



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 258**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99947098 .2**  
86 Fecha de presentación : **08.09.1999**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1112062**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2001**

54 Título: **Compuesto esponjoso.**

30 Prioridad: **11.09.1998 AU PP5831**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

73 Titular/es: **Stiefel Research Australia Pty. Ltd.**  
**8 Macro Court**  
**Rowville VIC 3178, AU**

72 Inventor/es: **Abram, Albert, Zorko**

74 Agente: **Forteza Laguna, Juan José**

ES 2 299 258 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

Compuesto esponjoso.

5 La presente invención se refiere a un compuesto para la administración tópica de ingredientes farmacéuticamente activos.

10 Se conocen en la técnica anterior diferentes espumas de aerosol y no aerosol de disgregación rápida y de disgregación lenta para la administración tópica de ingredientes farmacéuticamente activos. En particular, el compuesto esponjoso es un sistema de emulsión acuosa. El compuesto esponjoso produce en su actuación un material esponjoso expandible, homogéneo, estabilizado que se disgrega fácilmente ante esfuerzos de cizalladura. Un compuesto de este tipo es el que se conoce frecuentemente como espuma de aerosol o "mousse".

15 Es conocida la utilización de compuestos en forma de "mousse" para administrar ingredientes farmacéuticamente activos por vía tópica. Un ejemplo de dicho compuesto es la solicitud de patente australiana 80257/87 que da a conocer un compuesto de tipo "mousse" para la administración tópica de un ingrediente farmacéuticamente activo, el minoxidil. No obstante, la eficacia de estos sistemas para administrar ingredientes farmacéuticamente activos es limitada.

20 Además, la mayor parte de lociones y cremas tópicas conocidas o que se han sugerido en la técnica anterior para administrar ingredientes farmacéuticamente activos contienen grandes cantidades de petrolatum u otros agentes oclusivos destinados a actuar como barrera sobre la piel. Esta barrera reduce la evaporación de la humedad de la piel, lo que conduce a una mayor humedad en el "*stratum corneum*" y en la epidermis y facilita la administración tópica de los ingredientes farmacéuticamente activos.

25 No obstante, en la práctica no sería deseable incluir estas grandes cantidades de un agente oclusivo en una formulación de un "mousse" porque cuando es administrada, la formulación de "mousse" sería una espuma menos estable, y después de la aplicación, el agente oclusivo dejaría un recubrimiento grasiento y adherente sobre la piel que no sería aceptado por el consumidor.

30 En las patentes USA anteriores 5.002.680 y 4.981.677 se da a conocer compuestos de "mousse" que contienen un agente oclusivo tal como petrolatum. Estos compuestos están dirigidos a objetivos cosméticos y no dan a conocer que sean apropiados o que incrementen la administración tópica de ingredientes farmacéuticamente activos. Además, con respecto a la patente USA 4.981.577, la formulación comprende un componente de almidón. Por lo tanto, no parece evidente que se formara una parte oclusiva.

35 El documento EP-A-O 484 530 da a conocer un preparado de aerosol esponjoso para utilización como base de cosméticos, paramedicamentos, medicinas y otros que comprenden de 0,1 a 5% peso/volumen de un tensoactivo, 0,05 a 10% peso/volumen de un alcohol de cadena corta y/o un glicol, 3 a 25% peso/volumen de agua y 60 a 95% peso/volumen de N-butano gaseoso.

40 El documento WO 96/27376 A da a conocer un compuesto farmacéutico esponjable que comprende una sustancia activa corticosteroide, un agente esponjoso de disgregación rápida, un propulsor y un agente tampón. El agente esponjoso de disgregación rápida comprende de manera típica un alcohol alifático, agua, un alcohol graso y un agente tensoactivo.

45 Woodford R. y otros: Bioavailability and Activity of Topical Corticosteroids from a Novel Drug Delivery System, the Aerosol Quick-Break Foam (Biodisponibilidad y actividad de corticosteroides tópicos a base de un nuevo sistema de administración medicamentosa, la espuma de aerosol de disgregación rápida), Journal of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, US, vol. 66, No 1, Enero 1977, páginas 99-103, da a conocer un compuesto esponjoso con betametasona benzoato, alcohol deshidratado y agua.

50 El documento WO 93/25189 A da a conocer una formulación de antibiótico útil para el tratamiento de quemaduras y heridas por abrasión y adaptado para aplicación tópica como espuma clínicamente soluble en agua, el proceso para la preparación de la formulación y un dispensador especial para aplicar la misma. Según una realización, el compuesto esponjoso comprende un 1% de sulfadiacina de plata, 8,22% de petrolatum, alcohol estéril y agua.

55 De acuerdo con ello, sería un progreso significativo en esta técnica si se pudiera conseguir un compuesto de "mousse" que aumentara la administración tópica del ingrediente farmacéuticamente activo proporcionando simultáneamente un compuesto farmacéuticamente elegante y aceptable para el consumidor.

