

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 488**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 8/04** (2006.01)  
**A61K 8/42** (2006.01)  
**A61K 8/365** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2004 E 11190124 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2422768**

54 Título: **Espuma farmacéutica penetrante**

30 Prioridad:

**25.08.2003 US 497648 P**

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

**21.07.2015**

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**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 541 488 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 farmacéutica penetrante

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere a un soporte de espuma farmacéutico o cosmético, esencialmente libre de alcohol que comprende agua, un solvente hidrófobo, un agente con actividad de superficie y un agente gelificante. El soporte de espuma comprende además ácido azelaico y excipientes que proporcionan propiedades terapéuticas beneficiosas.

10

## Antecedentes de la invención

Los productos de espuma se utilizan para aplicaciones tópicas de fármacos y cosméticos. Los productos en aerosol y en particular espumas son estructuras físico-químicas complicadas que no se forman bajo circunstancias arbitrarias. En particular, un equilibrio especial entre los componentes formadores de espuma es importante. Los cambios leves en la composición pueden dar lugar a un colapso de la espuma; por lo tanto, una formulación de sustancias activas por sí misma no puede ser capaz de ser formulado como una espuma sin otras disposiciones.

15

Los inventores de la presente invención han desarrollado una serie de formulaciones de espuma novedosas a base de emulsiones. Véase, por ejemplo, comúnmente asignada, solicitud copendiente WO 2004/037225.

20

La patente de EE.UU. No. 6423323 describe una crema para la piel en espuma, que contiene opcionalmente urea y ácido láctico. La formulación de crema para la piel se limita a una lista muy específica de ingredientes que no se contempla en la presente invención.

25

La patente de EE.UU. No. 4,145,411 describe composiciones de espuma de afeitado con bajos niveles de aceite mineral (0.25 - 1% en peso) y urea (0.001 - 0.006% en peso). Una espuma de afeitado es, por definición, no rompible y por lo tanto no pueden hacer posible fácilmente la administración por vía tópica de un ingrediente activo y sobre todo no es muy apropiada para la administración por vía tópica de composiciones dirigidas a la penetración de la piel.

30

La Patente de EE.UU. No. 6,410.036 provee ejemplos de mezclas eutécticas en composiciones cosméticas no espumantes, que comprenden un componente de ácido principal, tal como un ácido hidroxilado, y un componente seleccionado del grupo que consiste en un hidrato de carbono, un poliol, un aminoácido, y un ácido carboxílico.

35

El documento WO01/01949 revela composiciones de limpieza apropiadas para su uso en aplicaciones de limpieza personal, compuestas de ésteres, siliconas líquidas, y un componente dispersable en agua.

## Resumen de la invención

40

De acuerdo con la invención, se provee una emulsión espumable aceite en agua, que es estable en su estado pre-dispensado, que comprende:

(i) 4.5-55% en peso de la composición de un solvente no volátil que, de 20-30 °C, es líquido y tiene una solubilidad en agua destilada de menos de 1 g por 100 ml;

45

(ii) 0.09-5.5% en peso de la composición de agente con actividad de superficie seleccionado del grupo que consiste en polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno (POE), alquil éteres de poli (oxietileno), ésteres de sacarosa, ésteres parciales de sorbitol y anhídridos de sorbitol, mono o diglicéridos, isoceteth-20, metil cocoil taurato de sodio, metil oleil taurato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de trietanolamina y betaínas;

50

(iii) 0.09-5.5% en peso de agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarroba, alginato sódico, caseinato sódico, albúmina de huevo, agar gelatina, goma carragenina, goma xantana, extracto de semilla de membrillo, goma tragacanto, almidón, almidones modificados químicamente, éteres de celulosa, celulosa micro-cristalina, alcohol polivinílico, goma guar, goma guar de hidroxipropilo, almidón soluble, celulosas catiónicas, gomas guar catiónicas, polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de ácido polimetacrílico, polímeros de acetato de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilideno, copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo, copolímero de acrilato, polímeros de silicona, derivados de almidón acetilados, almidones modificados anfífilos, copolímeros de bloques anfífilos de óxido de etileno, óxido de propileno y/o propileno glicol; y cualquier combinación de los mismos;

60

(iv) un potenciador terapéutico seleccionado del grupo que consiste en propilen glicol, glicoles de butileno, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, oligosacáridos, dimetil isosorbida, monooleato de glicéridos etoxilados que tienen de 8 a 10 unidades de óxido de etileno, polietilen glicol 200-600, transcutil, glicofuro y ciclodextrinas;

5 (v) una concentración terapéuticamente eficaz de ácido azelaico; y

(vi) un propelente de gas licuado a una concentración de 2.7% a 19.8% en peso de la composición total;

10 en donde la emulsión contiene no más de 7.5% en peso de cualquier alcohol alifático, que tiene de uno a seis átomos de carbono en su esqueleto de carbono.

Dicha composición crea una emulsión aceite-en-agua, que es estable en su estado pre-dispensado. Tras la liberación del recipiente de aerosol, la composición forma un producto de espuma rompible, que es apropiado para la administración por vía tópica o mucosal.

15 El solvente hidrófobo se puede incluir en la composición espumable a una concentración de 5% a aproximadamente 10% (Clase A), o 10% a aproximadamente 20% (Clase B), o aproximadamente 20% a aproximadamente 50% (Clase C). La concentración de agente con actividad de superficie es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%; la concentración del agente gelificante es de 0.01% a aproximadamente 5% en peso y el propulsor de gas licuado se incluye a una  
20 concentración de aproximadamente 3% a aproximadamente 18% de la composición total. Se adicionan agua y los ingredientes opcionales para completar la masa total a 100%.

Cada una de las composiciones anteriores comprende además, opcionalmente, un adyuvante de espuma en el intervalo de concentración de 0.1% a 5%.

25 La composición espumable contiene no más del 7.5% en peso de cualquier alcohol alifático, que tiene uno a seis átomos de carbono en su esqueleto de carbono, haciéndolo no irritante y no-seco. La composición espumable como se describe en el presente documento, incluye al menos un agente activo a una concentración terapéuticamente eficaz. El soporte de espuma es apropiado para la inclusión de agentes activos tanto solubles en agua, como solubles en aceite, así como agentes activos suspendidos. Dicha composición es apropiada para el tratamiento tópico de la piel humana y animal y trastornos o enfermedades de la mucosa. Alternativamente, la composición es apropiada para el tratamiento cosmético, por ejemplo, para la limpieza, embellecimiento, promoviendo atractivo o alterando la apariencia sin afectar la estructura o función del cuerpo.

35 El soporte o la composición de espuma de acuerdo con la presente invención proveen diversas ventajas sobre las composiciones de espuma actuales.

1. La espuma es ligera y, por tanto, económica.

40 2. La espuma contiene un solvente hidrófobo, en la concentración deseable, lo que proporciona un efecto suavizante a la piel y reengrasante.

3. La espuma puede incluir agentes activos solubles en agua y solubles en aceite, y en suspensión.

45 4. La espuma se esparce fácilmente, lo que permite el tratamiento de grandes áreas como los brazos, la espalda, las piernas y el pecho.

5. Debido a las propiedades de fluidez de la espuma, la espuma se esparce de manera efectiva en los pliegues y las arrugas, proporcionando así una distribución uniforme y la absorción del agente activo, sin la necesidad de una gran fricción.

50 Tal como se usa en este documento, todos los porcentajes de los componentes son reportados como el porcentaje en peso de la composición total.

55 Tal como se usa en este documento, el término "aproximadamente" cuando se usa para referirse al % en peso en una composición, significa  $\pm 10\%$  del % en peso reportado. Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" cuando se usa para referirse a características medidas de la composición significa  $\pm 20\%$  del valor reportado.

Descripción detallada de la invención

60 Solvente hidrófobo

La composición espumable incluye un solvente hidrófobo. El solvente hidrófobo incluye un material que tiene una solubilidad en agua destilada a temperatura ambiente de menos de aproximadamente 1 g por 100 mL, o menos de aproximadamente 0.5 g por 100 mL, o menos de aproximadamente 0.1 g por 100 mL. El solvente hidrófobo es un líquido a temperatura ambiente (ambiental), por ejemplo, aproximadamente 20-30 °C.

El contenido total de solvente hidrófobo es de 4.5% a 55% (peso/peso). Sin embargo se han designado, diferentes rangos (en este documento "Clases de composición A-C"), con el fin de facilitar una selección de una clase apropiada, de acuerdo con la necesidad cosmética o farmacéutica prevista. Como regla general, las concentraciones de solvente hidrófobo 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, entregados en un vehículo oleoso y la regulación de la residencia de un ingrediente activo en la zona diana. Otra consideración se refiere a la facilidad de uso y la capacidad de tolerancia del producto, con lo cual una concentración muy alta del solvente hidrófobo (de aproximadamente 25% de la composición) dejaría una sensación aceitosa después de la aplicación, lo que es indeseable en el producto. Por lo tanto, cuando se utiliza una composición espumable, se selecciona la concentración de solvente hidrófobo en vista de la población diana tratada y las necesidades específicas de la población tratada prevista.

El solvente hidrófobo puede ser un aceite mineral. El aceite mineral (Chemical Abstracts Service Registry number 8012-95-1) es una mezcla de hidrocarburos líquidos alifáticos, naftalénicos, y aromáticos que se derivan del petróleo. Por lo general son líquidos, su viscosidad está en el intervalo de entre aproximadamente 35 CST y aproximadamente 100 CST (a 40 °C), y su punto de congelación (la temperatura más baja a la cual un aceite puede ser manejado sin que se formen cantidades excesivas de cristales de cera, impidiendo así el flujo) está por debajo de 0 °C. Por el contrario, el petrolato blanco, también denominado "vaselina", es desventajoso, debido a la naturaleza cerosa del petrolato. Se sabe que deja la sensación cerosa y pegajosa después de la aplicación y de vez en cuando manchas en la ropa. Por lo tanto, el petrolato blanco no es un solvente hidrófobo preferido de acuerdo con la presente invención.

Sin embargo, otros solventes hidrófobos incluyen, pero no se limitan a, aceites líquidos de fuentes vegetales, marinas o animales. Preferiblemente, el aceite insaturado se selecciona del grupo que consiste en un aceite de oliva, un aceite de maíz, un aceite de soja, un aceite de canola, aceite de semilla de algodón, un aceite de coco, un aceite de sésamo, un aceite de girasol, un aceite de semilla de borraja, un aceite de *syzigium aromaticum*, un aceite de cáñamo, un aceite de arenque, un aceite de hígado de bacalao, aceite de salmón, un aceite de linaza, aceite de germen de trigo, aceite de onagra y cualquier mezcla de los mismos, en cualquier proporción.

