

(11) Número de Publicação: **PT 1112062 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/12 (2007.10) **A61K 31/573** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **1999.09.08**

(30) Prioridade(s): **1998.09.11 AU PP583198**

(43) Data de publicação do pedido: **2001.07.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.12.19**
059/2008

(73) Titular(es):

STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD
8 MACRO COURT ROWVILLE, VICTORIA 3178
AU

(72) Inventor(es):

ALBERT ZORKO ABRAM **AU**

(74) Mandatário:

MARIA DO ROSÁRIO MAY PEREIRA DA CRUZ ALVES
GARCIA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE INGREDIENTES FARMACÊUTICOS ACTIVOS

A presente invenção fornece uma composição para a administração tópica de ingredientes farmacêuticos activos.

Já se conhecem várias espumas de quebra rápida e lenta de aerossóis ou não para a entrega de ingredientes farmacêuticos activos. Em particular, a composição de espuma é um sistema de emulsão aquosa. A composição de espuma, durante a actuação produz uma espuma estável, homogénea e expansível que quebra facilmente com pressão. Uma composição deste tipo é frequentemente referida como espuma de aerosol ou "mousse".

As composições de mousse são usadas para a entrega tópica de ingredientes farmacêuticos activos. Um exemplo de tais composições está no pedido de patente Australiana 80257/87 que divulga uma composição de mousse para a entrega tópica do ingrediente farmacêutico activo, minoxidil. No entanto, a eficiência deste sistema para a entrega de ingredientes farmacêuticos activos é limitada.

Para além disso, a maioria das loções e cremes tópicos ou sugeridos na arte anterior para a entrega de ingredientes farmacêuticos activos contêm grandes quantidades de petrolatum ou de outros agentes oclusivos que actuam como barreira na pele. Estas barreiras reduzem a evaporação da mistura na pele, o que leva a um aumento da humidade no estrato córneo e na epiderme e aumenta a entrega tópica dos ingredientes farmacêuticos activos.

No entanto, na prática seria desejável não incluir estas estas grandes quantidades de agentes oclusivos na formulação da mousse porque quando se utilizar a formulação da mousse, será uma mousse menos estável e na sua aplicação deixa uma camada gordurosa e pegajosa que pode ser considerada como não aceitável pelo consumidor.

Na arte anterior, nas Patentes Americanas 5,002,680 e 4,981,677 divulgam-se composições de mousse que contêm um agente oclusivo como o petrolatum. Estas composições estão direccionadas para fins cosméticos e não providenciam qualquer divulgação sobre a sua adequabilidade para outros fins ou para potenciar a entrega tópica de ingredientes farmacêuticos activos. Para além disso, em relação à Patente Americana 4,981,677, a formulação inclui um componente de amido. Por conseguinte, não é evidente que se forme uma camada oclusiva.

A EP-A-0 484 530 divulga uma preparação de aerosol espumosa para ser usada como base de cosméticos, quasi-drogas, medicamentos e por aí adiante, que contém 0,1 a 5 % p/v de um agente tensioactivo, 0,05 a 10% p/v de um álcool inferior e/ou um glicol, 3 a 25% p/v de água e 60 a 95% p/v de n-butanegás.

A WO 96/27376A divulga uma preparação de aerosol espumosa que contém uma substância activa corticosteróide, um agente de quebra rápida de espumas, um agente propulsor e um agente de tamponamento. O agente de quebra rápida de espumas normalmente contém álcool alifático, água, um álcool gordo e um agente tensioactivo.

Woodford R. et al: Bioavailability and Activity of Topical Corticosteroids from a Novel Drug Delivery System, the Aerosol Quick-Break Foam, Journal of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, US, vol. 66, No. 1. January

1977, páginas 99-103 divulgam uma composição de espuma com benzoato de betametasona, álcool desidratado e água.

A WO 93/25189 A divulga uma formulação de antibiótico útil no tratamento de queimaduras e abrasões e adaptada para aplicação tópica como espuma clinicamente solúvel em água, o processo para a preparação da formulação e de um sistema dispensador especial para a aplicação da mesma. Numa forma de realização, a composição da espuma contém 1% de sulfadiazina de prata, 8,22% de petrolatum, álcool estearílico e água.

Assim sendo, seria um grande avanço na arte se a composição de mousse pudesse ser fornecida e potenciase a entrega tópica do ingrediente farmacêuticamente activo ao mesmo tempo que fosse uma composição farmacêuticamente elegante e aceitável para o consumidor.