60 En un primer aspecto de la presente invención, se da a conocer un aerosol farmacéutico esponjoso que comprende una cantidad efectiva de:

65 un ingrediente farmacéuticamente activo,

un agente oclusivo que comprende petrolatum y un aceite mineral,

## ES 2 299 258 T3

un disolvente acuoso,

un cosolvente orgánico, un componente emulsificante y un propulsor,

5 siendo el ingrediente farmacéuticamente activo insoluble tanto en agua como en el agente oclusivo;

encontrándose presente el agente oclusivo en una cantidad de 10 o 50% en peso basado en el peso total del compuesto, que es una cantidad suficiente para formar una capa oclusiva sobre la piel en su utilización.

10 La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente de que una formulación esponjosa o “mousse” con una cantidad relativamente baja de agente oclusivo es, no obstante, capaz de reducir las pérdidas transepidérmicas de agua y por lo tanto, en teoría es capaz de incrementar la permeabilidad de la piel para conseguir una mayor penetración del medicamento en la piel, siendo un compuesto agradable y aceptable para el consumidor.

15 El ingrediente farmacéuticamente activo insoluble en agua puede ser de cualquier tipo apropiado. Un analgésico tal como capsaicina o piroxicam, un antifúngico tal como clotrimazol o nitrato de miconazol, un antibacteriano tal como nitrofurazona o gramicidina, un anestésico tal como benzocaina o lidocaína, un antivírico tal como aziclovir o penciclobir, un antiprurítico tal como crotamitón o fenol, un antihistamínico tal como clorfeniramina o triprolidina, xantina tal como cafeína, hormona sexual tal como estradiol o testosterona, un agente antiinflamatorio o un agente corticosteroide.

Es preferente un corticosteroide. Los corticosteroides pueden ser seleccionados de uno o varios grupos que consisten en betametasona valerato y clobetasol propionato.

25 El clobetasol propionato es preferente.

El ingrediente farmacéuticamente activo puede encontrarse presente en cualquier cantidad efectiva. El ingrediente farmacéutico activo puede encontrarse presente en cantidades de 0,005% aproximadamente en peso hasta aproximadamente 10% en peso, preferentemente y de forma aproximada de 0,05% a 1% en peso basado en el peso total del compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico.

La base esponjosa de aerosol puede ser realizada utilizando compuestos bien conocidos en esta técnica.

35 El compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico comprende además una cantidad efectiva de un propulsor aerosol. El propulsor aerosol utilizado en el compuesto de “mousse” puede ser cualquier gas adecuado, tal como un hidrocarburo, por ejemplo, propano, butano, CFCs, HFCs nitrógeno o aire. En una realización preferente el propulsor del aerosol es un hidrocarburo. En caso de que el propulsor del aerosol es un hidrocarburo, éste puede encontrarse presente en una cantidad comprendida aproximadamente de 2,5 a 20% en peso, preferentemente de 2,5 a 7,5% en peso, basado en el peso total del compuesto farmacéutico esponjoso. El propulsor puede ser introducido en el compuesto de “mousse” en el momento del llenado utilizando, por ejemplo un dispensador de aerosol estándar, por ejemplo un dispositivo a base de un bote pulverizador.

40 El agente oclusivo utilizado en el compuesto farmacéutico según la presente invención comprende petrolatum y un aceite mineral. Una capa oclusiva o barrera de hidratación es una capa o barreras suficiente para dar como resultado la reducción de la pérdida de agua transepidérmica, lo que tiene como resultado la hidratación de la piel.

45 El agente oclusivo se encuentra presente en una cantidad del 10 al 50% en peso, basado en el peso total del compuesto, lo que es suficiente para permitir la formación de una capa oclusiva o barrera de hidratación sobre la piel del paciente. De modo sorprendente, los solicitantes han descubierto que es posible formar esta capa oclusiva con una cantidad relativamente pequeña de agente oclusivo. Por ejemplo, la cantidad de agente oclusivo en el compuesto esponjoso o “mousse” puede ser aproximadamente del 40% en peso o menos, basándose en el peso del compuesto. En una realización preferente de la invención, la cantidad de agente oclusivo en el compuesto de “mousse” puede llegar aproximadamente al 50%, más preferentemente de 20 a 50% en peso aproximadamente.

55 El compuesto esponjoso farmacéutico comprende además una cantidad efectiva de un emulsionante.

El emulsionante o tensoactivo puede ser seleccionado entre uno o varios del grupo que consiste en tensoactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos, por ejemplo, alcoholes grasos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos.