Una clase particular de aceites incluye aceites poliinsaturados, que contiene ácidos grasos omega-3 y omega-6. Ejemplos de tales ácidos grasos poliinsaturados son el ácido linoleico y linolénico, ácido gamma-linoleico (GLA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). El aceite insaturado puede contener al menos 6% de un aceite seleccionado de aceite omega-3, aceite omega-6, y mezclas de los mismos.

Otra clase de aceites es los aceites esenciales, que se consideran "aceites terapéuticos" que contienen moléculas de origen biológico activas, que, después de la aplicación tópica, ejercen un efecto terapéutico. Ejemplos de tales aceites son el aceite de rosa mosqueta, que contiene retinoides y se sabe que reduce el acné y las cicatrices post-acné, aceite de árbol de té, que posee propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales. Otros ejemplos de los aceites esenciales son la albahaca, alcanfor, el cardamomo, la zanahoria, la citronela, salvia, clavo de olor, ciprés, incienso, jengibre, pomelo, hisopo, jazmín, lavanda, limón, mandarina, mejorana, mirra, neroli, nuez moscada, petit grain, salvia, mandarina, vainilla, verbena, así como cualquier otro aceite terapéuticamente beneficioso, conocido en la técnica de los fármacos a base de hierbas.

Otra clase de solventes incluye, pero no se limita a, aceites líquidos hidrófobos derivados de plantas, que se sabe que poseen beneficios terapéuticos cuando se aplican por vía tópica.

Una clase adicional de solventes hidrófobos es conocida como el grupo de "emolientes". Sin perjuicio de la generalidad de esta definición, los ejemplos de emolientes apropiados para su uso incluyen derivados de ácido isoesteárico, palmitato de isopropilo, aceite de lanolina, dimerato de diisopropilo, aceite de soja maleado, palmitato de octilo, isoestearato de isopropilo, lactato de cetilo, ricinoleato de cetilo, acetato de tocoferilo, alcohol de lanolina acetilado, acetato de cetilo, fenil trimeticona, oleato de glicerilo, linoleato de tocoferilo, glicéridos de germen de trigo, propionato de araquidilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, ricinoleato de propilen glicol, lanolato de isopropilo, tetraestearato de pentaeritritilo, neopentilglicol dicaprilato/dicaprato, glicéridos de coco hidrogenados, isononanoato de isononilo, isotridecílico isononanoato, miristato de miristilo, citrato de triisocetilo, dodecanol de octilo, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, hidroxistearato de octilo y mezclas de los mismos. Otros ejemplos de otros emolientes apropiados también se pueden encontrar en la Cosmetic Bench Reference, pp. 1.19-1.22 (1996).

El solvente hidrófobo puede comprender una mezcla de aceite mineral y un emoliente en una proporción entre 2:8 y 8:2 en una base en peso.

5 Los aceites de silicona son conocidos por sus propiedades protectoras de la piel y se pueden usar como un solvente hidrófobo. El aceite de silicona es, o bien un aceite de silicona volátil o un aceite de silicona no volátil, en donde las siliconas solubles en agua, tales como dimeticona copoliol no están incluidas en la definición de los aceites de silicona (como solventes hidrófobos).

10 El solvente hidrófobo puede incluir al menos 2% de aceite de silicona.

Se pueden utilizar, uno o más solventes hidrófobos en cualquier combinación.

#### Agentes con actividad de superficie

15 La composición espumable incluye un agente con actividad de superficie. Los agentes con actividad de superficie (surfactantes) incluyen cualquier agente que altere las propiedades superficiales de los componentes de aceite y agua en la composición para ayudar en la formación de una emulsión. Un balance hidrófilo/lipófilo de un surfactante (HLB) describe la afinidad del emulsionante hacia el agua o aceite. La escala HLB oscila entre 1 (totalmente lipofílica) a 20 (totalmente hidrófila), donde 10 representa un balance igual de ambas características. Los emulsionantes lipofílicos tienden a formar emulsiones agua-en-aceite (W/O); los surfactantes hidrófilos tienden a formar emulsiones aceite en agua (aceite/agua). El HLB de una mezcla de dos emulsionantes iguales a la fracción en peso del emulsionante A por su valor de HLB, más la fracción en peso del emulsionante B por su valor de HLB (promedio ponderado).

25 Los surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos, zwitteriónicos, anfóteros y anfólicos, o combinaciones de los mismos se pueden utilizar como agente con actividad de superficie. El agente con actividad de superficie puede tener un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14, que es el HLB requerido (el HLB requerido para estabilizar una emulsión O/W de un aceite dado) de la mayoría aceites y solventes hidrófobos. Así, la composición puede contener un agente con actividad de superficie único que tiene un valor de HLB entre aproximadamente 9 y 14, o la composición de espuma puede contener más de un agente con actividad de superficie y el promedio ponderado de sus valores de HLB es entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14.

35 Los surfactantes incluyen polisorbatos, tales como monoestearato de polioxietileno (20) de sorbitán (Tween 60) y monooleato de sorbitán de polioxietileno (20) (Tween 80); ésteres de ácidos grasos de polioxietileno (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 del óxido de polietileno, cetil éter de polietilén glicol, Brij 38, Brij 52, Brij 56 y Brij W1; ésteres de sacarosa, ésteres parciales de sorbitol y anhídridos de sorbitol, tales como monolaurato de sorbitán y mono-o diglicéridos de monolaurato de sorbitán, isoceteth-20, metil cocoil taurato de sodio, metil oleoil taurato de sodio, lauril sulfato de sodio, trietanolamina lauril sulfato y betaínas.

40 Los surfactantes no iónicos incluyen mono-, di- y tri-ésteres de sacarosa con ácidos grasos alimenticios (ésteres de sacarosa), preparados a partir de sacarosa y ésteres metílicos y etílicos de los ácidos grasos alimenticios o por extracción a partir de sacroglucósidos. Ejemplos adicionales son los ésteres de sacarosa con un contenido alto de monoéster, que tienen valores de HLB más altos.

45 Se puede utilizar, una combinación de un surfactante no iónico y un surfactante iónico (tal como lauril sulfato de sodio). En un ejemplo, un surfactante no iónico y un surfactante iónico están presentes en el soporte o la composición de espuma en una proporción entre 1:1 y 20:1, o entre 4:1 y 10:1.

50 A diferencia de las composiciones espumables de la técnica anterior, se emplean pequeñas cantidades totales de surfactante para obtener una espuma estable. Sorprendentemente, se requieren niveles más bajos de surfactantes para obtener una composición espumable estable, que se prefiere con el fin de reducir la irritación de la piel. El nivel de surfactante total está en el intervalo de aproximadamente 0.1% a 5% en peso de la composición espumable, y puede ser inferior a 2% en peso o incluso menos de 1% en peso. La relación entre el agente con actividad de superficie y el solvente hidrófobo puede ser entre 1:8 y 1:16 o entre 1:16 y 1:32.

#### 55 Adyuvantes de espuma

60 En la composición de espuma, opcionalmente se pueden incluir adyuvantes de espuma e incluyen alcoholes grasos que tienen 15 o más carbonos en su cadena de carbono, tales como alcohol cetílico y alcohol estearílico (o mezclas de los mismos). Otros ejemplos de alcoholes grasos son el alcohol araquidilo (C20), alcohol behenílico (C22), 1-triacontanol (C30),

así como alcoholes con cadenas de carbono más largas (hasta C50). La concentración del alcohol graso, necesaria para soportar el sistema de espuma se relaciona inversamente con la longitud de sus cadenas de carbono. Los alcoholes grasos derivados de cera de abeja, incluyendo una mezcla de alcoholes, una mayoría de la cual tiene al menos 20 átomos de carbono en su cadena de carbono, son especialmente apropiadas como adyuvantes de espuma.

Otra clase de adyuvantes de espuma incluye ácidos grasos que tienen 16 o más átomos de carbono en su cadena de carbono, tales como el ácido hexadecanoico (C16), ácido esteárico (C18), ácido araquídico (C20), ácido behénico (C22), ácido octacosanoico (C28), así como ácidos grasos con cadenas más largas de carbono (hasta C50), o mezclas de los mismos.

Opcionalmente, la cadena de átomos de carbono del alcohol graso o del ácido graso puede tener al menos un doble enlace. Una clase adicional de adyuvante de espuma incluye una cadena larga de alcohol graso o ácido graso, en donde la cadena de átomos de carbono es ramificada. En una clase adicional de adyuvantes de espuma, la cadena de carbonos del ácido graso está sustituida con un grupo hidroxilo, tal como ácido 12-hidroxi esteárico.

El adyuvante de espuma puede incluir una mezcla de alcoholes grasos, ácidos grasos y ácidos grasos hidroxilados y derivados de los mismos en cualquier proporción, siempre que la cantidad total sea de 0.1% a 5% (peso/peso) de la masa de soporte. La cantidad total puede ser 0.4% - 2.5% (peso/peso) de la masa de soporte.

Se ha reportado que los alcoholes grasos saturados y mono insaturados de cadena larga, por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol ericílico, alcohol araquidilo y docosanol poseen propiedades antivirales, anti infecciosas, anti-proliferativas y anti-inflamatorias Patente de EE.UU. No. 4,874,794). Los alcoholes grasos de cadena más larga, por ejemplo, tetracosanol, hexacosanol, heptacosanol, octacosanol, triacontanol, etc., también son conocidos por sus propiedades modificadoras del metabolismo y propiedades energizantes de tejidos. También se ha reportado que los ácidos grasos de cadena larga poseen características anti-infecciosas. Por lo tanto, la composición farmacéutica o cosmética que contiene adyuvante de espuma terapéutico proporciona un beneficio terapéutico adicional en comparación con los vehículos utilizados en la actualidad, que son inertes y no activos.

#### Agentes gelificantes

Los agentes gelificantes incluyen materiales poliméricos de origen natural tales como, goma de algarroba, alginato sódico, caseinato sódico, albúmina de huevo, agar gelatina, goma carragenina, goma xantana, extracto de semilla de membrillo, goma tragacanto, almidón, almidones modificados químicamente y similares, materiales poliméricos semisintéticos tales como éteres de celulosa (por ejemplo, hidroxietil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), celulosa micro-cristalina y composiciones (tipos Avicel) fabricadas por FMC, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma guar, hidroxipropil goma guar, almidón soluble, celulosas catiónicas, gomas guar catiónicas y similares y materiales poliméricos sintéticos tales como polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de ácido polimetacrílico, polímeros de acetato de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilideno y similares. Opcionalmente, se contemplan mezclas de los compuestos anteriores.