Num primeiro aspecto da presente invenção, fornece-se uma composição de espuma aerosol farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de

- um ingrediente farmacêuticamente activo,
- um agente oclusivo que contém petrolatum e um óleo mineral,
- um solvente aquoso,
- um co-solvente orgânico como componente emulsificante, e um agente propulsor,

sendo que o ingrediente farmacêuticamente activo é insolúvel na água e no agente oclusivo;

o agente oclusivo está presente numa quantidade 10% a 50% por peso, com base no peso total da composição, que é uma quantidade suficiente para formar uma camada oclusiva na pele durante a sua utilização.

A presente invenção tem como base a descoberta surpreendente de que uma formulação de mousse com uma quantidade relativamente baixa de um agente oclusivo ainda é capaz de reduzir a perda de água trans-epidérmica e assim, em teoria, aumentar a permeabilidade da pele de modo a se conseguir um maior efeito de penetração da droga na pele permanecendo uma composição farmacologicamente elegante e aceitável para o consumidor.

O ingrediente farmacologicamente activo insolúvel na água pode ser de qualquer tipo apropriado. Pode-se usar um analgésico como a capsaicina ou o piroxano, um antifúngico como o clotrimazole ou nitrato de miconazole, um antibacteriano como a nitrofurazona ou gramcidina, anestésicos como a benzocaína ou lidocaína, antivíricos como o aciclovir ou penciclovir, anti-pruríticos como o crotamiton ou fenol, anti-histamínicos como a clorfeniramina ou triprolidina, xantina como a cafeína, hormonas sexuais como o estradiol ou testosterona, um agente anti-inflamatório ou um corticosteróide.

Prefere-se um corticosteróide. Os corticosteróides podem ser seleccionados de entre um ou mais do grupo que consiste em, valerato de betametasona e propionato de clobetasol.

Prefere-se o propionato de clobetasol.

O ingrediente farmacologicamente activo pode estar presente em quaisquer quantidades eficazes. O ingrediente farmacologicamente activo pode estar presente em quantidades de aproximadamente 0,005% por peso a aproximadamente 10% por peso, de preferência de aproximadamente 0,05% por peso a aproximadamente 1% por peso, com base no peso total da composição farmacêutica de espuma em aerosol.

A base da espuma em aerosol pode ser feita usando composições que são bem conhecidas na arte.

A composição farmacêutica de espuma em aerosol também inclui uma quantidade eficaz de um propulsor de aerosol. O propulsor de aerosol usado na composição da mousse pode ser qualquer gás apropriado como um hidrocarboneto, por exemplo, propano, butano, CFCs, HFCs, azoto ou ar. Numa forma de realização preferida, o propulsor de aerosol é um hidrocarboneto. Quando o propulsor de aerosol é um hidrocarboneto pode estar presente numa quantidade de aproximadamente 2,5% a 20% por peso, de preferência de 2,5% a 7,5% por peso, com base no peso total da composição farmacêutica de mousse. O agente propulsor pode ser introduzido na composição da mousse no momento do enchimento utilizando, por exemplo, um dispensador de aerosol padrão, por exemplo, um conjunto de lata de spray.

O agente oclusivo utilizado na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção contém petrolatum e óleo mineral. Uma camada de oclusão ou barreira de hidratação é uma camada ou barreira suficiente para ter como resultado uma redução da perda de água trans-epidérmica, o que resulta na hidratação da pele.

O agente oclusivo está presente numa quantidade de 10 a 50% por peso, com base no peso total da composição, o que é suficiente para permitir a formação de camada de oclusão ou barreira de hidratação na pele do paciente. Surpreendentemente, os requerentes descobriram que é possível formar essa camada de oclusão com uma quantidade relativamente pequena de agente oclusivo. Por exemplo, a quantidade de agente oclusivo na composição da mousse pode ser até aproximadamente 40% por peso ou menos com base no peso total da composição. Numa forma de realização preferida da invenção, a quantidade de agente oclusivo na composição da mousse pode ser até aproximadamente 50%, mais preferivelmente de aproximadamente 20 a 50% por peso.

A composição farmacêutica de mousse também inclui uma quantidade eficaz de um agente emulsificante.

O emulsificante ou agente tensioactivo pode ser seleccionado de entre um ou mais do grupo que consiste em agentes tensioactivos não-iónicos, aniónicos e catiónicos, por exemplo, álcoois gordos, ácidos gordos e sais de ácidos gordos.