60 Se incluyen entre los emulsionantes o tensoactivos adecuados los tensoactivos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, no iónicos, aniónicos y catiónicos. Se incluyen entre los ejemplos de tensoactivos no iónicos adecuados los ésteres de ácido graso y glicerol tales como glicerol monostearato, ésteres de ácido graso y glicol tales como propileno glicol monostearato, ésteres de ácido graso y alcohol polihídrico tal como polietileno glicol (400) monooleato, ésteres de ácido graso y polioxietileno tal como polioxietileno (40) estearato, éteres de alcohol graso y polioxietileno tales como polioxietileno (20) estearil éter, ésteres de ácido graso y polioxietileno sorbitan, tal como polioxietileno sorbitan monostearato, ésteres de sorbitan tales como sorbitan monostearato, alquil glicósidos tales como cetearil glucósido, etanolamidas de ácido graso y sus derivados tales como la dietanolamida de ácido esteárico y similares. Son ejemplo de tensioactivos aniónicos adecuados los jabones incluyendo jabones alcalinos tales como sales sódicas, potásicas

## ES 2 299 258 T3

y amónicas de ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos tales como estearato sódico. Los jabones de aminas orgánicas, que también se incluyen, comprenden sales de aminas orgánicas o ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos tales como trietanolamina estearato. Otra clase de jabones adecuados son los jabones metálicos, sales de metales polivalentes y ácidos carboxílicos alifáticos, usualmente ácidos grasos tales como estearato de aluminio. Otras clases de tensoactivos aniónicos adecuados comprenden alcoholes de ácidos grasos sulfatados tales como lauril sulfato sódico, aceites sulfatados tales como éster sulfúrico de sal disódica de ácido ricinoleico y compuestos sulfonados tales como alquil sulfonatos incluyendo cetan sulfonato sódico, sulfonatos amida tales como N-metil N-oleil laurato sódico, ésteres de ácido dibásico sulfonados tales como dioctil sulfosuccinato sódico, alquil aril sulfonatos tales como dodecylbencen sulfonato sódico, alquil naftalen sulfonatos tales como isopropil naftalén sulfonato sódico, sulfonato de petróleo tal como aril naftaleno con sustitutos alquilo. Se incluyen entre los ejemplos de tensoactivos catiónicos adecuados las sales de amina tales como cloruro octadecil amónico, compuestos de amonio cuaternarios tales como cloruro de benzalconio.

Son preferibles los tensoactivos que son una mezcla de sorbital monostearato y polisorbato (60).

El componente emulsionante se puede encontrar presente en cualquier cantidad estabilizante adecuada. Preferentemente el componente emulsionante puede encontrarse en una cantidad en la que la proporción del componente emulsionante al agente oclusivo, ingrediente farmacéuticamente activo y cosolvente, es aproximadamente de 1:5. El componente emulsionante puede encontrarse presente en una cantidad aproximadamente de 1 a 15% en peso, preferentemente de 2,0 a 5,0% en peso aproximadamente, basado en el peso total del compuesto farmacéutico en forma esponjosa o "mousse".

El disolvente acuoso puede encontrarse presente en una cantidad aproximada de 25 a 95% en peso, preferentemente de 70 a 85% en peso, basado en el peso total del compuesto de "mousse" farmacéutica.

El compuesto comprende además un cosolvente orgánico. El solvente orgánico puede ser un éster de ácido graso, por ejemplo C12-C15 alquil benzoato, un alcohol de cadena de longitud media a larga, una pirrolidinona aromática y/o alquil pirrolidinona, una cetona aromática y/o alquilcetona y/o cetona cíclica, un éter aromático y/o un éter de alquilo y/o cíclico, un alcano o silicona sustituido o no sustituido, aromático de anillo único o múltiple, de cadena recta y/o ramificada y/o cíclico. El cosolvente orgánico puede encontrarse presente en cantidades de 0,25 a 50% en peso aproximadamente, preferentemente de 0,5 a 2% en peso basado en el peso total del compuesto farmacéutico esponjoso. Los codisolventes orgánicos preferentes incluyen C12-C15 alquil benzoatos (FINSOLV TN) y triglicerido caprílico/cáprico (CRODAMOL GTCC).

El compuesto farmacéutico en forma de "mousse" según la presente invención puede contener también otros ingredientes no esenciales. La composición puede contener hasta 10% en peso de coadyuvantes farmacéuticos convencionales. Estos coadyuvantes o aditivos incluyen conservantes, estabilizantes, antioxidantes, agentes de ajuste de pH incrementadores de la penetración en la piel y agentes modificadores de la viscosidad.

### Ejemplos

La presente invención se describe a continuación de manera más completa haciendo referencia a las figuras adjuntas y a los ejemplos. Se debe comprender que la siguiente descripción es ilustrativa.

La figura 1 muestra el efecto del contenido de petrolatum en una penetración epidérmica *in Vitro* de clobetasol a partir de formulaciones de "mousse" tópico 72 horas después de la aplicación de una formulación de 10 mg/cm<sup>2</sup>.

La figura 2 muestra el efecto del contenido de petrolatum en la tasa de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) determinada en el antebrazo de un voluntario sano a los 30 y 120 minutos después de la aplicación tópica de 10 mg/cm<sup>2</sup> de la formulación.

