

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 321**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192	(2006.01) A61K 31/573	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01) A61K 31/7036	(2006.01)
A61K 31/57	(2006.01) A61K 31/7034	(2006.01)
A61K 31/58	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/7056	(2006.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	
A61K 47/02	(2006.01)	
A61K 47/10	(2006.01)	
A61K 47/18	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2001** **E 08020820 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2052714**

54 Título: **Composición para tratar un trastorno de la piel en un ser humano**

30 Prioridad:

03.08.2000 US 632508

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.01.2014

73 Titular/es:

DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES, INC.
(100.0%)
1330a Redwood Way
Petaluma CA 94954-6542, US

72 Inventor/es:

DOW, GORDON J.;
LATHROP, ROBERT W. y
DOW, DEBRA A.

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 437 321 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

[0001] Esta invención se refiere a una composición para tratar un trastorno de la piel en un ser humano.

5 ANTECEDENTES

[0002] Los trastornos de la piel son un problema común en la infancia, en la adolescencia y en la edad adulta. Los trastornos de la piel pueden incluir, por ejemplo, acné, enfermedades inflamatorias tales como eccema atópico o rosácea.

[0003] El acné vulgar es una enfermedad folicular caracterizada por inflamaciones pilosebáceas tales como espinillas, pápulas, pústulas, quistes y nódulos. Siendo principalmente una enfermedad de la adolescencia (y a menudo una causa de problemas emocionales), el acné se origina endógenamente y es el resultado de influencias multifactoriales. Los factores progresivos principales en el desarrollo del acné incluyen hiperqueratosis del epitelio folicular, aumento de la producción de sebo y proliferación de *Propionibacterium acnes*. Estos factores son responsables principalmente de la hiperqueratosis del revestimiento del folículo, incluyendo la retención de queratina y sebo, así como los subproductos de ácidos grasos libres de la metabolización de *P. acnes* que pueden producir pápulas inflamadas de acné y pústulas.

[0004] Aunque el acné puede estar influenciado también por factores exógenos y hormonales, la investigación se ha centrado en la eliminación de *P. acnes*, la causa más común de la inflamación. Hasta la fecha, la patogénesis del acné no se entiende completamente y actualmente no hay cura para la enfermedad. Se han usado muchas medicaciones sistémicas y tópicas, tales como tetraciclina, para tratar y controlar el acné. Sin embargo, ninguna es universalmente satisfactoria.

[0005] El tratamiento del acné se tipifica por la "polifarmacia", mediante la cual los médicos emplean el tratamiento simultáneo con una diversidad de modalidades. La búsqueda de tratamientos mejorados para el acné ha sido amplia y continua durante las últimas décadas. La mejora de las propiedades cosméticas para fomentar el cumplimiento de la terapia por parte del usuario, el uso de terapias tópicas en lugar de fármacos sistémicos para reducir la toxicidad y los efectos secundarios y la introducción de nuevos fármacos y formulaciones representan la vanguardia de los avances en el tratamiento del acné.

[0006] El primer uso de un antibiótico tópico, eritromicina, para el tratamiento del acné se notificó por Fulton (Fulton, J.E. Jr. y Pablo G. Topical antibacterial therapy for acne. Study of the family of erythromycins. Arch. Dermatol. 110:83-86, 1974). La administración tópica de estos potentes agentes tiene la ventaja de que se producen menos efectos secundarios, particularmente los debidos a efectos de fármacos sistémicos, por ejemplo náuseas, alteraciones gastrointestinales, diarrea y proliferación en exceso de levaduras vaginales.

[0007] En el tratamiento tópico del acné se han empleado antibióticos de lincomicina (Patente de Estados Unidos N° 3.969.516). La lincomicina se comercializó por Upjohn Co. (ahora Pharmacia & Upjohn) como Cleocin T en solución, gel, loción y toallitas aplicadoras. El Cleocin T en gel supuso una mejora con respecto al Cleocin T en solución debido a la eliminación del alcohol y la facilidad de aplicación en la piel de la cara para el tratamiento del acné. Este gel se basa en carbómero 934, NF.

[0008] La dermatitis atópica es una enfermedad poligénica con una predilección hereditaria e influenciada fuertemente por factores ambientales. La afección afecta a bebés, niños, adolescentes y adultos y es de naturaleza alérgica. La distribución es simétrica, implicando típicamente la cara, el cuello y las áreas de flexión. La dermatitis atópica es crónica, recurrente y normalmente prurítica. El tratamiento tópico con frecuencia incluye corticosteroides tópicos tales como desonida, valerato de hidrocortisona, acetónido de fluocinolona, acetónido de triamcinolona, valerato de betametasona, butirato de hidrocortisona, propionato de halobetasol, dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, propionato de fluticasona, budesonida o similares.

[0009] La rosácea es una erupción inflamatoria crónica de la nariz, la cara y otras áreas de la piel que se enrojecen. La enfermedad es más común en mujeres de mediana edad y se caracteriza por eritema, pápulas, pústulas, telangiectasia y aumento de las glándulas sebáceas. La etiología causante no está totalmente clara, sin embargo, son factores de predisposición la debilidad vasomotora y la menopausia. En el contenido de los folículos postulares inflamados a menudo se encuentra el organismo *Demodex folliculorum* y tiene un posible papel en este trastorno de la piel. Los tratamientos incluyen metronidazol tópico y antibióticos orales del tipo tetraciclina.