Os emulsificantes ou agentes tensioactivos apropriados incluem agentes tensioactivos não-iónicos, aniónicos e catiónicos não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos de agentes tensioactivos não-iónicos incluem ésteres de glicerol ácidos gordos, como o glicerol monoestearato, ésteres de glicol ácidos gordos como o propilenoglicol monoestearato, ésteres de álcoois polihídricos e ácidos gordos como o polietilenoglicol (400) monooleato, ésteres de polioxietileno ácidos gordos como o polioxietilene (40) estearato, éteres de polioxietileno álcoois como o éter polioxietilene (20) estearil, ésteres de polioxietilene sorbitano ácidos gordos como o polioxietilene sorbitano monoestearato, ésteres de sorbitano como o monoestearato de sorbitano, glicósidos alquilo como o cetearilo glucósido, etanolamidas de ácidos gordos e seus derivados como a dietanolamida de ácido esteárico, e semelhantes. Exemplos de agentes tensioactivos aniónicos adequados incluem sabões alcalinos como os sais de sódio, potássio e amónio de ácidos carboxílicos alifáticos, normalmente ácidos gordos, como o estearato de sódio. Os sabões de amina orgânicos, também incluídos, incluem sais de amina orgânicos de ácidos carboxílicos alifáticos, normalmente ácidos gordos, como o estearato de trietanolamina. Outro grupo de sabões apropriados são os sabões metálicos, sais de metais polivalentes amónio de ácidos carboxílicos alifáticos, normalmente ácidos gordos, como o estearato de alumínio. Outras classes de agentes tensioactivos apropriados incluem álcoois de ácidos gordos sulfatados como o

lauril sulfato de sódio, óleos sulfatados como o éster sulfúrico de sal dissódico de ácido ricinoleico, e compostos sulfunados como os sulfunatos de alquilo incluindo cetano sulfunato de sódio, sulfunatos de amida como o N-metil-N-oleíl laurato de sódio, ésteres de ácido dibásicos sulfunatados como o dioctil sulfosuccinato de sódio, aril sulfunatos de alquilo como o dodecilbenzene sulfunato de sódio, naftaleno sulfunatos de alquilo como isolpropil naftaleno sulfunato de sódio, sulfunato de petróleo como o arilnaftaleno com substituintes alquilo. Exemplos de agentes tensioactivos catiónicos adequados incluem sais de amina como o octadecil cloreto de amónia, compostos de amónia quaternários como o cloreto de benzalcónio.

São preferidos os agentes tensioactivos que são uma mistura de monoestearato de sorbitano e polisorbato 60.

O componente emulsificante pode estar presente em qualquer quantidade estabilizante adequada. De preferência, o componente emulsificante pode estar presente numa quantidade em que o ratio do componente emulsificante em relação ao agente oclusivo, ingrediente farmacêutico activo e co-solvente é de cerca de 1:5. O componente emulsificante pode estar presente numa quantidade de cerca de aproximadamente 1% a 15% por peso, de preferência aproximadamente 2,0% a 5,0% por peso, como base no peso total da composição farmacêutica de mousse.

O solvente aquoso pode estar presente numa quantidade de aproximadamente 25% a 95% por peso, de preferência aproximadamente 70% a 85% por peso, com base no peso total da composição farmacêutica de mousse.

A composição também inclui um co-solvente orgânico. O solvente orgânico pode ser um éster de ácido gordo, por exemplo, um alquil benzoato C12-C15, um álcool de cadeia média a longa, uma pirrolidona aromática e/ou alquilo, uma cetona aromática e/ alquilo e/ou cíclica, um éter aromático e/ alquilo e/ou cíclico, anéis aromáticos substituídos e/ou não substituídos simples ou múltiplos, alcanos de cadeia linear e/ou de cadeia ramificada e/ou cíclicos ou silicone. O co-solvente orgânico pode estar presente em quantidades de aproximadamente 0,25% a 50% por peso, de preferência 0,5% a 2% por peso, com base no peso total da composição farmacêutica de mousse. Os co-solventes orgânicos preferidos incluem alquil benzoatos C12-C15 (FINSOLV TN) e triglicérido caprílico/ cáprico (CRODAMOL GTCC).

A composição farmacêutica de mousse de acordo com a presente invenção também pode conter outros ingredientes não essenciais. A composição pode conter até 10% por peso de adjuvantes farmacêuticos convencionais. Estes adjuvantes ou aditivos incluem conservantes, estabilizantes, antioxidantes, agentes de ajuste de pH, potenciadores de penetração na pele e agentes modificadores da viscosidade.

EXEMPLOS

A presente invenção será agora descrita com mais detalhe com referência às figuras e exemplos acompanhantes. Deve entender-se que a descrição seguinte é ilustrativa.

A Figura 1 ilustra o efeito do conteúdo em petrolatum em experiências in vitro de penetração epidérmica do clobetasol de formulações tópicas de mousse 72 horas após aplicação de 10 mg/cm² de formulação.