En el presente documento son útiles los agentes gelificantes tales como los copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo y los polímeros de carboxivinilo comercializados, por ejemplo, por la B.F. Goodrich Company, bajo la marca comercial de resinas Carbopol Registered TM. Estas resinas consisten esencialmente de un polímero reticulado polialquénil poliéter coloidalmente 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 Pemulen TR1 y TR2, 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 polialiléter de sacarosa que tiene un promedio de aproximadamente 5.8 grupos alilo por cada molécula de sacarosa.

El agente gelificante se puede seleccionar de la clase de copolímeros anfifílicos. Los copolímeros anfifílicos incluyen polímeros que tienen grupos hidrófobos y grupos o regiones hidrófilas. Estos materiales se denominan alternativamente como "surfactantes poliméricos", porque las regiones hidrófilas e hidrófobas de los polímeros sirven para interactuar con y estabilizar los componentes hidrófilos y lipófilos, respectivamente, de una composición. El copolímero puede ser un copolímero aleatorio, un copolímero de bloque de un copolímero de injerto o peine. Ejemplos de los copolímeros anfifílicos incluyen copolímeros di-, tri- o multi-bloque o copolímero de injerto de un polímero biodegradable.

El copolímero anfifílico puede ser un copolímero de acrilato, en el cual las fracciones hidrófobas están químicamente relacionadas con un polímero hidrófilo o las fracciones hidrófilas están unidas a polímeros hidrófobos para producir un agente estabilizante de la superficie y tensoactivo anfifílico. A modo de ejemplo, los copolímeros anfifílicos apropiados incluyen copolímeros reticulados de ácido acrílico y un comonomero hidrófobo, tal como Pemulen TR-1 y Pemulen TR-2,

ETD 2020 y Carbopol 1382 (todos, polímero reticulado acrilatos/acrilato de alquilo C10-30), Natrosol CS Plus 330 y 430 y Polysurf 67 (todo, cetil hidroxietil celulosa), Aculyln 22 (copolímero de acrilatos/steareth-20 metacrilato), Aculyln 25 (copolímero de acrilatos/laureth-25 metacrilato), Aculyln 28 (copolímero de acrilatos/beheneh-25 metacrilato), Aculyln 46 (copolímero de PEG-150/alcohol estearílico/SMDI), Stabylen 30 (acrilatos/isodecanoato de vinilo), Structura 2001 (copolímero de acrilatos/steareth-20 itaconato), Structura 3001 (copolímero acrilatos/ceteth-20 itaconato) y Structura Plus (copolímero de acrilatos/aminoacrilatos/alquilo C10-30 PEG 20 itaconato), donde PEG es polietilen glicol, PPG es el glicol de polipropileno.

Otros copolímeros anfífilos incluyen polímeros de silicona tales como polioles anfífilos de silicona o copoliol, por ejemplo cetil dimeticona copoliol y dimeticona copoliol PPG-3 oleil éter, derivados de almidón acetilados, almidones modificados anfífilos, y copolímeros de bloques anfífilos de óxido de etileno, óxido de propileno y/o propilen glicol (también conocido como "poloxámero").

Se pueden utilizar, uno o más agentes gelificantes en cualquier combinación.

El agente gelificante está presente en la composición de espuma en una cantidad de aproximadamente 0.1% a 5.0%. El agente gelificante incluido en la composición espumable puede ser menor que 1% de la composición espumable.

#### Componente Activo

Un potenciador terapéutico se incluye en la composición de espuma como un componente activo. En el contexto de la presente invención, un potenciador terapéutico es un material que facilita una mayor entrega de un agente activo en un sitio diana del tratamiento, permitiendo así un efecto terapéutico mejorado. Los potenciadores terapéuticos apropiados son propilen glicol, glicoles de butileno, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, oligosacáridos, dimetil isosorbida, monooleato de glicéridos etoxilados (con 8 a 10 unidades de óxido de etileno), polietilen glicol 200-600, transcutil (dietilenglicol monoetil éter) y glicofuroil (alcohol tetrahidrofurfurílico PEG éter). El potenciador terapéutico puede comprender además al menos ciclodextrinas como compuestos relacionados. Las ciclodextrinas son oligomaltosas cíclicas estructuralmente relacionadas, que forman un nuevo grupo de excipientes farmacéuticos. Estas son moléculas en forma de toro con una superficie exterior hidrófila y una cavidad central lipófila. Las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión solubles en agua con una amplia variedad de fármacos lipófilos insolubles en agua mediante la adopción de una molécula de fármaco completa, o alguna parte de ella, en la cavidad. Las moléculas de ciclodextrina son relativamente grandes (peso molecular que varía de casi 1000 a más de 1500), con una superficie exterior hidratada, y en condiciones normales, las moléculas de ciclodextrina sólo permearán la barrera de la piel con considerable dificultad. En general se cree que las moléculas de ciclodextrina actúan como verdaderos portadores manteniendo moléculas de fármacos lipófilos en solución y entregarlos a la superficie de la piel donde se separan de la cavidad de la ciclodextrina en la piel.

El potenciador terapéutico puede estar contenido en la composición espumable en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 30% de la composición total. Las composiciones pueden contener de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% y de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, dependiendo de su uso designado.

#### Agentes Activos

La composición de espuma es útil y ventajosa para el tratamiento de trastornos de la piel y para el cuidado de la piel y una forma de espuma para untar, puede sustituir a cremas dermatológicas y cosméticas, lociones, geles, etc. disponibles en la actualidad. La composición de espuma incluye un agente activo dirigido al tratamiento de un trastorno médico o un trastorno cosmético. El agente activo puede ser categorizado por el beneficio que proporciona o por su modo de acción postulado. Los agentes activos pueden en algunos casos proporcionar más de un beneficio u operar a través de más de un modo de acción. Por lo tanto, las clasificaciones se hacen en aras de la conveniencia y no están destinados a limitar el activo a la aplicación o aplicaciones particulares enumeradas. Además, las composiciones de espuma, con o sin otros ingredientes activos, son apropiadas para la aplicación en forma de preparaciones "cosmecéuticas".

#### Agentes antibacterianos

Una clase de fármacos incluye agentes antibacterianos. El término "antibacteriano" como se usa en el presente documento deberá incluir, pero no se limita a, cualquier sustancia que es destructiva o inhibe el crecimiento de bacterias o cualquier sustancia que tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de o de destruir bacterias y otros microorganismos, y se utilizan en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Es bien conocido que las infecciones bacterianas están involucradas en una variedad de trastornos superficiales de la piel, ojos, membranas mucosas, cavidad oral, la vagina y el recto. El fármaco antibacteriano puede ser activo frente a bacterias gram positivas y gram-negativas, protozoos, bacterias aerobias y las anaerobias.

5 Aparte del ácido azelaico, un fármaco antibacteriano se puede seleccionar del grupo que consiste de cloranfenicol, tetraciclinas, penicilinas sintéticas y semi-sintéticas, beta-lactamas, quinolonas, fluoroquinolonas, antibióticos macrólidos, metronidazol y derivados y análogos del metronidazol, ácidos dicarboxílicos, salicilatos, péptidos antibióticos, ciclosporinas y cualquier combinación de los mismos a una concentración terapéuticamente eficaz. Otro grupo de agentes antibacterianos no es específico e incluye oxidantes fuertes y compuestos liberadores de radicales libres, tales como peróxido de hidrógeno, agentes blanqueadores (por ejemplo, sodio, calcio o hipoclorito de magnesio y similares) de yodo, clorhexidina y peróxido de benzoilo.

10 Las composiciones espumables son especialmente útiles y beneficiosas en la prevención y tratamiento de infecciones secundarias, que acompañan daños en la estructura de la piel, tal como en cortes, heridas, quemaduras y úlceras. En todos estos casos, la presente formulación es fácil de usar, estando en el estado de espuma cuando se aplica y se convierte en líquido tras frotar sobre la piel.

15 A pesar de ser útil en la prevención y tratamiento de infecciones, la espuma antibacteriana y también es aplicable a las zonas desinfectadas, afectadas con organismos de ofensiva bacteriana, tales como ántrax y viruela.

#### Agentes anti-hongos

20 La infección por hongos superficial de la piel es una de las enfermedades más comunes de la piel, que se observa en la práctica general. La dermatofitosis es probablemente la infección fúngica superficial más común de la piel. La dermatofitosis es causada por un grupo de hongos capaces de metabolizar la queratina de la epidermis humana, las uñas o el pelo. Hay tres géneros de dermatofitos que causan dermatofitosis, es decir, *microsporum*, *trichophyton* y *epidermophyton*.

25 La candidiasis es una infección causada por los hongos con forma de levadura, *cándida albicans* u ocasionalmente otras especies de *cándida*. Los síndromes clínicos de candidiasis incluyen: (a) la candidiasis oral (aftas orales); (b) candidiasis de la piel y membrana mucosa genital; (c) paroniquia por *cándida*, que inflige la uña; y (d) *cándida* genital y vaginal, que inflige los genitales y la vagina.

30 La composición farmacéutica puede incluir un fármaco antifúngico que es eficaz contra dermatofitos y *cándida*. El fármaco antifúngico se selecciona del grupo que consiste en azoles, diazoles, triazoles, miconazol, fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, griseofulvina itraconazol, ciclopirox, amorolfina, terbinafina, Anfotericina B, yoduro de potasio, flucitosina (5FC) y cualquier combinación de los mismos en una concentración de cantidad terapéuticamente eficaz.

#### 35 Agentes anti-virales

Cualquiera de los fármacos antivirales conocidos, en una concentración terapéuticamente eficaz, se pueden incorporar en la composición de espuma. Las composiciones de ejemplo son particularmente beneficiosas en el caso de infecciones virales. El herpes labial es causado por el virus herpes simple Tipo 1 y algunas veces se conoce como herpes facial. *Mollusca* son pequeños crecimientos virales que aparecen solos o en grupos en la cara, el tronco, el abdomen inferior, la pelvis, los muslos internos, o pene. La culebrilla (herpes zóster) generalmente ocurre una sola vez en la vida, aparece como una erupción (racimos de ampollas con una base roja). La culebrilla es causada por el mismo virus que es responsable de la varicela. Las verrugas son un tumor cutáneo benigno común, causadas por una infección viral.