[0010] EP 0,393,904 describe una formulación que contiene tretinoína, un agente gelificante, un material proteináceo, y agua, para su uso en la aplicación tópica de tretinoína. La formulación de base acuosa está exenta de aceite y grasa, exenta de alcohol, y es rica en material proteináceo. Se indica que la formulación es estable en el tiempo, que es comedogénica y que es menos irritante y secante para la piel.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0011] Un aspecto de esta invención es una composición de un gel acuoso tópico que tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 y una viscosidad menor de 15.000 cP para el tratamiento de una afección de la piel en un ser humano, comprendiendo la composición:

- (a) cantidades terapéuticamente eficaces de clindamicina fosfato y tretinoína,
- (b) un polímero de ácido poliacrílico altamente reticulado y farmacéuticamente aceptable compatible con la clindamicina fosfato y la tretinoína,
- (c) una base farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH,
- (d) opcionalmente, un disolvente miscible con agua,

- (e) opcionalmente un conservante, y
- (f) agua.

[0012] Otro aspecto de la invención es una composición de un gel acuoso tópico, como se ha descrito arriba, para su uso en el tratamiento de una afección de la piel en un ser humano mediante administración tópica.

5

DESCRIPCIÓN ESPECÍFICA

[0013] Esta invención proporciona un nuevo sistema de liberación tópica en gel o loción para el tratamiento de enfermedades de la piel, particularmente el acné vulgar. Un aspecto característico del sistema es el uso de un material polimérico que proporciona un material de gel que tiene una viscosidad muy baja pero que es cosméticamente elegante y ayuda al proceso de administración proporcionando una composición vertible que fluye a través de la punta de un cuentagotas fácilmente.

La Composición

[0014] Un aspecto de esta invención es una composición que tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 y una viscosidad menor de 15.000 cP para el tratamiento de una afección de la piel en un ser humano. La composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clindamicina fosfato y tretinoína, un polímero de ácido poliacrílico altamente reticulado y farmacéuticamente aceptable compatible con la clindamicina fosfato y la tretinoína, opcionalmente un disolvente miscible con agua, una base farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH y agua. La composición puede incluir una solución del compuesto activo o suspensión.

[0015] La composición es útil en el tratamiento de afecciones cutáneas, p.ej. acné, rosácea o afecciones inflamatorias de la piel tal como dermatitis atópica. La composición incluirá dos o más compuestos en combinación. El agente activo es clindamicina fosfato junto con tretinoína.

[0016] Para describir los detalles de la composición, los intervalos numéricos proporcionados en este documento son las cantidades que proporcionan los resultados funcionales en la composición.

[0017] La composición de la invención incluirá un material polimérico que estará presente en una cantidad suficiente para llevar la viscosidad de la composición a un nivel no mayor de aproximadamente 15.000 cP, preferiblemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 12.000 y más preferiblemente entre aproximadamente 300 y aproximadamente 10.000. La viscosidad se determina a temperatura ambiente (20-25°C) usando un viscosímetro Brookfield modelo DV-I+, aguja N° 27 a 12 revoluciones por minuto (rpm). Si la viscosidad medida es menor de 4.000 cP, debe usarse una aguja N° 21 en lugar de una aguja N° 27. Manteniendo la viscosidad por debajo de aproximadamente 15.000 cP, se consiguen las ventajas de unas características cosméticas más atractivas y se facilita la aplicación de forma precisa al mejorarse el flujo y la vertibilidad.

[0018] Los polímeros que se han considerado particularmente útiles en la composición de la presente invención son polímeros de ácido poliacrílico ligeramente reticulados que están disponibles en BF Goodrich con el nombre comercial CARBOPOL®. Se denominan genéricamente carbómeros. Los polímeros CARBOPOL® son polímeros hidrofílicos basados en una estructura de ácido poliacrílico. Para uso en la presente invención, los polímeros ligeramente reticulados incluyen CARBOPOL® 910, 941, 971 y 981 y CARBOPOL® ETD 2050.

[0019] El CARBOPOL® 941 o 981 es particularmente valioso para la presente invención porque la viscosidad de un gel basado en CARBOPOL® 941 o 981 es baja con respecto a su concentración. Esta característica es el resultado del bajo nivel de reticulación dentro de la estructura polimérica en un sistema acuoso neutralizado. Por el contrario, los polímeros de ácido poliacrílico que presentan un alto nivel de reticulación, tales como el CARBOPOL® 980 o 974P, producen geles con mayor viscosidad a concentraciones comparables.

[0020] Una solución al 0,5% de CARBOPOL® 941 o 981 a un pH de 7,5 tiene una medida de viscosidad de 4.000 a 11.000 cP (viscosímetro Brookfield a 20 rpm) en comparación con la medición de viscosidad de 40.000 a 60.000 cP para una solución comparable al 0,5% de CARBOPOL® 940 o 980 (referencia: B.F. Goodrich Product Guide, Bulletin 2).