A Figura 2 ilustra o efeito do conteúdo em petrolatum na taxa de perda de água trans-epidérmica (TEWL) determinada no antebraço de um voluntário saudável, 30 e 120 minutos após aplicação de 10 mg/cm² de formulação.

A Figura 3 ilustra a diminuição relativa da taxa de perda de água trans-epidérmica (TEWL) observada no antebraço de um voluntário saudável com concentrações crescentes de petrolatum nas formulações tópicas aplicadas.

A Figura 4 ilustra o efeito da aplicação de formulação de mousse com 50% de petrolatum na taxa relativa de TEWL no antebraço de um voluntário saudável (média \pm SD, n=6).

Exemplo Referência 1: Formulações

[0031] Preparou-se uma série de 7 formulações farmacêuticas de acordo com a presente invenção. A composição de cada formulação está na Tabela 1.

Tabela 1

Ingrediente	1	2	3	4	5	6	7
Petrolatum	10%	10%	20%	30%	30%	40%	50%
Propionato de clobetasol	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Triglicérido Caprílico/ Cáprico	-	-	-	-	10%	-	-
Benzoato de alquilo	10%	10%	10%	10%	-	10%	10%
Cetearil	2,5%	-	-	-	-	-	-

glucósido							
Estearato de sorbitano	-	1,63%	2,54%	3,44%	3,02%	4,35%	5,25%
Polisorbato 60	-	2,37%	3,46%	4,56%	4,98%	5,65%	6,75%
Água	72,25%	70,95%	58,95%	46,95%	46,95%	34,95%	22,95%
Conservantes	0,2%	-	-	-	-	-	-
Propulsor	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%

Exemplo Referência 2: Efeito da Concentração de Petrolatum na Penetração Epidérmica do Clobetasol in vitro de Formulações Tópicas de Mousse.

Objectivo

O objectivo do estudo foi:

(1) determinar a penetração do esteróide clobetasol na epiderme humana da aplicação tópica de formulações de mousse em que se incluíram concentrações crescentes de petrolatum como potencial agente oclusivo e potenciador da penetração.

(2) determinar a penetração do clobetasol a seguir à aplicação na epiderme intacta e que foi raspada 3 vezes com fita adesiva para se assemelhar à função de barreira do estrato córneo danificado observado nas condições dermatológicas nas quais se usa clinicamente a droga.

Método

Preparação de membranas epidérmicas: Separou-se pele abdominal de fêmea humana doada por dissecação com agulha para remover a gordura subcutânea e tecido não relacionado, e foi imerso em água a 60°C

durante 2 minutos para permitir a separação da junção epiderme-derme. Levantaram-se as membranas epidérmicas da derme fazendo rolar o dedo a partir de uma das extremidades e armazenaram-se em papel de filtro, o estrato córneo para cima, a -20°C até ser utilizado.

Estudos de Difusão: Montaram-se as membranas epidérmicas, o estrato córneo para cima e virado para a câmara do dador, em papel de filtro entre as duas metades de células de difusão tipo-Franz de vidro horizontais padrão (área aproximada $1,3\text{ cm}^2$). A metade debaixo das células de difusão foi cheia com aproximadamente 3,5 ml de meio receptor (quer 20% etanol em água destilada para estudos de membranas epidérmicas intactas ou solução Baxter 20% Intralipid® para estudos com pele raspada) e continuamente agitada com pequenas bolas magnéticas. As células juntas foram semi-submergidas num banho de água mantido a $35\pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

As formulações de mousse contendo 0,05% de clobetasol com a inclusão de 0, 30 ou 50% de petrolatum foram suavemente aplicadas na câmara dadora com um bastonete de plástico com extremidades arredondadas que foi esfregado à volta da superfície da pele de modo que a pele foi coberta com uma dose total de aproximadamente 10 mg/cm^2 . O peso da formulação aplicado foi verificado pela diferença no peso do bastonete de aplicação e do pequeno recipiente a partir do qual se aplicou a formulação, antes e depois da dosagem.

Deixou-se o clobetasol penetrar na epiderme durante 72 horas, e após este tempo removeu-se a formulação restante da superfície da pele por lavagem e fez-se uma única raspagem com fita para assegurar o mínimo material remanescente “não penetrado” na superfície da epiderme. A área de epiderme exposta à formulação foi depois removida da membrana usando uma agulha de aço inoxidável

lavada com metanol entre amostras para evitar qualquer contaminação cruzada de clobetasol. As amostras de epiderme, fita e de lavagem foram todas testadas quanto à concentração de clobetasol por cromatografia líquida de alta eficiência.

