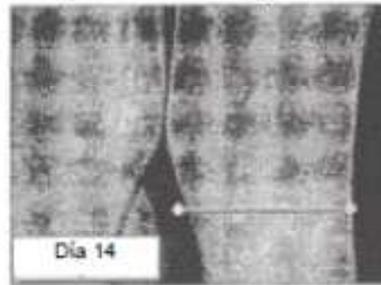
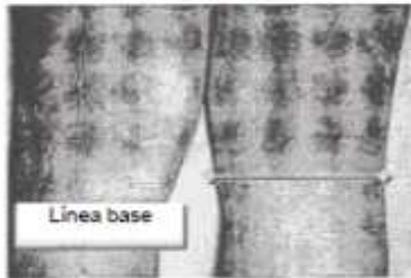
- 5 12. La composición farmacéutica o cosmética de la reivindicación 11, en donde el agente activo es un fármaco o un agente cosméticamente efectivo.
- 10 13. La composición farmacéutica o cosmética de la reivindicación 11 o 12, que comprende además excipientes seleccionados del grupo que consiste en agentes antioxidantes, humectantes, saborizantes, colorantes y odorantes.
- 15 14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende además una concentración eficaz de un mejorador de penetración.
- 20 15. La composición farmacéutica o cosmética de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 en donde el agente activo se selecciona para el tratamiento de una enfermedad, la etiología de la misma es bacteriana, fúngica, viral, parasítica, inflamatoria, autoinmune, alérgica, hormonal, maligna y combinaciones de estos; en donde el agente activo se selecciona para el tratamiento de una afección superficial; en donde el agente activo se selecciona para el tratamiento de un trastorno de la piel, membrana de la mucosa, vagina o recto; en donde el agente activo se selecciona para el tratamiento de un trastorno, seleccionado del grupo de dermatosis, dermatitis, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones parasíticas, infecciones virales, trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, acné, rosácea, enfermedades papulodescamativas, tumores benignos, tumores malignos, reacciones a la luz solar, enfermedades ampollas, trastornos de pigmentación, trastornos de cornificación, úlceras de decúbito, trastornos de la sudoración, reacciones inflamatorias, xerosis, ictiosis, alergia, quemadura, herida, trastornos de cortaduras y no dermatológicos, que responden a la entrega transdérmica de dicho agente activo; en donde el agente activo se selecciona para el tratamiento de heridas, quemaduras, cortadas y úlceras; en donde el agente activo es antibacterianos, antifúngicos o antivirales; en donde el agente activo es un insecticida o un repelente de insectos; en donde el agente activo es un agente antiinflamatorio o antialérgico; en donde el agente activo es un agente anticancerígeno, un agente de terapia fotodinámica, un anestésico local, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID); o destinado a la administración transdérmica; en donde el agente activo es un retinoide, un agente anti-arrugas, o un agente de blanqueado de la piel; en donde dicho agente activo se selecciona del grupo que comprende aminoácidos que contienen azufre, tioles, alfa hidroxí ácidos, ácido láctico y sus derivados y sales, ácido glicólico y sus derivados y sales, beta-hidroxí ácidos, ácido salicílico y sales y derivados de ácido salicílico, ácido fítico, ácido lipoico, ácido lisofosfatídico, agentes exfoliantes de la piel, fenol, resorcinol, compuestos de vitamina B3, niacinamida, ácido nicotínico y las sales y ésteres de ácido nicotínico, nicotinato de tocoferilo, aminoácidos de nicotínico, ésteres de alcohol nicotínico de ácidos carboxílicos, N-óxido de ácido nicotínico y N-óxido de niacinamida, retinoides, retinol, retinal, ácido retinoico, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ascorbato de retinilo, cafeína, teofilina, pentoxifilina, dihidroxiacetona, ácido kójico, arbutina, ácido nicotínico y sus precursores, sales y derivados, arbutina, ácido ascórbico y sus sales y derivados; en donde el agente activo es un extracto de hierbas, un limpiador de radicales, un agente autobronceador, un agente activo anti-acné, un agente formador de la figura, un agente que influencia el crecimiento del cabello, un agente que estimula el crecimiento del cabello, un agente que inhibe el crecimiento del cabello, un agente protector solar, un agente protector solar inorgánico, una combinación de un agente blanqueador de la piel y un agente protector solar, o una combinación de un agente blanqueador de la piel y un agente protector solar inorgánico.
- 45 16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, que comprende además un agente descontaminante seleccionado del grupo que comprende un agente oxidante, yodo y compuestos de yodo, clorhexidina, agentes blanqueadores y agentes tensoactivos.
- 50 17. La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16 para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 55 18. El uso de la composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, la etiología de la misma es bacteriana, fúngica, viral, parasítica, inflamatoria, autoinmune, alérgica, hormonal, maligna y combinaciones de estas o; para el tratamiento de dermatosis, dermatitis, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones parasíticas, infecciones virales, trastornos de folículos pilosos y glándulas sebáceas, enfermedades papulodescamativas, tumores benignos, tumores malignos, reacciones a la luz solar, enfermedades ampollas, trastornos de pigmentación, trastornos de cornificación, úlceras de decúbito, trastornos de sudoración, reacciones inflamatorias, xerosis, ictiosis, alergia, quemaduras, heridas, cortadas, y trastornos no dermatológicos, que responden al suministro transdérmico de dicho agente activo.
- 60