[0021] Esta característica de menor nivel de viscosidad de los polímeros de ácido poliacrílico ligeramente reticulados, por ejemplo CARBOPOL® 941 y 981, ofrece dos ventajas a la composición de la presente invención. Un gel obtenido a partir de uno de estos polímeros ligeramente reticulados proporciona mejor sensación en la piel y lubricidad que un gel de viscosidad comparable obtenido a partir de un polímero muy reticulado. En segundo lugar, un gel de baja viscosidad puede administrarse de forma muy precisa por medio de un cuentagotas o un dispensador de tipo de goteo en comparación con otros productos comerciales que son geles más espesos que no permiten una aplicación tan precisa.

[0022] La resina CARBOPOL® 941 NF y su alternativa polimerizada en codisolvente, resina CARBOPOL® 981 NF, proporcionan emulsiones y suspensiones permanentes a bajas viscosidades. Los geles producidos con estas resinas tienen una excelente transparencia. En sistemas iónicos, se comportan mejor que la mayoría de las resinas CARBOPOL® distintas y a concentraciones inferiores al 1,5% en sistemas disolventes. Los polímeros están disponibles en BF Goodrich Specialty Chemicals, 9911 Brecksville Road, Cleveland, OH 44414-3247.

[0023] Las resinas CARBOPOL® son polímeros de ácido acrílico reticulado con polialquénil éteres o divinil glicol. Los polímeros son polvos floculados de partículas primarias con un diámetro medio de aproximadamente 0,2 micrómetros. Los polvos floculados son aglomerados que tienen una media de 2 a 7 micrómetros como se determina por un contador Coulter. Estos aglomerados no pueden romperse en las partículas primarias una vez producidos.

[0024] Cada partícula primaria puede considerarse una estructura de red de cadenas poliméricas interconectadas

por entrecruzamientos. Sin los entrecruzamientos, la partícula primaria sería una colección de cadenas poliméricas lineales entrelazadas pero no unidas químicamente. Estos polímeros lineales son solubles en un disolvente polar tal como agua. Se hinchan en agua hasta 1000 veces su volumen original (y diez veces su diámetro original) para formar un gel, especialmente cuando se exponen a un entorno de pH superior a aproximadamente 4-6. Como el

5 valor de pK_a de estos polímeros es de $6,0 \pm 0,5$, los grupos carboxilato en el esqueleto del polímero se ionizan ocasionando una repulsión entre las partículas negativas, lo cual aumenta el hinchamiento del polímero. Los polímeros muy reticulados de este tipo no se disuelven en agua, en lugar de esto forman geles al formar dispersiones homogéneas.

10 **[0025]** La temperatura de transición vítrea de la resina CARBOPOL® es de 105°C (221°F) en forma de polvo. Sin embargo, la temperatura de transición vítrea se reduce espectacularmente cuando la resina entra en contacto con agua. Las cadenas poliméricas empiezan a girar y el radio de giro se vuelve cada vez mayor. Macroscópicamente, este fenómeno se manifiesta como un hinchamiento.

15 **[0026]** La composición acuosa de la invención opcionalmente incluirá un disolvente miscible con agua y un conservante. Si es necesario, estará presente el disolvente miscible con agua (es decir, un codisolvente) para ayudar a disolver el agente activo. El codisolvente puede ser un solo componente o una mezcla. Los ejemplos incluyen los que son miscibles con agua tales como etanol, propilenglicol, glicerina y polietilenglicol 400. Ciertos disolventes miscibles con agua, tales como glicerina o propilenglicol, también añaden propiedades humectantes beneficiosas a la composición. La composición del codisolvente miscible con agua puede modificar la liberación y la penetración del fármaco en la piel.

20 **[0027]** El conservante útil en la composición es un material que ayuda a asegurar una composición estable y/o previene el crecimiento de las bacterias. De esta manera, un conservante puede ser uno o más de los siguientes: un antioxidante, un quelante o un agente antibacteriano. Los conservantes adecuados incluyen metilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, ácido sórbico, imidurea, timerosal, galato de propilo, BHA, BHT, ácido cítrico y edetato disódico. Otro aditivo opcional es una fragancia. En general, ésta estará presente únicamente

25 **[0028]** Una composición preferida, particularmente para el tratamiento del acné, presentará un valor de pH de aproximadamente 3 a 9, preferiblemente de aproximadamente 4 a 7, y aún más preferiblemente de aproximadamente 5 a 6. De esta manera, la composición tiene un agente para ajustar el pH, cuando se necesite, a un nivel para ajustar el pH al intervalo deseado. Estos agentes incluyen muchas bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidróxido sódico y trometamina. El pH elegido dependerá, en parte, de la tolerancia al pH del agente activo elegido para la composición. Los ejemplos proporcionan directrices para ciertos compuestos y valores de pH adecuados para las composiciones.