Resultados

A Figura 1 mostra a fracção da quantidade aplicada de clobetasol que se verificou ter penetrado nas membranas epidérmicas durante o estudo. Pode-se ver claramente que a inclusão de petrolatum nas formulações de mousse aumentaram a quantidade de clobetasol que penetrou na epiderme quer nas amostras de pele intacta quer raspada. A recuperação das quantidades aplicadas de clobetasol nas lavagens, nas fitas e na epiderme foi maior do que 75% em todos os casos.

Conclusão

As concentrações crescentes de petrolatum em formulações tópicas de mousse contendo 0,05% de clobetasol foram capazes de aumentar a penetração do esteróide na epiderme humana *in vitro* quer no modelo de pele intacta quer no de pele raspada.

Exemplo Referência 3a: O efeito da Concentração de Petrolatum na Oclusividade das Formulações Tópicas de Mousse

Objectivo

O objectivo do estudo foi determinar se o aumento da concentração de petrolatum nas formulações tópicas de mousse podia efectivamente ocluir a pele subjacente a assim conduzir a um aumento da hidratação local, que por sua vez se sabe que melhora a penetração percutânea das drogas apropriadas.

Método

Pode-se quantificar eficazmente graus relativos de oclusão na pele de humanos seguindo alterações na taxa normal de perda de água trans-epidérmica (TEWL) causadas por procedimentos como a aplicação de uma formulação. No presente estudo, usou-se uma sonda medidora TEWL simples comercialmente disponível (Tewameter, Courage and Khazaka, Cologne, Alemanha) para determinar a taxa TEWL (g/hr/m^2) em quadrados teste de 2×2 cm numerados no lado mediano do antebraço de um voluntário saudável. As leituras base de TEWL foram feitas em triplicado em cada local de teste antes da aplicação da formulação de mousse numa dose de 10 g/cm^2 contendo 0, 10, 20, 30, 40 ou 50% de petrolatum. De modo a assegurar que se manteve a dose de 10 g/cm^2 para cada formulação, pesou-se aproximadamente 40 mg de cada mousse para uma lamela de vidro que depois foi usada para espalhar uniformemente a mousse em cada um dos quadrados teste marcados antes de serem novamente pesados para determinar a quantidade total de mousse transferida para a pele.

Aos 30 e 120 minutos depois da aplicação da mousse, as determinações de TEWL foram repetidas em cada um dos locais teste. As alterações relativas de TEWL foram depois calculadas dividindo a taxa de TEWL a seguir à aplicação pela obtida no mesmo quadrado marcado no momento $t=0$.

Resultados

A Figura 2 mostra a taxa TEWL (g/hr/m^2) determinada em cada um dos locais teste antes do tratamento e novamente aos minutos 30 e 120 após a aplicação da mousse. Observou-se uma diminuição da taxa de TEWL com o aumento das concentrações de petrolatum nas formulações de mousse aos 30 e aos 120 minutos após a aplicação. A Figura 2 mostra claramente a relação entre a % de conteúdo de petrolatum em

cada uma das mousses teste e a alteração relativa resultante da taxa de TEWL determinada aos 30 e aos 120 minutos após a aplicação da formulação.

Conclusão

O aumento da concentração de petrolatum em formulações tópicas de mousse foi capaz de diminuir a taxa normal de TEWL, no antebraço de um voluntário saudável. As diminuições da taxa de TEWL observadas demonstram efectivamente que a concentração de petrolatum no produto conduz a um aumento da oclusividade relativa das formulações tópicas de mousse testadas.

Exemplo Referência 3b

Parte 2

Objectivo

O objectivo da segunda parte deste estudo foi determinar o grau de oclusividade conseguido pela formulação de mousse com 50% de petrolatum em vários voluntários saudáveis.

Método

O efeito de uma dose de 10 g/cm² de formulação de mousse com 50% na taxa normal de TEWL foi determinado no antebraço de 6 voluntários de um modo idêntico ao descrito em cima. As alterações relativas observadas na taxa de TWEL aos 30 e 120 minutos após a aplicação foram depois comparadas com locais controlo não tratados medidos ao mesmo tempo no antebraço testado de cada voluntário.

Resultados

A Figura 4 mostra as taxas relativas de TEWL determinadas nos 2 locais teste nos antebraços dos voluntários. Observaram-se diminuições significativas na TEWL ($P < 0,05$, ANOVA e teste t de Student) quer aos 30 minutos quer aos 120 minutos após os testes de tratamento com a aplicação de formulação de mousse com 50% de petrolatum. Não se observou diferença significativa na taxa de TEWL entre os locais controlo ao fim dos 120 minutos de período teste ($P = 0,19$, ANOVA).

Conclusão

A aplicação de uma formulação de mousse contendo 50% de petrolatum numa dose de 10 g/cm^2 ocluiu significativamente a pele, tal como determinado pela diminuição da taxa de TEWL observada no antebraço de 6 voluntários saudáveis.