19. Un método de tratamiento cosmético que comprende administrar en forma tópica una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones, en donde la composición es una composición cosmética y en donde el tratamiento es un tratamiento no terapéutico.

Figura no. 2: Mejoras en el tratamiento de dermatitis atópica, usando espuma de betasona 0.12%

Paciente No. 1, Dermatitis atópica (parte posterior de la rodilla);

Betametasona 0.12%



Paciente No. 2, Dermatitis atópica (brazos); Betametasona 0.12%

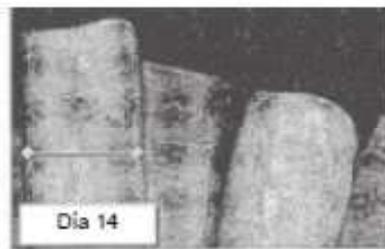
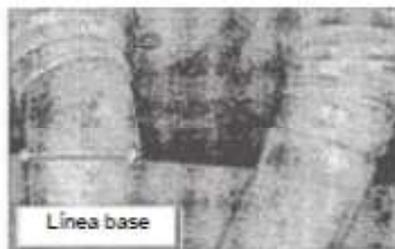


FIGURA 1

Figura no. 1: Mejoras en el tratamiento de soriasis, usando espuma de betasona 0.12%

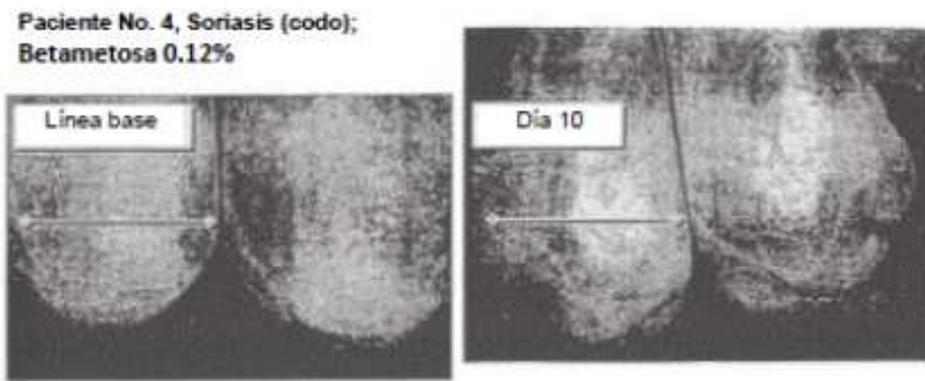


FIGURA 2