#### 45 Agentes anti-inflamatorios y antialérgicos

Ejemplos de agentes anti-inflamatorios o antialérgicos incluyen corticosteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), anti-histaminas, inmunomoduladores, inmunosupresores y cualquier combinación de los mismos a una concentración terapéuticamente eficaz.

50 Un corticosteroide se puede seleccionar del grupo que consiste de propionato de clobetasol, propionato de halobetasol, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, acetónido de fluocinolona, halcinonida, valerato de betametasona, acetónido de fluocinolona, valerato de hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, hidrocortisona y cualquier combinación de éstos, en una concentración terapéuticamente efectiva. Dado que los corticosteroides por lo general son hidrófobos, los soportes de espuma apropiados incluyen niveles altos de un solvente hidrófobo. El solvente hidrófobo facilita la distribución tópica y mejora la tasa de penetración de cualquiera de los fármacos corticosteroides.

60 La composición puede incluir agentes activos para el tratamiento de la psoriasis. Los ungüentos de corticosteroides, preparaciones grasas que contienen poco o nada de agua, se utilizan comúnmente para el tratamiento de la psoriasis. Su principal desventaja está, en una sensación pegajosa que persiste durante largos períodos, posteriores al tratamiento que

se lleva a cabo, creando de esta manera un inconveniente latente y la posible incomodidad para el receptor del tratamiento. En contraste, la composición de espuma de acuerdo con una o más realizaciones de la presente invención que contiene niveles altos de un (solvente hidrófobo) de aceite, se esparce muy fácilmente a lo largo de la zona afectada y se absorbe en la piel sin dejar ninguna sensación desagradable o de apariencia. Ejemplos de otros trastornos inflamatorios que son tratables mediante una composición espumable incluyendo un esteroide como agente activo son la dermatitis atópica, seborrea, dermatitis seborreica de la cara y el tronco, blefaritis seborreica, dermatitis de contacto, dermatitis por estasis (eczema gravitacional; eczema varicoso), dermatitis exfoliativa (eritrodermia), liquen simple crónico, la pitiriasis rosada y pénfigo.

Preparaciones antihistamínicos tópicos actualmente disponibles incluyen crema al 1% y 2% de difenhidramina (Benadryl® y Caladryl®), al 5% de doxepina (Zonalon®), maleato de pirilamina, clorfeniramina y tripelenamina, fenotiazinas, clorhidrato de prometazina (Phenergan®) y maleato de dimetindeno. Estos fármacos, así como antihistamínicos adicionales, también se pueden utilizar.

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) también son beneficiosos en el tratamiento de psoriasis y otras condiciones de inflamación de la piel y pueden ser incluidos en la composición espumable.

Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) son útiles contra alteraciones de la piel y bio-sistémicas y se pueden adicionar a la composición de espuma. La variedad de compuestos abarcados por NSAID es bien conocida para los expertos en la técnica. Agentes no esteroideos anti-inflamatorios específicos útiles en la composición incluyen, pero no se limitan a oxicanos, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam; salicilatos, tales como el ácido salicílico, salicilato de etilo, salicilato de metilo, aspirina, Disalcid, benorilato, Trilisate, safaprin, Solprin, diflunisal, y fendosal; derivados del ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco, y ketorolaco; fenamatos, tales como ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, y tolfenámico; derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, y tiaprofénico; y pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona, y trimetazona.

Los demás compuestos esteroideos y no esteroideos que tienen la capacidad de prevenir, aliviar los síntomas, tratar o curar procesos de inflamación, generalmente se pueden incluir como agentes anti-inflamatorios.

La composición farmacéutica puede incluir un agente anti-inflamatorio y/o uno antialérgico que reduce la aparición de las citoquinas pro-inflamatorias o inhibe el efecto de las citoquinas pro-inflamatorias.

Las mezclas de cualquiera de los agentes anti-inflamatorios se pueden utilizar en la composición, 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 dolor. Los NSAID tópicos, incorporados en la composición de espuma también se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos dermatológicos tales como acné, rosácea, trastornos del crecimiento del cabello, la queratosis actínica y ciertas condiciones de cáncer de piel.

#### Anestésicos locales

Las composiciones de espuma pueden incluir una cantidad efectiva de un anestésico tópico. El anestésico tópico se puede seleccionar del grupo que consiste de benzocaína, lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, ketamina, pramoxina, fenol, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y mezclas de tales agentes anestésicos. Se contempla, cualquier mezcla de agentes anestésicos sinérgicamente beneficiosos

#### Agentes queratolíticos activos

Un agente queratolítico se puede incluir como un agente activo de una composición espumable. El término "agente queratolítico activo" como se usa en el presente documento incluye un compuesto que afloja y quita el estrato córneo de la piel, o altera la estructura de las capas de queratina de la piel. Los agentes queratolíticos activos se utilizan en el tratamiento de trastornos dermatológicos que involucran la piel seca, hiperqueratinización (tales como psoriasis), picazón de la piel (tales como xerosis), el acné y la rosácea.

Los agentes queratolíticos activos apropiados incluyen fenol y compuestos fenólicos sustituidos. Tales compuestos son conocidos por disolver y aflojar la matriz intracelular del tejido hiperqueratinizado. Como tales, se utilizan en el tratamiento de trastornos dermatológicos. El dihidroxibenceno y los derivados del mismo se han reconocido como agentes queratolíticos potentes. El resorcinol (m-dihidroxibenceno) y sus derivados se utilizan en las preparaciones anti-acné. Además de que la hidroquinona (p-dihidroxibenceno) tiene propiedades anti-pigmentación, la hidroquinona también es conocida por ser queratolítica. Estos compuestos también exhiben propiedades antisépticas. Los cresoles también poseen propiedades bactericidas y queratolíticas.

La vitamina A y los derivados de la vitamina A, también denominados en este documento "retinoides", tales como el ácido retinoico, ácido isoretinoico, retinol y retinal son otra clase de agentes queratolíticos activos.

Otro grupo de agentes queratolíticos activos incluyen ácidos alfa-hidroxi, tales como ácido láctico y ácido glicólico y sus respectivas sales y derivados; y ácidos beta-hidroxi, tales como ácido salicílico (ácido o-hidroxibenzoico) y sales del ácido salicílico y derivados farmacéuticamente aceptables.

Otra clase de agentes queratolíticos activos incluye urea y derivados de urea.

#### Retinoides

Otro grupo de agentes activos incluyen retinol, retinal, ácido retinoico todo trans y derivados, isómeros y análogos de los mismos, colectivamente denominado "retinoides". Etretinato, acitretina, isotretinoína, adapaleno y tazaroteno son otros ejemplos de dichos isómeros retinoides y análogos. Composiciones espumables que contienen retinoides como fármaco activo se pueden utilizar para el tratamiento del acné, seborrea, diversas dermatosis, inflamación de la piel, las membranas mucosas, la vagina y los cánceres de recto, psoriasis, queratosis actínica y de la piel, por aplicación sobre la zona afectada.

#### Agentes insecticidas y repelentes de insectos

Los insectos tales como mosquitos, moscas picadoras, ácaros, zancudos, pulgas, niguas, punkies, moscas de arena, piojos y garrapatas pueden ser molestos y algunas veces representan un riesgo grave para la salud humana y animal. En ciertas zonas de los EE.UU., los mosquitos pueden transmitir enfermedades como la encefalitis equina y de St. Louis. Moscas picadoras pueden infligir una mordedura dolorosa que puede persistir durante días, hincharse e infectarse. Las garrapatas pueden transmitir enfermedades graves como la enfermedad de Lyme y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

Los repelentes de insectos se pueden adicionar a la composición espumable para proteger a las personas y los animales de insectos voladores o picadores, arañas, garrapatas y ácaros.

Ejemplos de repelentes de insectos incluyen, pero no se limitan a, DEET (N, N-dietil-m-toluamida), ftalato de dimetilo, butóxido de piperonilo y permetrina. Los terpenoides repelentes de insectos, han sido reportados por Hwang, et al, J. Chem. Ecol., 11, 1297 (1985); and Ruledge, J. Am. Mosquito Control Assoc. 4, 414 (1988).

Un grupo particular de repelentes de insectos incluye los compuestos terpenoides, que se describen en la Patente de EE.UU. N° 5,411,992, incluyendo:

(1) los terpenoide-alcohol o de terpeno-oles son terpenoides que tienen al menos un grupo hidroxilo. Ejemplos de terpeno-oles incluyen: compuestos  $C_{10}H_{16}O$ , alcohol perílico, carveol, mirtenol y cis-verbenol; Compuestos  $C_{10}H_{18}O$ , mirtanol, isopinocameol, dihidrocarveol, isopulegol, terpineol, terpinen-4-ol, nerol, geraniol, y linalol, y compuestos  $C_{10}H_{20}O$ , mentol, beta-citronelol, y dihidro-mircenol.

(2) los terpenoides-ésteres son terpenoides, que tienen al menos un grupo éster que es el producto del enlace del grupo hidroxilo de un terpeno-ol con un ácido carboxílico alifático que puede contener grupos funcionales tales como hidroxilo o amina en la cadena alifática. Ejemplos de ácidos carboxílicos alifáticos apropiados incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, y diversos aminoácidos. Ejemplos de terpenoides-ésteres incluyen: carvyl de acetato, carvyl de propionato, y lactato de mentilo.

(3) Los aceites esenciales que contienen terpenoides y perfumes que contienen terpenoides. Los ejemplos no limitantes de aceites esenciales que tienen un alto contenido de terpeno-oles y ésteres incluyen bergamota (62% de terpenoides); salvia (> 50% de terpenoides); Styrax (> 50% de terpenoides); hierbabuena (> 50% de terpenoides); y pino siberiano (75% de terpenoides). Los terpenos, aldehídos y cetonas varían en su utilidad, pero como un grupo general tienen potencial como repelente de insectos.

La composición espumable es particularmente apropiada para la difusión uniforme y eficaz de un agente repelente de insectos en grandes zonas de la piel de los seres humanos y animales. El solvente hidrófobo presente en la composición de espuma ayuda a retener el repelente de insectos en la superficie de la piel, durante un período prolongado de tiempo.