La figura 3 muestra la disminución relativa de la tasa de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) observada en el antebrazo de un voluntario sano con concentraciones crecientes de petrolatum en formulaciones aplicadas de forma tópica.

La figura 4 muestra el efecto de la aplicación del 50% de una formulación de "mousse" de petrolatum sobre la tasa relativa de TEWL en el antebrazo de voluntarios sanos (media±SD,n=6).

## ES 2 299 258 T3

Ejemplo de referencia 1

### Formulaciones

5 Se prepararon unas series de 7 formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención. La composición de cada una de las formulaciones se indica en la tabla 1.

TABLA 1

10

<b>Ingrediente</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Petrolatum	10%	10%	20%	30%	30%	40%	50%
15 Clobetasol Propionato	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
20 Triglicérido caprílico/cáprico	-	-	-	-	10%	-	-
25 Alquil Benzoato	10%	10%	10%	10%	-	10%	10%
30 Cetearil glucósido	2,5%	-	-	-	-	-	-
Sorbitan Estearato	-	1,63%	2,54%	3,44%	3,02%	4,35%	5,25%
35 Polisorbato 60	-	2,37%	3,46%	4,56%	4,98%	5,65%	6,75%
Agua	72,25%	70,95%	58,95%	46,95%	46,95%	34,95%	22,95%
40 Conservantes	0,2%	-	-	-	-	-	-
Propulsor	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%

Ejemplo de referencia 2

45

Efecto de la concentración de petrolatum sobre la penetración epidérmica *in Vitro* de clobetasol a partir de formulaciones de "mousse" tópico.

### Objetivo

50

El objetivo del estudio era:

55

(1) Determinar la penetración de clobetasol esteroide en la epidermis humana después de la aplicación tópica de formulaciones de "mousse" a las que se había incluido concentraciones crecientes de petrolatum como agente oclusivo potencial e incrementador de penetración.

60

(2) Para evaluar la penetración de clobetasol después de la aplicación a epidermis intacta y a la que se habían aplicado tres veces tiras de cinta adhesiva para modelar la función barrera del *stratum corneum* alterado apreciado en las condiciones dermatológicas para las que el medicamento es usado clínicamente.

60

### Método

65

Preparación de membranas epidérmicas: piel abdominal humana femenina donada fue separada por disección grosera para retirar la grasa subcutánea y tejidos extraños y se sumergió en agua 60°C durante 2 minutos para permitir la separación de la unión epidermis-dermis. Membranas de epidermis fueron levantadas de la dermis por arrollamiento suave desde un extremo con los dedos y se almacenó sobre papel de filtro, con el *stratum corneum* en la parte superior a -20°C hasta la utilización.

## ES 2 299 258 T3

Estudios de difusión: Las membranas epidérmicas fueron montadas con el *stratum corneum* en la parte superior y dirigidas hacia la cámara donante, sobre papel de filtro entre las dos mitades de células de difusión de tipo Franz de cristal estándar de tipo horizontal (área aproximadamente 1,3 cm<sup>2</sup>). La mitad inferior de las células de difusión fue  
5 llenada aproximadamente con 3,5ml de medio receptor (20% de etanol en agua destilada para estudios de membrana epidérmica intacta o solución Intralipid® Baxter 20% para estudios sobre piel extraída) y se agitó de manera continuada con pequeños elementos magnéticos. Las células reunidas fueron semisumergidas en un baño de agua mantenido a 35±0,1°C.

Se aplicaron suavemente a la cámara del donante formulaciones “mousse” conteniendo 0,05% de clobetasol con la  
10 inclusión de 0,30 o 50% de petrolatum con una varilla de plástico de extremo redondeado que fue restregada alrededor de la superficie de la piel, de manera que la piel quedó cubierta por una dosis total de 10 mg/cm<sup>2</sup> aproximadamente. El peso de la formulación aplicada fue verificado a partir de la diferencia de peso de la varilla de aplicación y una pequeña barquilla de pesada a partir de la cual se había aplicado la formulación antes y después de la dosificación.

El clobetasol se dejó penetrar en la epidermis durante 72 horas después del cual la formulación restante fue retirada  
15 de la superficie de la piel por lavado y se llevó a cabo una única aplicación de una tira de cinta adhesiva para asegurar que el mínimo material “que no había penetrado” permanecía en la superficie de la epidermis. Se conservaron todos los lavados y cintas adhesivas retiradas para la cuantificación de la concentración de clobetasol. Se retiró a continuación el área de la epidermis expuesta a la formulación con respecto a la membrana utilizando un punzón de acero inoxidable que fue limpiado con metanol entre muestras para evitar contaminación cruzada de clobetasol. Se ensayaron  
20 las muestras epidérmicas, de cinta y de lavado para la concentración de clobetasol por cromatografía líquida de alto rendimiento.