Lisboa, 12 de Março de 2008.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. Não faz parte do documento de Patente Europeia. Apesar de se ter tido muito cuidado na compilação das referências, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO rejeita qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de patentes citadas na descrição

- AU 8025787 [0003]
- US 5002680 [0006]
- US 4981677 A [0006]
- US 4981577 A [0006]
- EP 0484530 A [0007]
- WO 9627376 A [0008]
- WO 9325189 A [0010]

Literatura não-patente citadas na descrição

- **WOODFORD R. et al.** Bioavailability and Activity of topical Corticosteroids from a Novel Drug delivery System, the Aerosol Quick-Break Foam. *Journal of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association*, January 1977, vol. 66 (1), 99-103 [0009]

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica **caracterizada por** incluir uma quantidade eficaz de:

um ingrediente farmacêutico activo,
um agente oclusivo contendo petrolatum e um óleo mineral,
um solvente aquoso,
um co-solvente orgânico,
um componente emulsificante, e
um propulsor,

sendo que o ingrediente farmacêutico activo é insolúvel na água e no agente oclusivo; o agente oclusivo está presente numa quantidade de 10% a 50% por peso, com base no peso total da composição, que é uma quantidade suficiente para formar uma camada oclusiva na pele, durante a utilização.

2. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o ingrediente farmacêutico activo insolúvel na água e no agente oclusivo ser seleccionado do grupo que consiste num analgésico, num agente anti-inflamatório num antifúngico, num antibacteriano, num anestésico, uma xantina, numa hormona sexual, num antivírico, num antiprurítico, num antihistamínico ou num corticosteróide.

3. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada por** o ingrediente farmacêutico activo ser um corticosteróide de um ou mais do grupo que consiste em, valerato de betametasona e propionato de clobetasol.

4. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o ingrediente farmacêutico activo estar presente numa quantidade de 0,005% a 10% por peso, com base no peso total da composição.

5. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada por** o ingrediente farmacêutico activo estar presente numa quantidade de 0,05% a 1% por peso, com base no peso total da composição.

6. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o agente oclusivo estar presente numa quantidade de 20 a 50% por peso, com base no peso total da composição.

7. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o agente oclusivo estar presente numa quantidade de até 40% por peso, com base no peso total da composição.

8. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o componente emulsificante ser seleccionado de entre um ou mais do grupo que consiste em agentes tensioactivos não-iónicos, aniónicos e catiónicos, álcoois gordos, ácidos gordos e sais de ácidos gordos.

9. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada por** o componente emulsificante incluir uma mistura de monoestearato de sorbitano e polisorbato 60.

10. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o componente emulsificante estar presente numa quantidade de 1% a 15% por peso, com base no peso total da composição.

11. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o solvente aquoso estar presente numa quantidade de 25% a 95% por peso, com base no peso total da composição.

12. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o co-solvente orgânico estar presente numa quantidade de 0,25% por peso a 50% por peso, com base no peso total da composição.

13. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada por** o co-solvente orgânico ser um benzoato de alquilo.

14. Uma composição de espuma de aerosol farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o propulsor de aerosol ser um hidrocarboneto e está presente numa quantidade de 2,5% a 20% por peso, com base no peso total da composição.

15. Um dispensador de aerosol farmacêutico **caracterizado por** incluir uma composição de espuma farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

Lisboa, 12 de Março de 2008.