30 **[0029]** Otro aspecto de esta invención es una realización con emoliente, es decir, una emulsión fluida o loción. Este aspecto de esta invención es una composición que tiene una fase oleosa interna dispersa con la ayuda de al menos un tensioactivo, por ejemplo un emulsionante, en agua. Los tensioactivos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen los conocidos como agentes aniónicos y no iónicos. Éstos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Vol. 1 en p. 251. Los tensioactivos representativos incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, estearato de sorbitán, estearato de polioxietileno, lauret sulfato sódico y lauret-10. Los componentes de la fase oleosa incluyen

40 los que se usan comúnmente en la técnica tales como aceite mineral, vaselina, alcohol estearílico, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo, ácido esteárico y cera blanca.

45 **[0030]** La siguiente Tabla proporciona intervalos operativos y preferidos de los diversos componentes para una composición de gel que tiene un ingrediente activo, que puede ser un solo compuesto o una combinación de dos o más compuestos. El término tensioactivo significa uno o más tensioactivos, que incluyen agentes hidratantes y emulsionantes.

TABLA A

Componente	% p/p		
	Operativo	Preferido	Más preferido
Ingrediente activo	0,005-10,0	0,01-5,0	0,05-2,0
Polímero de ácido poliacrílico	0,05-3,0	0,05-1,0	0,1-0,5
Codisolvente	0,0-70,0	0,0-40,0	0,0-25,0
Conservante	0,0-3,0	0,01-1,0	0,05-0,25
Tensioactivo*	0,0-8,0	0,0-5,0	0,0-3,5
Fase oleosa*	0,0-50,0	0,0-25,0	0,0-15,0
Agua	CS hasta 100	CS hasta 100	CS hasta 100
Base	CS pH	CS pH	CS pH

* Presente en caso de loción

50 **[0031]** La siguiente Tabla B presenta las concentraciones operativas, preferidas y más preferidas de ingredientes activos representativos que pueden usarse de forma beneficiosa en la puesta en práctica de la presente invención, solos o en combinación. La cantidad exacta se determinará fácilmente por un especialista por medio de la consulta de textos convencionales tales como el Physicians Desk Reference o Goodman y Gilman mencionados anteriormente en este documento.

TABLA B

Componente	% p/p		
	Operativo	Preferido	Más preferido
Antibiótico	0,1-5,0	0,5-2,0	0,5-1,0
Corticosteroide	0,005-2,5	0,01-1,0	0,05-0,1
Retinoide	0,005-0,5	0,05-0,1	0,025-0,05
Imidazol	0,1-5,0	0,5-2,0	0,75-1,0
AINE	0,1-3,0	0,2-2,0	0,2-1,0

[0032] Para preparar una forma de emulsión (es decir, una loción) de la presente invención como se indica en sentido amplio en la Tabla A, en la composición se incluyen el tensioactivo y el componente de la fase oleosa. La siguiente tabla ilustra la manera en la que se modifica la composición para formar una loción.

TABLA C

Componente	% p/p		
	Operativo	Preferido	Más preferido
Tensioactivo	0,1-8,0	0,5-5,0	1,0-3,5
Fase oleosa	1,0-50,0	2,5-25,0	5,0-15,0

[0033] La fórmula preferida de la composición debe carecer de conservante o tener un nivel reducido de conservantes en comparación con el material que está disponible en el mercado. Esto es importante porque la presencia de conservantes en una composición puede producir irritaciones o reacciones alérgicas de la piel. La reducción de la posibilidad de irritación o reacción alérgica de la piel en una composición proporciona un mejor producto. En relación con composiciones que contienen fosfato de clindamicina, el producto principal es Cleocin T Gel. Es un gel viscoso transparente que en ensayos ha demostrado que no se acepta tan bien como el material menos viscoso de la invención preparado con un polímero ligeramente más reticulado. Por medio del control de la viscosidad del gel a un bajo nivel, puede distribuirse de forma precisa desde un frasco de plástico transparente de presión en lugar desde un tubo de pomada. Se consiguen dos ventajas. Una es el control preciso de la dosificación por medio del uso de una punta con un orificio reducido y la mejora de la presentación del producto para la comercialización. Además, los ensayos han demostrado que el material menos viscoso es cosméticamente más elegante y esto hará que tenga un uso más regular.

[0034] Para preparar una composición de esta invención se usarán técnicas de formulación generales conocidas en la técnica de la ciencia farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company (1995). En los ejemplos puede encontrarse la preparación de formulaciones específicas.

[0035] Para preparar un gel con dos ingredientes activos donde uno está suspendido y el otro está disuelto, primero se añade el activo insoluble a un ingrediente miscible con agua, o una parte del agua con un tensioactivo, para su dispersión. Por separado, se disuelve el otro ingrediente activo y cualquier otro ingrediente conservante en el agua purificada. Se dispersa el agente gelificante en la solución acuosa con agitación apropiada. Después se añade la dispersión del primer ingrediente activo en el gel y se mezcla bien. Por último, se añade un agente de ajuste del pH para ajustar el pH al intervalo deseado. La preparación de un gel cuando se disuelven los dos ingredientes activos es similar, variando únicamente en la primera etapa. En primer lugar, se añade el ingrediente activo con menor solubilidad acuosa a un disolvente, mezcla de disolventes o agua. Se mezcla hasta que se disuelve. Por separado, se disuelve el otro ingrediente activo y cualquier ingrediente conservante en el agua purificada. Se dispersa el agente gelificante en la solución acuosa con agitación apropiada. Después se añade la solución del primer ingrediente activo al gel y se mezcla bien. Por último, se añade un agente neutralizador para ajustar el pH al intervalo deseado.