5

La composición espumable es apropiada para el suministro de agentes que maten los insectos (insecticidas) a una zona superficial externa afligida de seres humanos y animales. Por lo tanto, la composición farmacéutica o cosmética incluye un insecticida seleccionado del grupo que consiste en permetrina, hexaclorobenceno, carbamato, piretroides de origen natural, permetrina, aletrina, malatión, butóxido de piperonilo y cualquier combinación de los mismos a una concentración terapéuticamente eficaz. La aplicación de la composición es muy conveniente y se esparce fácilmente, incluso en áreas pilosas. El presente solvente hidrófobo en la composición de espuma ayuda a retener el insecticida en la zona tratada durante un período prolongado de tiempo. Además, la presencia de un solvente hidrófobo en la espuma facilita la eliminación mecánica de los piojos y las liendres con un peine.

10

15

#### Fármacos contra el cáncer

Los fármacos contra el cáncer también se pueden utilizar como el fármaco de elección para el tratamiento de tumores malignos de la piel tales como carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, el melanoma y el sarcoma de Kaposi, así como la condición pre-cancerosa, queratosis actínica. En ciertos casos, la citotóxica tópica y fármacos antiproliferativos se utilizan para tratar o prevenir tales cánceres, incluyendo 5-fluorouracilo, también llamada 5-FU. 5-FU, así como cualquier otro agente contra el cáncer, conocido en la técnica de la medicina del cáncer, se puede incorporar en la espuma a niveles terapéuticamente eficaces. Una familia ejemplar de fármacos contra el cáncer, apropiada para uso en la espuma de la presente formulación comprende antiestrógenos, tales como tamoxifeno.

20

25

#### Agentes de terapia fotodinámica

La composición de espuma también es útil para suministrar agentes de foto-sensibilización. Un fotosensibilizador se puede seleccionar del grupo que consiste de porfirinas, porfirinas modificadas, psoraleno, 8-metoxipsoraleno, 5-metoxipsoraleno, derivados de psoraleno, clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, naftalocianinas, feoforbidos, purpurinas, m-THPC, cloro mono-L-aspartil clorina, bacterioclorinas, ftalocianinas, derivados de benzoporfirina y precursores de fotosensibilizador, tales como ácido aminolevulínico (ALA).

30

#### Agentes activos para quemaduras, heridas, cortes y úlceras

El tratamiento de quemaduras, heridas, cortes y úlceras usando una composición espumable es particularmente ventajoso. La espuma puede incluir ambos agentes anti-infecciosos (contra bacterias, hongos y/o virus), los agentes antiinflamatorios (esteroideos y/o NSAID) y componentes para aliviar el dolor. Después de la aplicación, la espuma se esparce fácilmente, cubriendo la superficie de la zona afectada, y sin causar dolor.

35

40

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

La composición de espuma 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 una forma de espuma para untar se puede utilizar para sustituir cremas para el cuidado de la piel cosméticas, lociones, geles, etc., que actualmente se utilizan. Las composiciones de espuma cosméticas son apropiadas para la aplicación adicional como preparación "cosmecéutica" (productos cosméticos con beneficio terapéutico), para el tratamiento de trastornos de la piel "cosméticos", como el envejecimiento de la piel, arrugas, hiperpigmentación (melasma, cloasma, pecas, etc.), la piel escamosa y otras propiedades indeseables de la piel.

45

El CTFA Cosmetic Ingredient Handbook describe una amplia variedad de ingredientes farmacéuticos y cosméticos no limitativos comúnmente utilizados en la industria del cuidado de la piel, que son apropiados para su uso en las composiciones de la presente invención. Ejemplos de estas clases de ingredientes incluyen: abrasivos, absorbentes, componentes estéticos tales como fragancias, pigmentos, colorantes/pinturas, aceites esenciales, astringentes, etc. (por ejemplo, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, lactato de mentilo, hamamelis destilado), agentes anti-acné, agentes antiaglomerantes, antiespumantes, agentes antimicrobianos (por ejemplo, butilcarbamato de yodopropilo), antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes reguladores, agentes de carga, agentes quelantes, aditivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, cosmética biocidas, desnaturalizantes, astringentes de fármacos, analgésicos externos, formadores de película o materiales, por ejemplo, polímeros, para ayudar a las propiedades formadoras de película y sustantividad de la composición (por ejemplo, copolímero de eicoseno y vinil pirrolidona), agentes opacificantes, ajustadores de pH, propulsores, agentes reductores, secuestrantes, agentes de blanqueo y aclaradores de la piel (por ejemplo, hidroquinona, ácido kójico, ácido ascórbico, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil glucosamina), agentes

55

60

5 acondicionadores de la piel (por ejemplo, humectantes, incluyendo misceláneos y humectantes que facilitan la regulación de la residencia de un agente activo en la piel), agentes de curación y/o calmantes de la piel (por ejemplo, pantenol y derivados (por ejemplo, etil pantenol), aloe vera, ácido pantoténico y derivados del ácido pantoténico, alantoína, bisabolol y glicirricinato dipotásico), agentes de tratamiento de la piel, espesantes calmantes, y vitaminas y derivados de los mismos.

#### 5 Agentes activos anti-acné

10 Aparte del ácido azelaico, un agente anti-acné se puede incluir en la composición espumable. El agente anti-acné se puede seleccionar del grupo que consiste de resorcinol, azufre, ácido salicílico y salicilatos, ácidos alfa-hidroxi, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, peróxido de benzoilo, ácido retinoico, ácido isoretinoico y otros compuestos retinoides, adapaleno, el tazaroteno, derivados de ácido azelaico, agentes antibióticos, tales como la eritromicina y clindamicina, sales de zinc y complejos, y combinaciones de los mismos, en una concentración terapéuticamente eficaz.

#### 15 Agentes activos antiarrugas/agentes activos anti-atrofia y agentes para tratar la piel seca y escamosa (xerosis e ictiosis)

15 La composición espumable también puede incluir una cantidad eficaz de un activo anti-arrugas y/o al menos un activo anti-atrofia. Ejemplos de agentes activos anti-arrugas/anti-atrofia apropiados para uso en las composiciones espumables incluyen D y L aminoácidos que contienen azufre y sus derivados y sales, particularmente los derivados de N-acetilo; tioles; ácidos hidroxi (por ejemplo, ácidos alfa-hidroxi tales como ácido láctico y ácido glicólico y sus derivados y sales, o ácidos 20 betahidroxi tales como el ácido salicílico y sales del ácido salicílico y derivados), urea, ácido hialurónico, ácido fítico, ácido lipoico; ácido lisofosfatídico, agentes de exfoliación de la piel (por ejemplo, fenol, resorcinol y similares), compuestos de vitamina B3 (por ejemplo, niacinamida, ácido nicotínico y sales y ésteres del ácido nicotínico, incluyendo ésteres no vasodilatadores del ácido nicotínico (tales como nicotinato de tocoferilo), nicotinil aminoácidos, ésteres de alcohol nicotinílico de ácidos carboxílicos, N-óxido del ácido nicotínico y N-óxido de niacinamida), vitamina B5 y retinoides (por ejemplo, retinol, 25 retinal, ácido retinoico, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ascorbato de retinilo). En el caso de la piel seca y escamosa (xerosis) e ictiosis tales agentes pueden aliviar los síntomas de alivio temporal de la comezón asociada con estas condiciones.

#### 30 Antioxidantes/secuestrantes de radicales

30 Una cantidad eficaz de un antioxidante/secuestrante de radicales se pueden adicionar a las composiciones espumables, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% (peso/peso), o de aproximadamente 1% a aproximadamente 5 % (peso/peso).

35 Los antioxidantes/secuestrantes de radicales tales como ácido ascórbico (vitamina C) y sales de ácido ascórbico, ésteres de ascorbilo de ácidos grasos, derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, fosfato de ascorbilo de magnesio, ascorbil fosfato de sodio, sorbato de ascorbilo), tocoferol (vitamina E ), sorbato de tocoferol, acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos benzoicos hidroxi butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (disponible 40 comercialmente bajo el nombre comercial Trolox.®), ácido gálico y ésteres alquílicos de ácido gálico, especialmente galato de propilo, ácido úrico y sales de ácido úrico y ésteres de alquilo, ácido sórbico y sales de ácido sórbico, ácido lipoico, aminas (por ejemplo, N, N-dietilhidroxilamina, aminoguanidina), compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutatió), ácido dihidroxi fumárico y sales de ácido dihidroxi fumárico, pidolato de lisina, pilolato de arginina, ácido nordihidroguaiarético, bioflavonoides, la curcumina, lisina, metionina, prolina, superóxido dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de 45 piel/semilla de uva, melanina, y extractos de romero se pueden usar.

45 La espuma es apropiada para el suministro de antioxidantes revitalizantes y protectores de la piel/secuestrantes de radicales. 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 beneficiosos en el tratamiento de la psoriasis y otras condiciones de inflamación de la piel. Del mismo modo, los emolientes y aceites de 50 silicona ejercen efectos de retención de humedad y protectores de la piel sobre la piel. Por lo tanto, se provee una espuma protectora de la piel, en donde el solvente hidrófobo comprende en su totalidad o en parte, un solvente, seleccionado entre el grupo de emolientes, aceite de silicona y aceites, ricos en ácidos grasos insaturados, por lo tanto, proporcionando un efecto terapéutico sinérgico de los antioxidantes/agentes secuestrantes de radicales y los componentes del vehículo.

#### 55 Agentes activos autobronceadores

55 La composición de espuma es apropiada para el suministro uniforme de un agente activo de bronceado en grandes áreas de la piel. Las composiciones pueden contener de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, o incluso de aproximadamente 3% a aproximadamente 6% de dihidroxiacetona o cualquier otro 60 compuesto conocido en la técnica como un agente activo de bronceado artificial.

Agentes blanqueadores y aclaradores de la piel

5 La composición de espuma se puede formular para proporcionar una composición para el suministro uniforme de un agente aclarador de la piel. Cuando se usa, la composición contiene de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%, o de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 5% de un agente aclarador de la piel. Aparte del ácido azelaico, apropiados agentes aclaradores de la piel o de blanqueamiento incluyen los conocidos en la técnica, incluyendo la hidroquinona, retinoides, ácido kójico, arbutina, ácido nicotínico y precursores, sales y derivados del ácido nicotínico, ácido ascórbico y sales y derivados del mismo (por ejemplo, ascorbil fosfato de magnesio o ascorbil fosfato de sodio), y extractos de hierbas (por ejemplo, extracto de morera, extracto de placenta).

10 La composición de espuma puede incluir una combinación de al menos un agente blanqueador de la piel y al menos un agente activo adicional seleccionado de retinoides, agentes queratolíticos activos y agentes anti-inflamatorios.