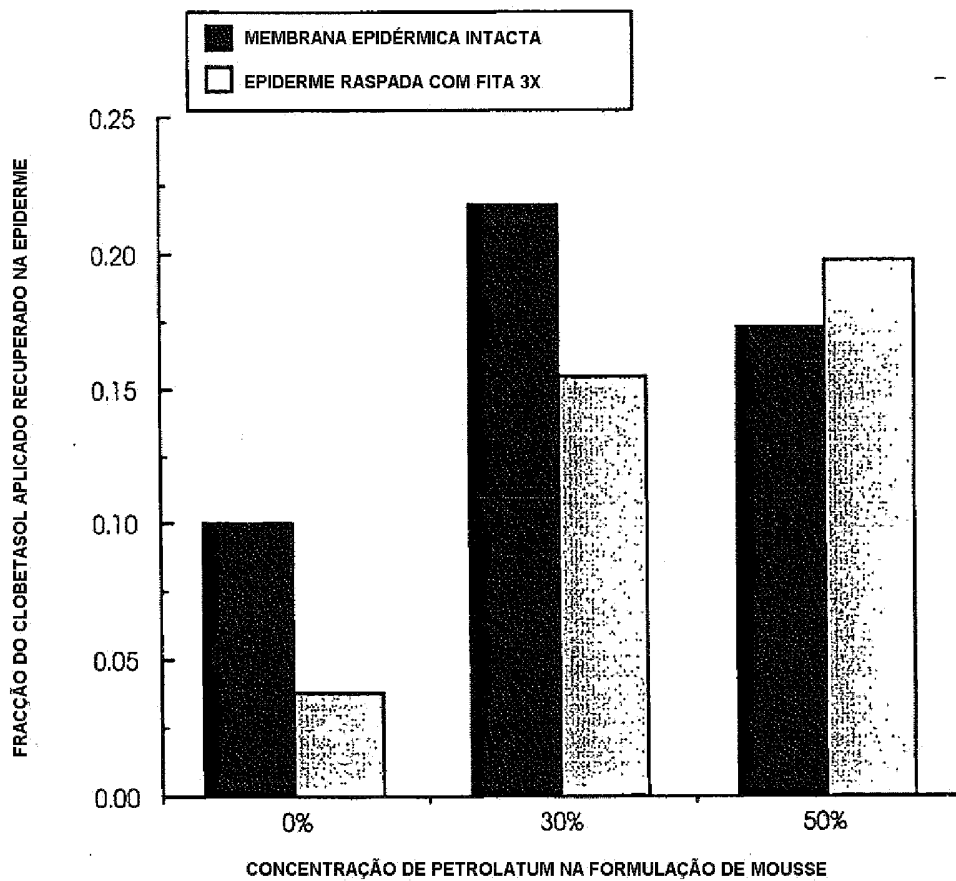


FIG. 1

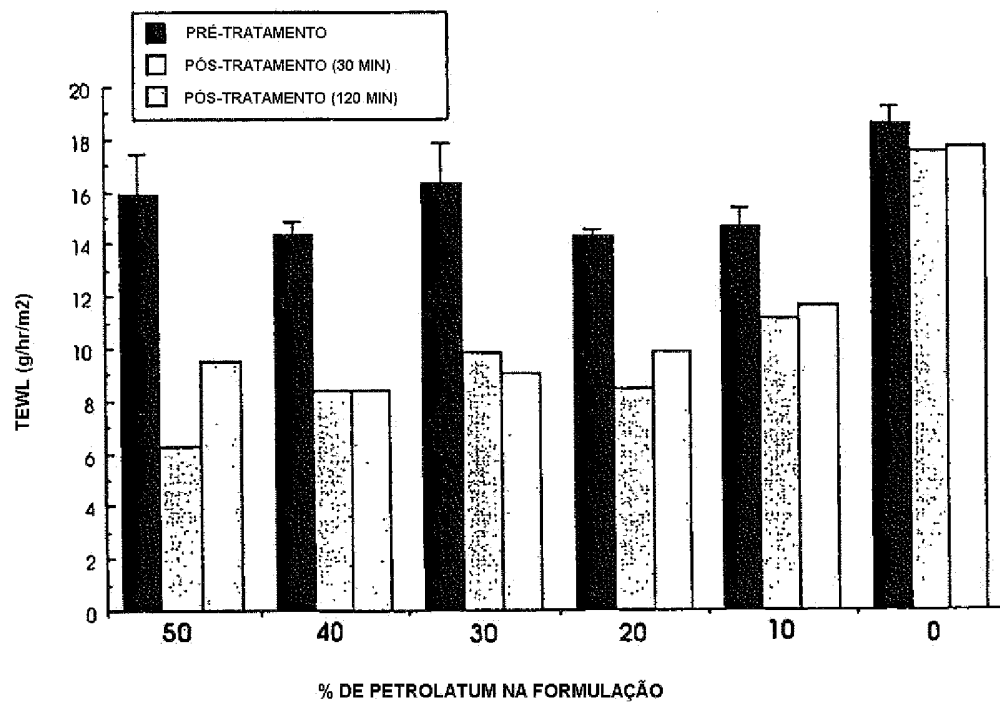


FIG. 2