### Resultados

La figura 1 muestra la fracción de la cantidad aplicada de clobetasol que se encontró que había penetrado en la  
25 membrana epidérmica durante el estudio. Se puede apreciar claramente que la inclusión de petrolatum en las formulaciones de “mousse” ha incrementado la cantidad de clobetasol que penetró en la epidermis tanto de muestras de piel intacta como extraída. La recuperación de las cantidades aplicadas de clobetasol en los lavados, tiras de cinta y  
30 epidermis fue superior al 75% en todos los casos.

### Conclusión

Las concentraciones crecientes de petrolatum en formulaciones de “mousse” tópico conteniendo 0,05% de clobetasol  
35 pudieron incrementar en la penetración epidérmica humana *in Vitro* del esteroide tanto en modelos de piel intacta como extraída.

### Ejemplo de referencia 3a

40 Efecto de la concentración de petrolatum en la oclusividad de formulaciones de “mousse” tópico.

### Objetivo

45 El objetivo del estudio era el de determinar si aumentando la concentración de petrolatum en formulaciones de “mousse” tópico se podría ocluir efectivamente la piel subyacente y de esta manera ello podría conducir a una mayor hidratación local, lo que se sabe que mejora la penetración percutánea de medicamentos adecuados.

### Método

50 Se puede cuantificar de manera efectiva los grados relativos de oclusión de la piel en humanos siguiendo los cambios en la tasa normal de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) provocada por procedimientos tales como aplicación de la formulación. En el presente estudio se utilizó una única sonda disponible comercialmente TEWL meter (Tewameter, Courage and Khazaka, Colonia, Alemania) para determinar la tasa de TEWL (g/hr/m<sup>2</sup>) en una serie de  
55 cuadrados 2x2 cm de pruebas numerados sobre el lado medio del antebrazo de un voluntario sano. Se tomaron lecturas de línea base de TEWL por triplicado en cada lugar de la prueba antes de la aplicación de la formulación de “mousse” en una dosis de 10 mg/cm<sup>2</sup> conteniendo 0, 10, 20, 30, 40 o 50% de petrolatum. Para asegurar el mantenimiento de una dosificación de 10 mg/cm<sup>2</sup> para cada formulación se pesaron aproximadamente 40 mg de cada “mousse” en una placa de vidrio con una anchura de 2cm que fue utilizada a continuación para limpiar el “mousse” uniformemente sobre  
60 cada uno de los cuadrados de prueba marcados antes de volver a pesar para determinar la cantidad total de “mousse” transferida a la piel.

A los 30 y 120 minutos después de la aplicación de la “mousse”, se repitieron determinaciones de TEWL en  
65 cada uno de los lugares de prueba. Se calcularon los cambios relativos de TEWL dividiendo la proporción de TEWL después de la aplicación por la tomada del mismo cuadrado marcado a t=0.

## ES 2 299 258 T3

### *Resultados*

La figura 2 muestra la tasa real de TEWL ( $\text{g/hr/m}^2$ ) determinada en cada uno de los lugares de prueba antes de tratamiento y nuevamente a los 30 y 120 minutos después de la aplicación de “mousse”. Se observó una disminución en la tasa de TEWL con incremento de concentraciones de petrolatum en las formulaciones de “mousse” 30 y 120 minutos después de la aplicación. La figura 2 muestra claramente la relación entre el % de contenido de petrolatum en cada uno de los “mousse” de pruebas y el cambio relativo resultante en la tasa de TEWL determinada 30 y 120 minutos después de la aplicación de la formulación.

### 10 *Conclusión*

El aumento de la concentración de petrolatum en formulaciones tópicas de “mousse” fue capaz de disminuir la tasa normal de TEWL en el antebrazo de un voluntario sano. Las disminuciones en la tasa de TEWL observadas demuestran de manera efectiva que el incremento de concentración de petrolatum en el producto conduce a un incremento de la oclusividad relativa de las formulaciones de “mousse” tópicas sometidas a prueba.

### Ejemplo de referencia 3B

### 20 *Parte 2*

#### *Objetivo*

El objetivo de la segunda parte de este estudio era de evaluar el grado de oclusividad conseguido por la formulación de “mousse” con petrolatum al 50% en una serie de voluntarios sanos.

#### *Método*

El efecto de una dosis de  $10 \text{ mg/cm}^2$  de una formulación de “mousse” al 50% sobre la tasa normal de TEWL fue determinado en el antebrazo de 6 voluntarios de manera idéntica a la que se ha descrito en lo anterior. Los cambios relativos observados en la tasa de TEWL a los 30 y 120 minutos después de la aplicación fueron comparados a continuación a un lugar de control no tratado medido al mismo tiempo sobre el antebrazo sometido a prueba de cada voluntario.

### 35 *Resultados*

La figura 4 muestra las tasas relativas de TEWL determinadas en los dos lugares de pruebas en los antebrazos de los voluntarios. Se observaron disminuciones significativas en TEWL ( $P < 0,05$ , ANOVA y la prueba t-Student) tanto a los 30 como a los 120 minutos después del tratamiento siguiendo la aplicación de la formulación de “mousse” con petrolatum al 50%. No se observó diferencia significativa en la tasa de TEWL entre los lugares de control a lo largo del periodo de prueba de 120 minutos ( $P = 0,19$ , ANOVA).