[0036] Para una combinación de fosfato de clindamicina, con tretinoína, pueden aplicarse tres estrategias de formulación a una composición de la invención: 1) un gel acuoso, formado a partir de un agente gelificante de carbómero ligeramente reticulado, con el fosfato de clindamicina disuelto y la tretinoína suspendida; 2) una emulsión de aceite en agua con el fosfato de clindamicina disuelto en el agua espesada con un agente gelificante de carbómero ligeramente reticulado y la tretinoína disuelta en una fase oleosa de líquido interno; y 3) una solución consistente en agua y disolventes orgánicos miscibles con agua con el fosfato de clindamicina y la tretinoína disueltos.

[0037] Las siguientes composiciones se proporcionan como representantes de los tipos de composiciones útiles en esta invención.

[0038] Una composición de gel donde el antibiótico en fosfato de clindamicina y el retinoide es tretinoína puede contener

(a)

- (i) de un 0,5% a un 2,0% p/p de fosfato de clindamicina y
- (ii) de un 0,01% a un 0,05% p/p de tretinoína;

(b) de un 0,1% a un 0,5% p/p del polímero;

(c) la base para ajustar el pH;

(d) de un 10% a un 30% p/p de un disolvente miscible con agua;

(e) menos de un 0,2% de un conservante; y

(g) cantidad suficiente de agua purificada hasta el 100% p/p.

[0039] Una composición de loción de fosfato de clindamicina y tretinoína de forma útil contendrá

(a)

5 (i) de un 0,5% a un 2,0% p/p de fosfato de clindamicina y

(ii) de un 0,01% a un 0,05% p/p de tretinoína;

(b) de un 0,1% a un 0,5% p/p del polímero;

(c) la base para ajustar el pH;

(d) de un 5% a un 30% p/p de un disolvente miscible con agua;

10 (e) menos de un 0,2% de un conservante; y

(f) una fase oleosa en combinación con al menos un tensioactivo para formar una emulsión; y

(g) cantidad suficiente de agua purificada hasta el 100% p/p.

Tratamiento

[0040] Los trastornos de la piel que se pueden tratar con la composición de la invención incluyen acné vulgar, rosácea y diversas afecciones inflamatorias incluyendo dermatitis atópica. Puede encontrarse una discusión de estas afecciones en el Manual Merck. Por ejemplo, el acné vulgar es una enfermedad inflamatoria que afecta a los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. Las lesiones son más comunes en la cara, pero también pueden verse afectados el cuello, el pecho, la parte alta de la espalda y los hombros.

[0041] El área afectada de la piel del sujeto puede estar en cualquier sitio del cuerpo en el que exista el trastorno de la piel. La cantidad de composición y el período de administración deben ser suficientes para mejorar el trastorno de la piel y serán dependientes del sujeto y de la afección cutánea. En general, se obtendrá una cantidad suficiente por medio de la aplicación con la punta cuentagotas de un frasco de presión o con un cuentagotas oftálmico en el área afectada y esta cantidad deberá frotarse suavemente en la piel. Normalmente, no se necesitarán más de unas pocas gotas para la aplicación en un área afectada.

Artículo de Fabricación

[0042] La composición para tratar un trastorno de la piel como se ha descrito anteriormente puede proporcionarse en un recipiente adecuado, preferiblemente un frasco cuentagotas. El frasco cuentagotas puede estar hecho de cualquier material, por ejemplo, vidrio, plástico rígido o plástico flexible. Otros medios de administración son un cuentagotas oftálmico o un tubo con un orificio con un tamaño pequeño adecuado, tal como un tubo de punta extendida.

[0043] La composición de esta invención puede introducirse y envasarse, por ejemplo, en un frasco de plástico de presión (por ejemplo, 42 g). En la Tabla D se describe un sistema de recipiente-cierre adecuado para la presentación de envase para la composición descrita.

35 **TABLA D**

TAMAÑO NOMINAL	CAPACIDAD DE REBALSE	DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL	FABRICANTE
1 oz	46 cc	- Frasco de polipropileno redondo, cilíndrico natural, acabado 15/415, Wheaton B-21411 - Tapón de punta cuentagotas de 15 mm de polietileno de baja densidad blanco, Wheaton B-1 1048 - Precinto de punta extendida de polipropileno blanco, Wheaton B-15044	Wheaton Plastic Products 1101 Wheaton Avenue Milville, NJ 08332

[0044] Habiendo descrito esta invención en general, se entenderá mejor haciendo referencia a ciertos ejemplos específicos que se incluyen únicamente con fines ilustrativos.