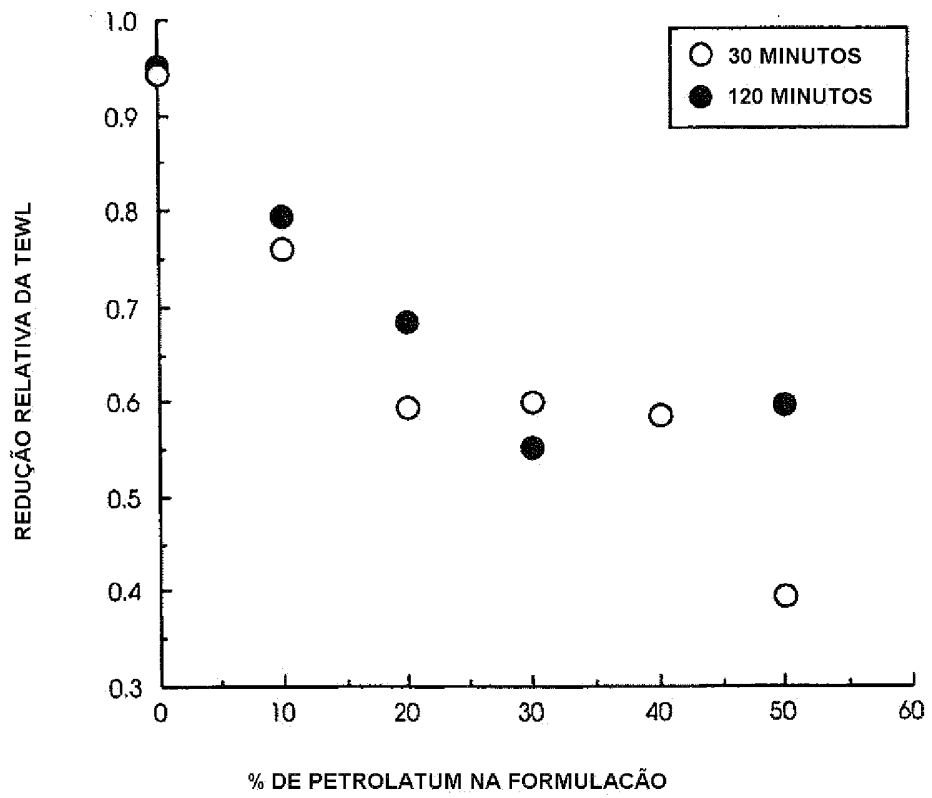


FIG. 3

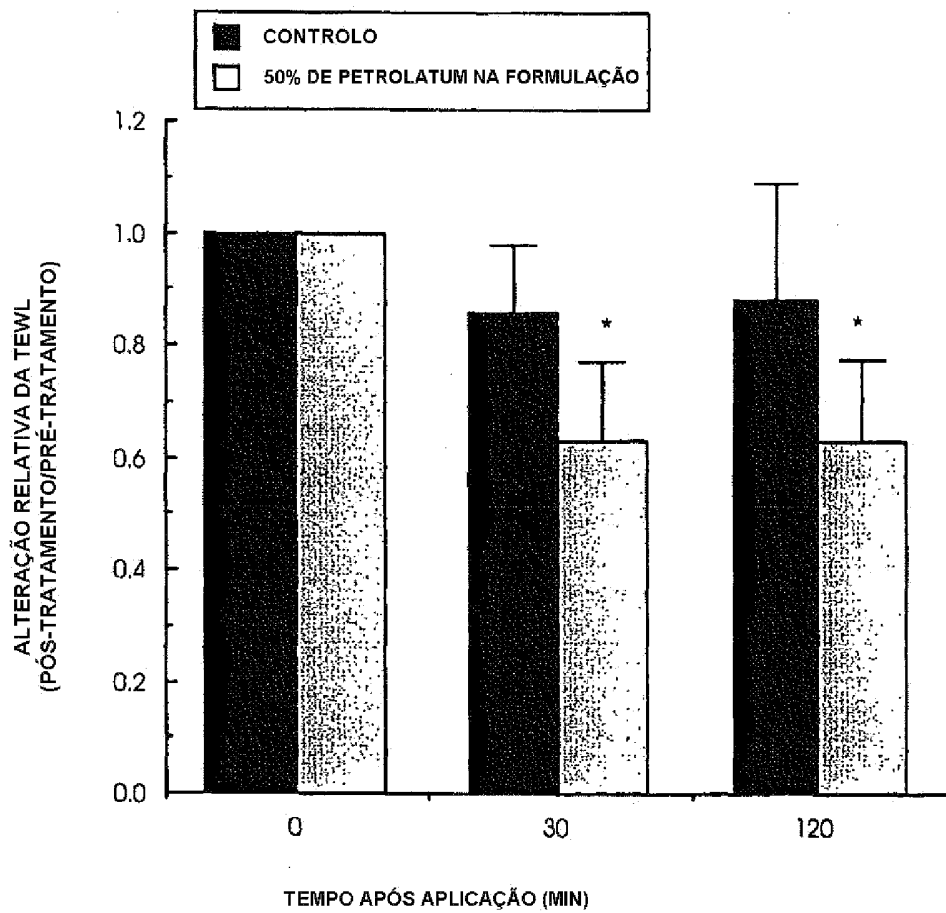


FIG. 4