#### *Conclusión*

La aplicación de la formulación de “mousse” conteniendo 50% de petrolatum con una dosis de  $10 \text{ mg/cm}^2$  ocluyó significativamente la piel tal como se ha determinado por las disminuciones en la tasa de TEWL observadas en los antebrazos de 6 voluntarios sanos.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico que comprende una cantidad efectiva de:

5 un ingrediente farmacéuticamente activo,

un agente oclusivo que comprende petrolatum y un aceite mineral,

10 un disolvente acuoso,

un cosolvente orgánico,

un componente emulsionante, y

15 un propulsor,

siendo el ingrediente farmacéuticamente activo insoluble tanto en agua como en el agente oclusivo; encontrándose presente el agente oclusivo en una cantidad de 10 a 50% en peso, basado en el peso total del compuesto, que es una cantidad suficiente para formar una capa oclusiva sobre la piel en la utilización.

2. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según la reivindicación 1, en el que el ingrediente farmacéuticamente activo insoluble en agente oclusivo y en agua es seleccionado entre el grupo que consiste en un analgésico, un antiinflamatorio, un antifúngico, un antibacteriano, un anestésico, una xantina, una hormona sexual, un antiviral, un antiprurítico, un antihistamínico o un corticosteroide.

3. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según la reivindicación 2, en el que el ingrediente farmacéuticamente activo es un corticosteroide de uno o varios de los grupos que consisten en betametasona valerato y clobetasol propionato.

4. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente farmacéuticamente activo se encuentra presente en una cantidad de 0,005% a 10% en peso, basado en el peso total del compuesto.

5. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según la reivindicación 4, en el que el ingrediente farmacéuticamente activo se encuentra presente en una cantidad de 0,05% a 1% en peso, basado en el peso total del compuesto.

6. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente oclusivo se encuentra presente en una cantidad de 20 a 50% en peso, basado en el peso total del compuesto.

7. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente oclusivo se encuentra presente en una cantidad que llega a 40% en peso, basado en el peso total del compuesto.

8. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente emulsionante es seleccionado entre uno o varios del grupo que consisten en tensoactivos no iónicos, catiónicos o aniónicos, alcoholes grasos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos.

9. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según la reivindicación 8, en el que el componente emulsionante comprende una mezcla de sorbital monostearato y polisorbato 60.

10. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente emulsionante se encuentra presente en una cantidad de 1 a 15% en peso, basado en el peso total del compuesto.

11. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente acuoso se encuentra presente en una cantidad de 25% a 95% en peso, basado en el peso total del compuesto.

12. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cosolvente orgánico se encuentra presente en una cantidad de 0,25% a 50% en peso, basado en el peso total del compuesto.

13. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según la reivindicación 12, en el que el cosolvente orgánico es un alquil benzoato.

## ES 2 299 258 T3

14. Compuesto esponjoso de aerosol farmacéutico tópico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el propulsor del aerosol es un hidrocarburo y se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 2,5% y 20% en peso, basado en un peso total del compuesto.

5 15. Dosificador de aerosol farmacéutico que comprende un compuesto esponjoso farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