[0045] En los ejemplos siguientes, la viscosidad se determina a temperatura ambiente (20-25°C) usando un viscosímetro Brookfield modelo DV-1+, aguja N° 27 a 12 revoluciones por minuto (rpm). Si la viscosidad medida es menor de 4.000 cP, debe usarse una aguja N° 21 en lugar de una aguja N° 27.

EJEMPLOS

45 EJEMPLO I

[0046] Este ejemplo de referencia proporciona una composición de gel vertible que es útil para comprender la invención. El procedimiento indicado en las etapas a-f produce una composición de acuerdo con la Tabla I. La composición se denomina "Clindagel". Se ha presentado una solicitud para nombrar marca comercial a Clindagel.

TABLA I

COMPONENTE	% p/p
Fosfato de clindamicina, USP (equivalente a clindamicina al 1%)	1,19
Metilparabeno	0,15
CARBOPOL® 941 (o 981)	0,20
Propilenglicol	15,0

Polietilenglicol 400	5,0
Hidróxido sódico (solución al 10%)	CS para pH 5,3 a 5,7
Agua purificada	CS hasta 100,00

[0047] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 1.000 cP.

a. Pesar aproximadamente un 90% del agua purificada en un recipiente de acero inoxidable. Añadir el propilenglicol y el polietilenglicol 400. Agitar con un mezclador de propulsión.

b. A temperatura ambiente, añadir metilparabeno a la etapa a) con agitación continua. Mezclar hasta que se disuelva.

c. Mientras se continúa la mezcla, añadir fosfato de clindamicina a la etapa b). Mezclar hasta que se disuelva.

d. Mientras se continúa la mezcla, añadir CARBOPOL® 981 o 941 lentamente a la etapa c), evitando la formación de grumos. Mezclar vigorosamente a temperatura ambiente hasta que se consiga una dispersión uniforme y sin grumos.

e. Mientras se mezcla, añadir suficiente hidróxido sódico, solución al 10%, para conseguir un pH de 5,3 a 5,7. Mezclar hasta que sea uniforme.

f. Añadir el resto del agua para constituir un 100% y mezclar hasta que se consiga una mezcla uniforme.

EJEMPLO II

[0048] Este ejemplo muestra la composición de un producto disponible en el mercado que contiene fosfato de clindamicina. El producto se vende por Pharmacia como Cleocin T® Gel. Los componentes y cantidades analizados son los siguientes:

TABLA II

COMPONENTE	% p/p
Fosfato de clindamicina	1,19
Carbómero 934 P	0,8
Propilenglicol	4,9
Polietilenglicol 400	10,2
Hidróxido sódico	CS pH 5,4
Metilparabeno	0,3
Alantoína	0,2
Agua purificada	CS hasta 100

[0049] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 20.000 cP.

EJEMPLO III

Comparación de Clindagel y Cleocin-T® Gel

[0050] Este ejemplo proporciona datos clínicos que muestran las ventajas de una composición descrita en el presente documento en comparación con una composición comercial conocida.

[0051] Se realizó un ensayo clínico multicéntrico de diseño ciego para el investigador comparando una composición del Ejemplo I, Clindagel una vez al día, y Cleocin-T® Gel (véase el Ejemplo II) dos veces al día (de acuerdo con las instrucciones del fabricante), en el acné vulgar. Trescientos veinticuatro pacientes, la mitad en cada grupo, se trataron durante un periodo de hasta 12 semanas. El diseño era "ciego" para el investigador ya que éste no sabía qué tratamiento usaba el paciente antes de evaluar el estado del acné del paciente.

[0052] Las evaluaciones incluían el recuento de lesiones inflamatorias, el recuento de lesiones totales, la evaluación global por el médico y efectos secundarios relacionados con la piel. Las pápulas y pústulas se consideraron lesiones inflamatorias. Las lesiones totales de acné incluían espinillas abiertas y cerradas, además de lesiones inflamatorias. La evaluación de gravedad global por el médico se basó en una escala de nueve puntos. Al final del estudio (12 semanas o última evaluación) se concluyó que Clindagel usado una vez al día era igual en eficacia a Cleocin-T® usado dos veces al día y Clindagel y tenía significativamente menos efectos secundarios. Los datos sobre el recuento de lesiones se resumen en la Tabla III.

Tabla III: Mejora en Lesiones de Acné en el Punto de Valoración: Clindagel™ Una Vez al día Frente a Cleocin-T Gel Dos Veces al Día.

LESIONES DE ACNÉ	Clindagel™ Una Vez al Día	Cleocin-T® Gel Dos Veces al Día	Límite Inferior de Confianza del 95%
	Porcentaje de Cambio desde el Punto Inicial (desviación típica)		
Inflamatorias	-50,90 (2,62)	-50,02 (2,62)	0,897
Totales	-37,27 (2,44)	-39,52 (2,44)	0,801

La evaluación global por el médico se resume en la Tabla IV.

Tabla IV: Resumen del Número de Pacientes con una Mejoría de Dos Categorías desde el Punto Inicial en la Evaluación Global de Gravedad por el Médico de 9 Puntos en el Punto de Valoración.