15 La composición puede incluir una combinación de al menos un agente blanqueador de la piel y al menos un agente queratolítico activo seleccionado de un ácidos alfa-hidroxi, ácidos beta hidroxi, y retinoides.

20 La composición de espuma puede incluir una combinación de un agente blanqueador de la piel y un agente protector solar inorgánico. Cuando los agentes de protección solar inorgánicos, por ejemplo, dióxido de titanio y óxido de zinc, se frota sobre la piel, dejan una capa blanca, que proporciona un momento de efecto de blanqueamiento (aunque transitorio), que es altamente deseable por el consumidor, que desea ver un cambio instantáneo en su apariencia. El agente blanqueador, en combinación con el agente protector inorgánico en el soporte de espuma se puede distribuir fácilmente y de manera uniforme sobre la superficie de la piel, proporcionando de ese modo un efecto blanqueador incluso instantáneo, a diferencia de las cremas que son difíciles de extender uniformemente sobre áreas de la piel.

25 Agentes para trastornos del crecimiento del pelo

30 Los agentes que afectan el patrón de crecimiento del pelo, se pueden incorporar de forma apropiada en la composición de espuma. La calvicie de patrón masculino (MPB), la causa más común de calvicie, es inducida por la actividad de la hormona masculina dihidrotestosterona (DHT), que se convierte 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, tales como finasterida, espironolactona, aparte de ácido azelaico. Tales agentes, así como otros agentes conocidos en la técnica, se pueden incorporar en la composición de espuma.

35 Los ácidos grasos poliinsaturados, i.e., estos, que incluyen cualquiera de los ácidos grasos esenciales (EFA), como el ácido linoleico y el linolénico, ácido gamma-linoleico (GLA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), también se sabe que contribuyen con el crecimiento del cabello.

40 Agentes formadores de figura; Agentes para tratar la celulitis/de adelgazamiento

Los agentes formadores de figura, tal como se utilizan en el tratamiento de productos de la celulitis y adelgazantes se pueden incorporar de forma apropiada en la composición de espuma. Una lista de ejemplos no limitante de agentes activos conocidos en el tratamiento de la celulitis y en la inducción de un efecto de adelgazamiento incluyen:

45 - Extractos vegetales: extracto de fucus, rusco, cayena, diente de león, trébol rojo, ginkgo biloba, castaño de indias, hamamelis y aceite de borraja

- Aceites Omega 3 y Omega 6

50 - Ácido cafeico y sus sales y derivados de los mismos

- Agentes xantina, tales como teofilina y pentoxifilina

55 - Ácido nicotínico y las sales y derivados de los mismos

Agentes para tratar quemaduras de sol, quemadura de calor, quemadura de radiación, erupción y picor

60 Se pueden incorporar beneficiosamente en la composición de espuma, los ingredientes cosméticos y farmacéuticos que son conocidos en la técnica de la farmacología y cosmetología para tratar la dermatitis, irritaciones menores de la piel, quemaduras solares, quemaduras de calor, quemadura de radiación, e inhibir la inflamación.

Los ejemplos de tales agentes activos incluyen extracto de manzanilla (*matricaria recutita*), destilado de pepino (*cucumis sativus*), agua de lavanda (*lavandula angustifolia*), agua de rosas (*rosa damascena*), hamamelis (*hamamelis virginiana*) subió, alantoína, bisabolol, aceite de rosa mosqueta, aceite de caléndula, azuleno, mentol y alcanfor.

5

Otros agentes activos para el cuidado de la piel

Un agente activo se puede seleccionar del grupo de los aminoácidos que contienen azufre, compuestos de tiol, ácidos alfa hidroxil, ácido láctico y derivados del ácido láctico y sales, ácido glicólico, derivados de ácido glicólico y sales de ácido glicólico, ácidos betahidroxil, ácido salicílico y sales y derivados del ácido salicílico, ácido fítico, ácido lipoico, ácido lisofosfatídico, agentes de exfoliación de la piel, fenol, resorcinol, compuestos de vitamina B3, niacinamida, ácido nicotínico y las sales y sus ésteres del ácido nicotínico, nicotinato de tocoferilo, aminoácidos de nicotínico, ésteres de alcohol nicotínico de los ácidos carboxílicos, N-óxido de ácido nicotínico y N-óxido de niacinamida, retinoides, retinol, retinal, ácido retinoico, acetato de retinilo, palmitato de retinilo y ascorbato de retinilo, cafeína, teofilina, pentoxifilina, ácido kójico dihidroxiacetona, arbutina, ácido nicotínico y precursores de ácido nicotínico, sales de ácido nicotínico, derivados de ácido nicotínico, ácido ascórbico, sales de ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico

15

"Libre de alcohol"

El soporte de espuma o la composición de espuma está esencialmente libre de alcoholes alifáticos de cadena corta (i.e., alcohol metílico, etílico, isopropílico y butílico), a diferencia de la composición revelada en las Patentes de EE.UU. No. 6,126,920 y 6,358,541, que contiene un alcohol alifático, preferiblemente en cantidades de 40-90% de alcohol alifático. Para el propósito de la presente solicitud, el término "libre de alcohol" se refiere a composiciones que contienen no más de 7.5% en peso de cualquier alcohol alifático, que tiene uno a seis átomos de carbono en su esqueleto de carbono, o no más de 7.5% en peso de cualquier mezcla de tales alcoholes alifáticos.

25

Ingredientes opcionales

El soporte de espuma cosmética o farmacéutica opcionalmente incluye una variedad de ingredientes farmacéuticos o cosméticos, que se adicionan con el fin de ajustar la consistencia de la formulación, proteger los componentes de la formulación de la degradación y la oxidación y otorgar su aceptabilidad cosmética. Tal excipiente preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en: un diglicérido, un triglicérido, un agente estabilizante, un antioxidante, glicerol, un aromatizante, un colorante, un agente odorizante y cualquier otro componente de formulación conocido en la técnica de formulación de productos farmacéuticos y cosméticos. Una composición farmacéutica o cosmética fabricada usando el soporte de espuma de acuerdo con la presente invención es muy fácil de usar. Cuando se aplica sobre la superficie del cuerpo afectado de seres humanos o animales, está en un estado de espuma, lo que permite la aplicación libre sin derrames. Tras una posterior aplicación de una fuerza mecánica, por ejemplo, frotando la composición sobre la superficie del cuerpo, se esparce libremente en la superficie y se absorbe rápidamente.

30

35

40 Composición y Características Físicas de la espuma

Una composición farmacéutica o cosmética fabricada usando el soporte de espuma de acuerdo con la presente invención es muy fácil de usar. Cuando se aplica sobre la superficie del cuerpo afectada de los mamíferos, i.e., los seres humanos o animales, está en un estado de espuma, lo que permite la aplicación libre sin derrames. Tras una posterior aplicación de una fuerza mecánica, por ejemplo, frotando la composición sobre la superficie del cuerpo, se esparce libremente en la superficie y se absorbe rápidamente.

45

El soporte o la composición de espuma incluye agua, solventes hidrófobos, surfactante, agente gelificante y propulsor, creando de este modo una emulsión estable que tiene una vida útil aceptable de al menos un año, o al menos dos años a temperatura ambiente. Una de las características de un producto para uso cosmético o médico es la estabilidad a largo plazo. Los propelentes, que son una mezcla de hidrocarburos de bajo peso molecular, tienden a deteriorar la estabilidad de las emulsiones. Se ha observado, sin embargo, que las composiciones de espuma que incluyen copolímeros anfífilos como agentes gelificantes son sorprendentemente estables. Después de los estudios de estabilidad acelerada, estas demostraron una textura deseable; forman estructuras de burbuja fina que no se rompen de inmediato al entrar en contacto con una superficie, se esparcen fácilmente en la zona tratada y se absorben rápidamente.

50

55

La composición también debe ser de flujo libre, para permitir que fluya a través de la abertura del recipiente, por ejemplo, un recipiente de aerosol, y crear una espuma aceptable. Las composiciones que contienen solventes hidrófobos semi-sólidos, por ejemplo, petrolato blanco, como los principales ingredientes de la fase oleosa de la emulsión, presentan una alta viscosidad y pobre fluidez y son candidatos inapropiados para una composición espumable.

60

La calidad de la espuma se puede clasificar de la siguiente manera:

5 Grado E (excelente): muy rica y cremosa en apariencia, no muestra ninguna estructura de burbujas o muestra una estructura de burbuja muy fina (pequeña); no se vuelve rápidamente floja; cuando se unta en la piel, la espuma retiene la propiedad de cremosidad y no parece acuosa.

10 Grado G (buena): rica y cremosa en apariencia, tamaño de las burbujas muy pequeño, "floja" más rápidamente que una espuma excelente, conserva cremosidad cuando se unta en la piel, y no se vuelve acuosa.

15 Grado FG (bastante buena): una cantidad moderada de cremosidad notable, la estructura de la burbuja es notable; cuando se unta en la piel el producto se vuelve flojo rápidamente y se convierte en un producto algo más bajo en viscosidad aparente.

Grado F (justa): muy poca cremosidad notable, estructura de burbujas más grande que una espuma "bastante buena", cuando se unta en la piel se vuelve más fina en apariencia y acuosa.

20 Grado P (pobre): sin cremosidad notable, estructura de la burbuja grande, y cuando se unta en la piel se vuelve muy delgada y acuosa en apariencia.

Grado VP (muy pobre): espuma seca, grandes burbujas muy flojas, difícil de untar en la piel.

25 Las espumas administrables por vía tópica por lo general son del grado de calidad E o G, cuando se liberan desde el recipiente de aerosol. Las burbujas más pequeñas son indicativas de espuma más estable, que no se colapsa espontáneamente en el momento después de la descarga desde el recipiente. La estructura de espuma más fina se ve y se siente más suave, lo que aumenta su facilidad de uso y su atractivo.

30 Un aspecto adicional de la espuma es la capacidad de rompimiento. La espuma rompible es térmicamente estable, sin embargo, se rompe bajo el esfuerzo de cizalla. La capacidad de rompimiento del esfuerzo de cizalla de la espuma es claramente ventajosa sobre capacidad de rompimiento inducida térmicamente. Las espumas térmicamente sensibles colapsan inmediatamente después de la exposición a la temperatura de la piel y, por lo tanto, no se pueden aplicar en la mano y luego administrar en la zona afectada.

35 Otra propiedad de la espuma es la gravedad específica, como se mide después de la liberación de la lata de aerosol. Por lo general, las espumas tienen gravedad específica entre aproximadamente 0.01 g/mL y aproximadamente 0.1 g/mL.