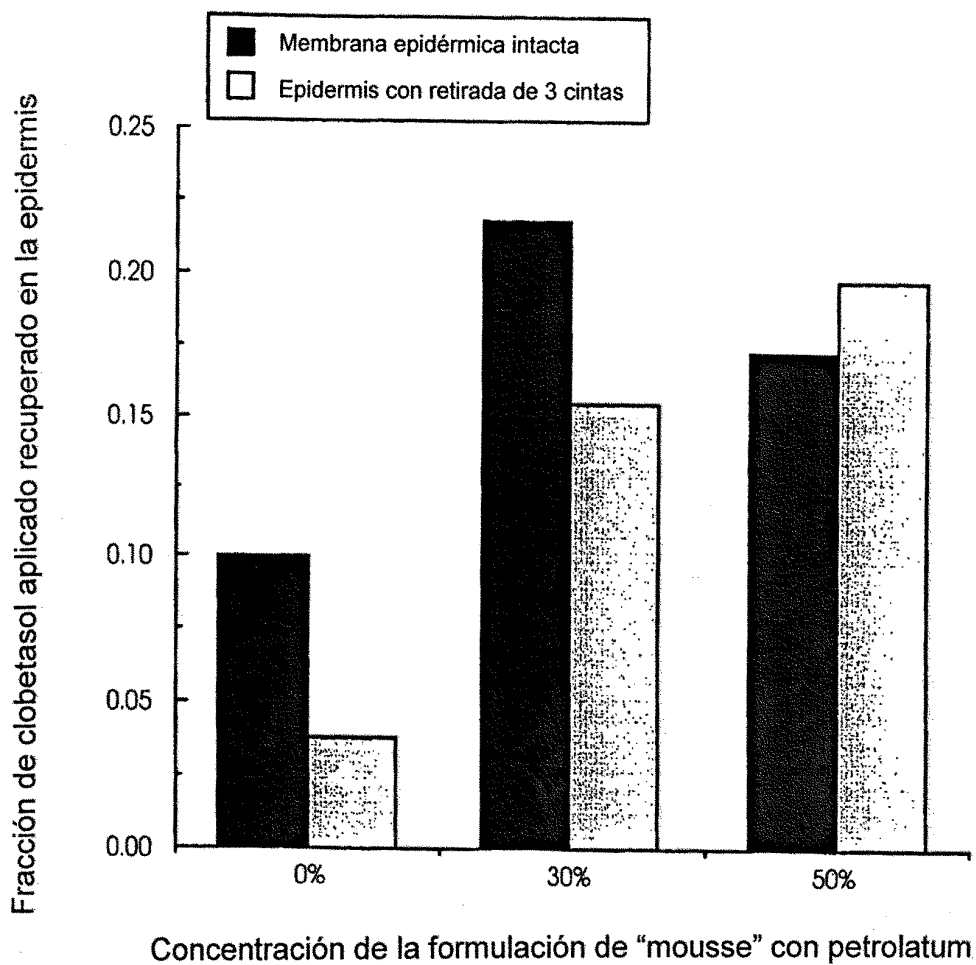


Figura 1

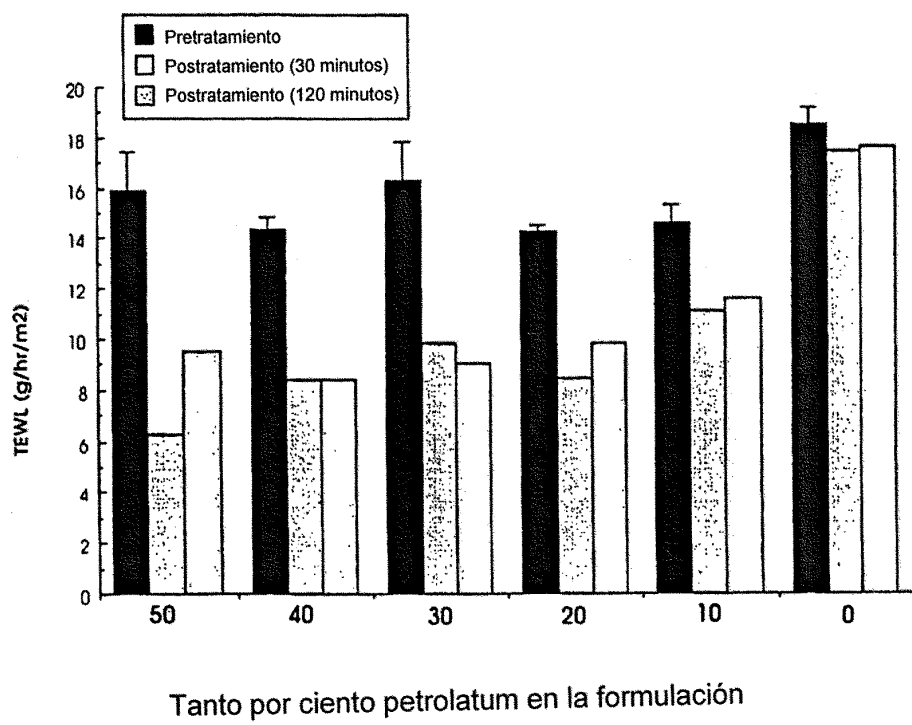


Figura 2