Evaluación Global por el Médico	Clindagel™ Una Vez al Día	Cleocin-T® Gel Dos Veces al Día	Límite Inferior de Confianza del 95%
	Número de Pacientes		
Mejoría en 2 categorías	84	84	0,833
Igual o peor	72	73	
TOTAL	156	157	

En la Tabla V se presenta la frecuencia de efectos secundarios dérmicos del Clindagel™ una vez al día y 5 del Cleocin-T® dos veces al día.

Tabla V: Resumen de Resultados de Frecuencia de Acontecimientos Adversos Comparando Clindagel™ una vez al día y Cleocin-T® dos veces al día.

Categoría	ACONTECIMIENTOS ADVERSOS		Ensayo Exacto de Fisher
	Clindagel™ Una Vez al Día	Cleocin-T® Gel Dos Veces al Día	
Número de pacientes en la evaluación de seguridad	168	165	0,003
Número de pacientes con al menos un trastorno de piel/apéndice notificado	2	13	
Frecuencia de reacciones adversas locales	1,2%	7,9%	

10 EJEMPLO IV

[0053] Este ejemplo indica los resultados de un ensayo de preferencia del usuario (con vehículos, sin activos), que comprende una composición del Ejemplo I (con CARBOPOL® 981) con la composición disponible en el mercado del Ejemplo II (con Carbómero 934 P). La Tabla VI indica las composiciones de formulación.

[0054] El estudio se realizó entre una población de 10 pacientes normales para evaluar los atributos funcionales y 15 cosméticos usando un diseño simétrico, por parejas, en media cara.

Tabla VI

Componente	% p/p	
Fórmula de Vehículo	Clindagel	Cleocin-T Gel
Carbómero 934P	-	0,8
Carbómero 981	0,2	-
Propilenglicol	15,0	4,9
Polietilenglicol 400	5,0	10,2
Hidróxido sódico	CS hasta pH 5,5	CS hasta pH 5,4
Metilparabeno	0,15	0,3
Alantoína	-	0,2
Agua purificada	CS hasta 100	CS hasta 100

[0055] Los artículos de ensayo (vehículos de gel) se identificaron por un código de identificación con un diseño ciego, impidiendo de esta manera que el sujeto de ensayo conociera la identidad de los artículos de ensayo a 20 aplicar. Cada par de ensayo implicaba artículos de ensayo L frente a R, que se usaron en los lados izquierdo y derecho de la cara, respectivamente. Los artículos de ensayo asignados a los códigos L y R se variaron de forma que cada artículo de ensayo se evaluara aleatoriamente en localizaciones de ensayo R y L y por orden de aplicación.

[0056] Los sujetos estaban equilibrados por sexo. La edad media de la población era de 34 años con un intervalo 25 de edades de 25-44 años.

[0057] Durante y después de la aplicación se evaluaron los siguientes atributos: extensibilidad, sensación/textura durante la aplicación, facilidad de aplicación, capacidad de frotar el gel en la piel, tiempo de secado en la piel, 25 sensación en la piel después de la aplicación, preferencia cosmética global y nivel de uso del producto. Cada gel se evaluó con respecto a sus atributos funcionales y cosméticos en una escala de 1 a 6, siendo el 1 *inaceptable* y 30 siendo el 6 *excelente*.

[0058] De los nueve sujetos con una preferencia por uno de los artículos de ensayo, el 67% prefería el vehículo de Clindagel sobre el vehículo de Cleocin-T. El grado de preferencia de Clindagel sobre Cleocin-T se consideró de "moderado" a "grande" en el 100% de los sujetos que participaron en el ensayo. Los datos se presentan en la Tabla VII.

Tabla VII. Preferencia de Vehículo por Sujeto

Sujeto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Edad	26	39	44	42	25	28	42	35	33	26	

Sexo	M	M	H	H	M	M	H	M	H	H	
Cleocin-T							P	P	P	NP	3
Clindagel	P	P	P	P	P	P				NP	6

P= Preferido M= Mujeres H=Hombres

- [0059] Hubo una puntuación significativamente mayor para el vehículo de Clindagel que para el vehículo de Cleocin-T Gel en cuatro de los atributos específicos y no hubo ninguna diferencia significativa en dos de esos atributos (Tabla VIII). El vehículo de Clindagel tuvo una puntuación de “Muy Bueno” en tres de las seis categorías de atributos y tuvo una puntuación de “Bueno” en otras tres. El vehículo de Cleocin-T Gel tuvo una puntuación de “Muy Bueno” en una categoría, “Bueno” en cuatro categorías y “Regular” en una categoría.

Tabla VIII. Frecuencia de Puntuación Mayor de Vehículo de Clindagel y Vehículo de Cleocin-T Gel.