#### Parámetros técnicos adicionales

40 La composición de la presente invención puede estar contenida en y dispensada desde un recipiente capaz de resistir la presión del gas propelente y tener una válvula/boquilla apropiada para dispensar la composición en forma de espuma bajo presión. Un propulsor licuado habitual se puede adicionar, en la cantidad de aproximadamente 3-18% de la composición total. Los propelentes licuados son gases que existen como líquidos bajo presión, incluyendo los hidrocarburos de alta pureza tales como propano, isobutano y n-butano, dimetil éter y los clorofluorocarbonos (CFC).

45 Una composición de la presente invención se puede colocar en un parche, regulando la residencia de un ingrediente activo en la cinta de la piel o el compartimento de contacto de la piel de un aparato de administración transdérmica para ser aplicado sobre la piel, con el fin de alcanzar tratamiento efectivo superficial o mejora la penetración del fármaco en la piel o a través de la piel.

50 El proceso general, como se ilustra normalmente en el Ejemplo 1, se puede aplicar con el fin de producir la composición de la presente invención.

55 El portador farmacéutico de acuerdo con la presente invención también se puede usar para preparar cosméticos para el propósito de belleza, mediante la adición de agentes de cuidado de la piel y perfume.

#### Campos de las Aplicaciones Farmacéuticas

60 Mediante la inclusión de un agente activo apropiado, la composición de espuma de la presente invención es útil en la terapia de una variedad de trastornos, tal como se clasifican, de una manera ejemplar no limitante, de acuerdo con los siguientes grupos:

La dermatitis incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis crónica de las manos y los pies, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis; liquen simple crónico; dermatitis del pañal; infecciones bacterianas incluyendo celulitis, linfangitis aguda, linfadenitis, la erisipela, abscesos cutáneos, infecciones subcutáneas necrotizante, síndrome de la piel escaldada por estafilococos, foliculitis, furúnculos, hidradenitis supurativa, ántrax, infecciones periungueal, eritrasma; las infecciones por hongos, incluyendo infecciones por dermatofitos, infecciones por hongos; infecciones parasitarias incluyendo sarna, pediculosis, erupción progresiva; infecciones virales; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, incluyendo acné, rosácea, dermatitis perioral, hipertrichosis (hirsutismo), alopecia, incluyendo la calvicie de patrón masculino, alopecia areata, alopecia universalis y alopecia total; la barba pseudofoliculitis, quiste de queratina; enfermedades papulo escamosas incluyendo la psoriasis, la pitiriasis rosada, liquen plano, la pitiriasis rubra pilaris; tumores benignos incluyendo lunares, nevos displásicos, marcas en la piel, lipomas, angiomas, granuloma piógeno, queratosis seborreicas, dermatofibroma, queratoacantoma, queloides; tumores malignos, incluyendo carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, enfermedad de Paget de los pezones, el sarcoma de Kaposi; reacciones a la luz solar, incluyendo quemaduras solares, los efectos crónicos de la luz del sol, fotosensibilidad; enfermedades ampollas incluyendo pénfigo, penfigoide ampollar, dermatitis herpetiforme, enfermedad de inmunoglobulina A lineal; trastornos de la pigmentación incluyendo hipopigmentación como el vitiligo, el albinismo y la hipopigmentación e hiperpigmentación postinflamatoria tal como melasma (cloasma), hiperpigmentación inducida por fármacos, hiperpigmentación postinflamatoria; trastornos de cornificación incluyendo ictiosis, queratosis pilar, callosidades y los callos, la queratosis actínica; llagas por presión; trastornos de la sudoración; reacciones inflamatorias que incluyen erupciones medicamentosas, necrólisis epidérmica tóxica; eritema multiforme, eritema nudoso, granuloma anular.

La composición de espuma es útil en la terapia de trastornos no dermatológicos, que responden a la administración por vía tópica/transdérmica de un agente activo. A modo de ejemplo, dichos trastornos incluyen dolor localizado en general, así como dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, dolores reumáticos, artritis, osteoartritis y lesiones de tejidos blandos y lesiones deportivas agudas. Otros trastornos de esta clase incluyen condiciones, que responden a la terapia hormonal, como la terapia de reemplazo hormonal, la administración transdérmica de nicotina, y otros trastornos respectivos, conocido en la técnica de administración de fármacos.

Las composiciones de espuma son útiles además para el tratamiento y prevención de trastornos y enfermedades de otras cavidades corporales, incluyendo el recto, la vagina, la uretra del pene y del conducto auditivo.

Por lo tanto, las composiciones de espuma son útiles en el tratamiento de un paciente que tiene cualquiera de una variedad de trastornos ginecológicos, tal como se clasifican, de una manera ejemplar no limitante, de acuerdo con los siguientes grupos: dolor pélvico, incluyendo el síndrome premenstrual (PMS ), mittelschmerz (dolor severo debido a la mitad del ciclo de ovulación), dismenorrea (dolor relacionado con el ciclo menstrual), la endometriosis, el embarazo ectópico, quistes ováricos y masas, enfermedad inflamatoria pélvica aguda, síndrome de congestión pélvica y la vulvodinia; infecciones vulvovaginales, incluyendo la vaginosis bacteriana, vaginitis por Candida, Trichomonas vaginalis, úlceras y verrugas genitales de herpes simplex, enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), cervicitis, salpingitis aguda y crónica; endometriosis; neoplasias ginecológicas, incluyendo el cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de vulva, cáncer vaginal, cáncer de trompa de Falopio y enfermedad trofoblástica gestacional; tumores benignos; enfermedades de transmisión sexual; trastornos de disfunción sexual que responden a la terapia farmacológica, incluyendo trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico femenino, la dispareunia y el vaginismo; y diversos trastornos ginecológicos que responder a la terapia hormonal.

Las aplicaciones rectales incluyen, por ejemplo, absceso anal/fístula, cáncer anal, verrugas anales, la enfermedad de Crohn, hemorroides, prurito anal y perianal, dolor y excoriación, candidiasis perianal, fisuras anales, incontinencia fecal, estreñimiento, pólipos del colon y recto.

Las composiciones de espuma también son útiles para el tratamiento intra-vaginal y rectal de enfermedades infecciosas de transmisión sexual y de transmisión no sexual (STD).

#### Tratamiento/Terapia

Los términos "terapia" y "tratamiento" como se usan en este documento indistintamente, cubren cualquier tratamiento de una enfermedad o trastorno, e incluyen, por ejemplo:

- (i) curar la enfermedad o trastorno;
- (ii) prevenir de que la enfermedad o trastorno se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que la tiene;

(iii) inhibir la enfermedad o trastorno;

(iv) aliviar la enfermedad o trastorno;

(iv) provocar la regresión de la enfermedad;

(v) proporcionar un efecto inmunológico beneficioso;

(vi) mejorar la calidad de vida de un sujeto afectado por una enfermedad o trastorno; y, en el caso de tratamiento cosmético

(vii) limpieza, embellecimiento, estimular la atracción, o alterar la apariencia sin afectar la estructura o función del cuerpo

#### EJEMPLOS

##### Ejemplo 1 - Producción de composición y soporte de espuma farmacéutico o Cosmético - Método General

El método para la preparación de un soporte de espuma farmacéutico generalmente comprende las siguientes etapas.

Etapa 1 - Fase acuosa: El agente gelificante y el agente tensoactivo se disuelven en agua, con agitación. La solución se calienta de 50-70 °C. Los ingredientes activos\* cosméticos o farmacéuticos solubles en agua y los opcionales ingredientes solubles en agua se adicionan con agitación a la mezcla de Fase Acuosa.

Etapa 2 - Fase hidrófoba: El solvente hidrófobo se calienta a una misma temperatura. Los agentes activos\* cosméticos o farmacéuticos solubles en aceite y los opcionales ingredientes de formulación solubles en aceite se adicionan con agitación a la mezcla de Fase Hidrófoba.

Etapa 3 - La Fase Hidrófoba caliente se vierte gradualmente en la Fase Acuosa caliente, con agitación, seguido por homogeneización Ultraturax. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente.

Etapa 4 - La mezcla, a temperatura ambiente, se adiciona a un recipiente de aerosol, el recipiente se sella y la cantidad apropiada de propelente (aproximadamente 10% de la masa de la composición) se comprime en el recipiente.

\* En el caso de ingredientes activos sensibles al calor, adicionar el ingrediente activo con agitación a la mezcla, después de la Etapa 3.

En los siguientes ejemplos, se prepararon las composiciones de espuma como se describe anteriormente y se evaluaron para la calidad de la espuma

##### Ejemplo de Referencia 2 - Composición de espuma de diclofenaco con transcitol

Componente	% peso/peso
Aceite mineral (solvente hidrófobo)	6.00
Miristato de isopropilo (solvente hidrófobo)	6.00
Alcohol estearílico (adyuvante de espuma)	1.00
Goma xantana (agente gelificante)	0.30
Methocel K100M (agente gelificante)	0.30
TWEEN 80 (surfactante)	1.00
MYRJ 49p (surfactante)	3.00
Cocamidopropilbetaína (surfactante)	0.50
Transcitol p (potenciador terapéutico)	20.00
Monoestearato de glicerilo (co-emulsionante)	0.50
Diclofenaco sódico (agente activo)	1.00
Phenonip (conservante)	0.30
Butano/propano (propelente)	8.00
Agua	A 100.0
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.028

## ES 2 541 488 T3

Ejemplo de referencia 3 - Composiciones de espuma de anestésico local lidocaína con ya sea urea, ácido láctico o un potenciador terapéutico

Componente	% peso/peso				
	Aceite mineral	6.00	6.00	6.00	6.00
Miristato de isopropilo	6.00	6.00	6.00	6.00	12.00
Monoestearato de glicerilo	0.50	0.50	0.50	0.50	1.00
Alcohol estearílico	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Goma xantana	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Methocel K100M	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
TWEEN 60	1.00				
TWEEN 80		1.00	1.00	1.00	2.00
MYRJ 49p	3.00	3.00	3.00	3.00	4.00
Ácido láctico	<b>10.00</b>	<b>5.00</b>			
Glicofurol			<b>1.00</b>	<b>10.00</b>	
Urea					<b>10.00</b>
Cocamidopropil betaína	-	0.50	-	0.50	-
Base de lidocaína	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Butano/propano	8	8	6	10	10
Agua	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100
Calidad de la Espuma	E	E	E	E	E
Densidad	0.028	0.038	0.044	0.028	0.028