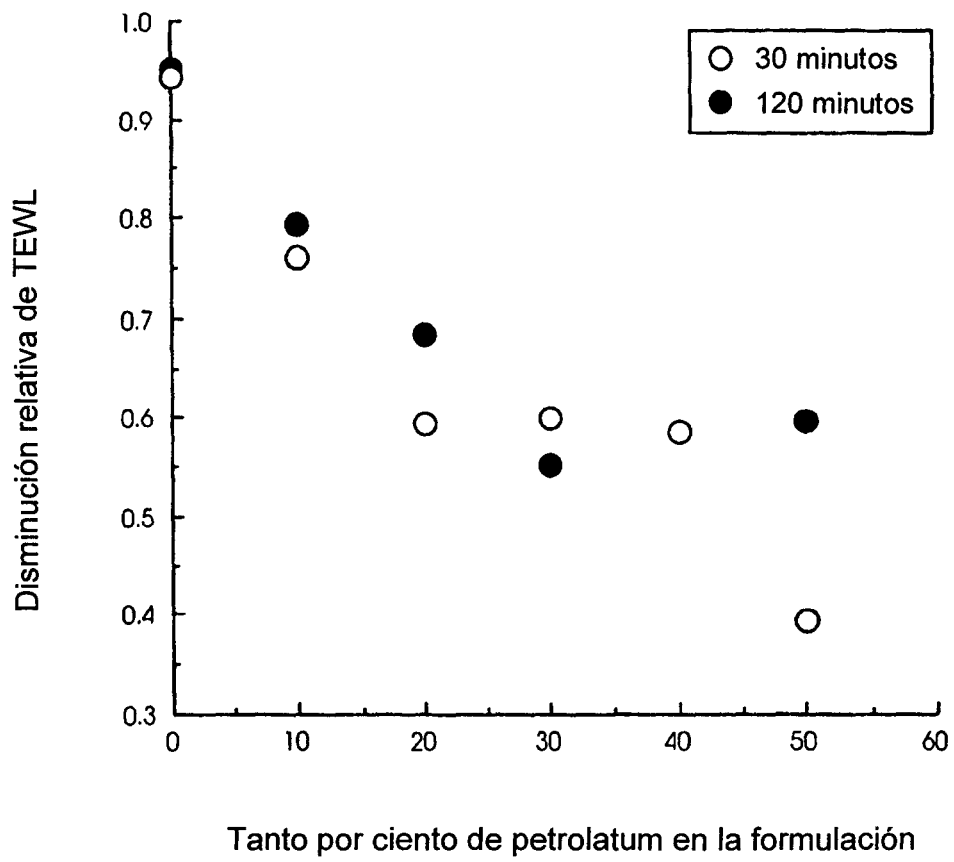


Figura 3

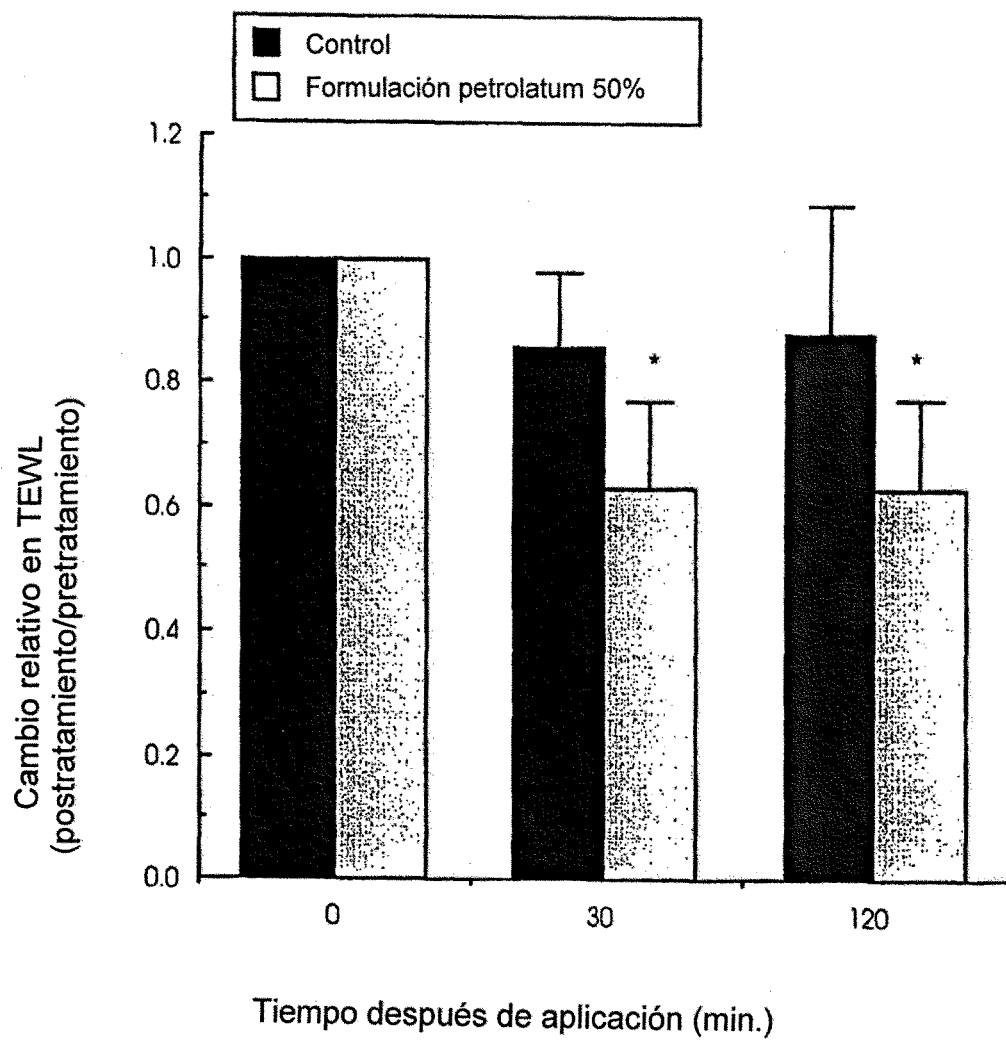


Figura 4