5

Componente	% peso/peso				
	Aceite mineral	6.00	6.00	6.00	22.00
Miristato de isopropilo	6.00	6.00	6.00	22.00	6.00
Monoestearato de glicerilo	0.50	0.50	0.50	1.00	0.50
Alcohol estearílico	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Goma xantana	0.30	0.30	0.30	0.40	0.30
Methocel K100M	0.30	0.30	0.30	0.40	0.30
TWEEN 80		1.00	1.00	2.00	1.00
MYRJ 49p	1.00	3.00	3.00	4.00	3.00
Propilen glicol	<b>3.00</b>				
Transcutol p		<b>10.00</b>	<b>1.00</b>	<b>2.00</b>	<b>10.00</b>
Cocamidopropil betaína	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Base de lidocaína	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Butano/propano	8	8	6	8	10
Agua	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100
Calidad de la Espuma	E	E	E	E	E
Densidad	0.032	0.035	0.048	0.075	0.025

10

Ejemplo de Referencia 4 - Composiciones de espuma con Urea

Componente	% peso/peso			
Aceite mineral	6.00	6.00	6.00	6.00
Miristato de isopropilo	6.00	6.00	6.00	6.00

ES 2 541 488 T3

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>			
Monoestearato 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
Methocel K100M	0.30	0.30	0.30	0.30
Myrj 52				3.00
TWEEN 80				1.00
MYRJ 49p			3.00	
TWEEN 60	1.00	1.00	1.00	
Cocamidopropil betaína	0.50	0.50	0.50	
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30
Butano/propano	8.00	8.00	8.00	6.00
Agua	a 100	a 100	a 100	a 100
Calidad de la Espuma	E	E	E	E
Densidad	n/a	0.023	n/a	0.044

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>			
Aceite mineral	6.00		6.00	
Miristato de isopropilo	6.00		6.00	
Monoestearato de glicerilo	0.50		0.50	
Alcohol estearílico	1.00		1.00	
Urea	40.00	40.00	20.00	20.00
Goma xantana	0.30	0.30	0.30	0.30
Methocel K100M	0.30	0.30	0.30	0.30
Myrj 52	3.00	3.00	3.00	3.00
TWEEN 80	1.00	1.00	1.00	1.00
Cocamidopropil betaína	0.50	0.50		0.50
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30
Butano/propano	8.00	6.00	8.00	8.00
Agua	a 100	a 100	a 100	a 100
Calidad de la Espuma	E	E	E	E
Densidad	0.022	0.029	0.032	0.024

5

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Triglicéridos cáprico/caprílico	12.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
TWEEN 80	3.0
Pemulen TR1	0.50
Fármaco hidrofílico	1.0
Urea	10.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	8.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.030

## ES 2 541 488 T3

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Triglicéridos cáprico/caprílico	12.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
TWEEN 80	3.0
Pemulen TR1	0.50
Fármaco hidrofílico	1.0
Urea	10.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	8.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.030

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Triglicéridos cáprico/caprílico	25.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Alcohol estearílico	1.00
Goma xantana	0.30
Methocel K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52 P	3.00
Urea	10.0
Cocamidopropil betaina	0.50
Fármaco hidrofílico	0.1-2.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	6.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.034

5

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Triglicéridos cáprico/caprílico	25.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Alcohol estearílico	1.00
Goma xantana	0.30
Methocel K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52 P	3.00
Urea	10.0
Cocamidopropil betaina	0.50
Fármaco lipofílico	2.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	8.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.020

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Triglicéridos cáprico/caprílico	12.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Pemulen TR1	0.50
Methocel K100M	0.30
Goma xantana	0.30

## ES 2 541 488 T3

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Urea	10.0
Ketoconazol	1.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	8.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.020

Ejemplo de Referencia 5 - composición de espuma de anestésico local que comprende una mezcla eutéctica

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Aceite mineral	6.00
Isopropil miristato	6.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Alcohol estearílico	1.00
Goma xantana	0.30
Methocel K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 49 P	3.00
Cocamidopropil betaína	0.50
Transcutol P	20.0
Lidocaína base	2.50
Prilocaina base	2.50
Phenonip	0.30
Agua	a 100
Butano/propano	8.00
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.030

5

Ejemplo de referencia 6 – Otra composición de espuma, ya sea con transcutol o glicofuroil

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Isopropil miristato	30.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Goma xantana	0.30
Methocel K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 49 P	3.00
Cocamidopropil betaína	0.50
Transcutol P	20.0
Fármaco hidrofílico	1.00
Phenonip	0.30
Butano/propano	8.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.028

10

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Isopropil miristato	30.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Goma xantana	0.30
Methocel K100M	0.30

Componente	% peso/peso
TWEEN 80	1.00
MYRJ 49 P	3.00
Cocamidopropil betaína	0.50
Transcutol P	20.0
Fármaco hidrófobo	1.00
Phenonip	0.30
Agua	a 100
Butano/propano	8.00
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.030

Componente	% peso/peso
Triglicéridos cáprico/caprílico	12.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Pemulen TR1	0.50
Methocel K100M	0.30
Goma xantana	0.30
Transcutol	10.0
Ketoconazol	1.0
Phenonip	0.30
Agua	a 100
Butano/propano	8.00
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.038

5

Componente	% peso/peso
Triglicéridos cáprico/caprílico	12.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Pemulen TR1	0.50
Methocel K100M	0.30
Goma xantana	0.30
Glicofurol	10.0
Ketoconazol	1.0
Phenonip	0.30
Agua	a 100
Butano/propano	8.00
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.034

Ejemplo de referencia 7 - Composiciones de espuma con ácidos hidroxí.

Componente	% peso/peso
Triglicéridos cáprico/caprílico	18.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Pemulen TR1	0.50
Methocel K100M	0.30
Goma xantana	0.30
Fármaco hidrofílico	1.0
Ácido láctico	6.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	8.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.030

Componente	% peso/peso
Triglicéridos cáprico/caprílico	18.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Pemulen TR1	0.50
Methocel K100M	0.30
Goma xantana	0.30
Fármaco hidrófobo	1.0
Ácido láctico	6.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	6.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.038

Componente	% peso/peso
Triglicéridos cáprico/caprílico	25.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Alcohol estearílico	1.00
Goma xantana	0.30
Methocel K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52 P	3.00
Ácido glicólico	4.00
Cocamidopropil betaina	0.50
Fármaco hidrofílico	2.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	6.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.044

5

Componente	% peso/peso
Triglicéridos cáprico/caprílico	25.00
Monoestearato de glicerilo	0.50
Alcohol estearílico	1.00
Goma xantana	0.30
Methocel K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52 P	3.00
Ácido glicólico	4.00
Cocamidopropil betaina	0.50
Fármaco hidrófobo	2.0
Phenonip	0.30
Butano/propano	12.00
Agua	a 100
Calidad de Espuma	E
Densidad	0.020

Reivindicaciones

1. Una emulsión de aceite en agua espumable que es estable en su estado pre-dispensado, que comprende:

- 5 (i) 4.5 - 55% en peso de la composición de un solvente no volátil que, de 20-30 °C, es líquido y tiene una solubilidad en agua destilada de menos de 1 g por 100 ml;
- 10 (ii) 0.09 a 5.5% en peso de la composición del agente tensoactivo seleccionado del grupo que consiste en polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno (POE), éteres de alquilo de poli (oxietileno), ésteres de sacarosa, ésteres parciales de sorbitol y anhídridos de sorbitol, mono o diglicéridos, isoceteth-20, metil cocoil taurato de sodio, metil oleil taurato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de trietanolamina y betainas;
- 15 (iii) 0.09-5.5% en peso del agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en goma de algarroba, alginato sódico, caseinato sódico, albúmina de huevo, agar gelatina, goma carragenina, goma xantana, extracto de semilla de membrillo, goma tragacanto, almidón, almidones modificados químicamente, éteres de celulosa, celulosa micro-cristalina, alcohol polivinílico, goma guar, goma guar de hidroxipropilo, almidón soluble, celulosas catiónicas, gomas guar catiónicas, polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de ácido polimetacrílico, polímeros de acetato de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilideno, copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo, copolímero de acrilato, polímeros de silicona, derivados acetilados de almidón, almidones modificados anfífilicos, copolímeros de bloques anfífilicos de óxido de etileno, óxido de propileno y/o propilen glicol; y cualquier combinación de los mismos;
- 20 (iv) un potenciador terapéutico seleccionado del grupo que consiste en propilen glicol, glicoles de butileno, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, oligosacáridos, dimetil isosorbida, monooleato de glicéridos etoxilados que tienen de 8 a 10 unidades de óxido de etileno, polietilen glicol 200-600, Transcutol , glicofuro y ciclodextrinas;
- 25 (v) una concentración terapéuticamente eficaz de ácido azelaico; y
- 30 (vi) un propelente de gas licuado a una concentración de 2.7% a 19.8% en peso de la composición total;
- en donde la emulsión contiene no más del 7.5% en peso de cualquier alcohol alifático, que tiene uno a seis átomos de carbono en su esqueleto de carbono.
- 35 2. La emulsión espumable de la reivindicación 1, que comprende 1.8% a 11% en peso del potenciador terapéutico.
3. La emulsión espumable de la reivindicación 1, que comprende 9% a 33% en peso del potenciador terapéutico.
4. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde dicho solvente comprende 9-22% en peso de la composición.
- 40 5. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde dicho agente tensoactivo es un agente tensoactivo no iónico.
6. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde el agente tensoactivo tiene un valor de HLB de más de 9.
- 45 7. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de aceite vegetal, aceite marino, aceite mineral, emoliente, aceite de silicona, aceite terapéutico de origen vegetal y mezcla de los mismos en cualquier proporción.
8. La emulsión espumable de la reivindicación 1, que comprende además un adyuvante de espuma.
- 50 9. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde, tras la liberación de la emulsión espumable, se obtiene una espuma que tiene una densidad de entre 0.01 g/mL y 0.1 g/mL.
10. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde la relación entre el agente tensoactivo y el solvente es entre 1:8 y 1:16.
- 55 11. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde la relación entre el agente tensoactivo y el solvente es entre 1:16 y 1:32.
- 60 12. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde el propelente es un propelente de hidrocarburo.

13. La emulsión espumable de la reivindicación 1, en donde el solvente comprende 9% -22% en peso de la composición.
14. Una espuma, generada a partir de una emulsión de espumable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13.