Atributo funcional y cosmético:	Frecuencia de mayor puntuación (%)		Sin preferencia
	CLINDAGEL	CLEOCIN-T	
Extensibilidad	30%	30%	40%
Sensación/textura durante la aplicación	50%	30%	20%
Facilidad de aplicación	20%	30%	50%
Capacidad de frotar el gel en la piel	50%	20%	30%
Duración del tiempo de secado	70%	20%	10%
Sensación en la piel tras la aplicación	50%	30%	20%

- [0060] El cuarenta por ciento de los sujetos de ensayo comentó independientemente que el vehículo de Clindagel era “líquido” o “acuoso” después de la aplicación. Esto también se reflejó en el atributo de “Facilidad de Aplicación”, donde Cleocin-T tenía una puntuación ligeramente mayor. El 50% de los sujetos de ensayo comentó independientemente una sensación “pegajosa” en su cara después de la aplicación del vehículo de Cleocin-T. El 80% de los sujetos de ensayo indicó que usarían el vehículo de Clindagel como un producto de medicación facial. Sólo el 30% de los ensayados indicó que usarían el vehículo de Cleocin-T como un producto de medicación facial.

EJEMPLO V

Estudio de Estabilidad de Clindagel™ con Fosfato de Clindamicina como Ingrediente Activo

- [0061] Este ejemplo proporciona datos de laboratorio que demuestran la estabilidad de Clindagel (Ejemplo I) durante al menos 18 meses a 25°C. Se ensayó la estabilidad del ingrediente activo de Clindagel, fosfato de clindamicina, a lo largo del tiempo a temperatura ambiente controlada (es decir, 25°C y humedad relativa del 60%). Se usó un ensayo de cromatografía líquida de alta resolución, indicador de la estabilidad, para evaluar la potencia restante del fosfato de clindamicina, expresada como clindamicina, durante el experimento. Basándose en los datos mostrados en la Tabla IX, se proyecta que Clindagel tenga una vida comercial útil de aproximadamente 24 meses.

- [0062] La vida útil estimada se calculó a partir del intervalo de confianza del 95% alrededor del ajuste de mínimos cuadrados a los datos disponibles. La vida útil proyectada es el tiempo durante el cual la potencia del fármaco alcanza un 90% de lo reivindicado en la etiqueta (permitido por la USP). El software usado para el análisis estadístico se denomina “SLIMStat+” y se vende por Metrics, Inc., P.O. Box 4035, Greenville, NC 27836, teléfono 252-752-3800.

Tabla IX: Evaluación de Estabilidad a Temperatura Ambiente de la Potencia de Clindamicina en Clindagel™, 1%.

	Porcentaje de Clindamicina en Peso					
	Inicial	1 mes	2 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Ensayo de Fosfato de Clindamicina	1,028	1,017	1,009	1,004	0,983	0,959

EJEMPLO VI

Composición de Combinación de Fosfato de Clindamicina-Tretinoína

Sección 1

- [0063] Esta sección de este ejemplo describe dos composiciones de gel de la invención en las que los ingredientes activos son fosfato de clindamicina y tretinoína.

- [0064] Se prepararon dos composiciones de gel verticales que contenían una combinación de fosfato de clindamicina y tretinoína de acuerdo con la invención. En la formulación A, el gel tenía un pH de aproximadamente 5,5 y una viscosidad de aproximadamente 6100 cP. En la formulación B, el gel presentó un pH de aproximadamente 4,7 y una viscosidad de aproximadamente 6.000 cP. Véase las fórmulas cuantitativas en la Tabla X. Este ejemplo ilustra la utilidad de la presente invención en la preparación de formulaciones de gel física y químicamente estables.

Tabla X: Composiciones Cuantitativas de dos Formulaciones de Combinación de Fosfato de Clindamicina/Tretinoína

Componente	A, % p/p	B, % p/p
Tretinoína	0,025	0,025
Fosfato de Clindamicina	1,21	1,21
Galato de Propilo	-	0,02

BHA	0,02	-
Ácido Cítrico	-	0,05
Edetato Disódico	0,05	0,05
Polisorbato 80	5,0	0,08
Propilenglicol	5,0	-
PEG 400	20,0	-
Glicerina	-	10,0
Metilparabeno	0,1	0,15
CARBOPOL® 981	0,5	0,5
Trometamina (al 10% en agua)	CS hasta pH 5,5	CS hasta pH 4,5
Agua purificada	CS hasta 100	CS hasta 100

[0065] Método de preparación: Fórmula A

a. Combinar el propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Añadir la tretinoína y agitar hasta que se disuelva.

b. En un recipiente separado, disolver el edetato disódico, metilparabeno e hidroxianisol butilado en el agua purificada.

c. Añadir el fosfato de clindamicina a la solución acuosa de la etapa b y agitar hasta que se disuelva.

d. Dispersar el CARBOPOL® 981 en la solución acuosa con agitación de alta velocidad.

e. Añadir la fase de fármaco de tretinoína a la dispersión acuosa de CARBOPOL® con agitación y después añadir la trometamina y mezclar para formar un gel homogéneo.

[0066] Método de preparación de la Fórmula B

a. Combinar la glicerina y el polisorbato 80. Añadir la tretinoína y agitar para humedecer y dispersar.

b. En un recipiente separado, disolver el galato de propilo, ácido cítrico, edetato disódico, metilparabeno e hidroxianisol butilado en el agua purificada.

c. Añadir el fosfato de clindamicina a la solución acuosa de la etapa b y agitar para disolver.

d. Dispersar el CARBOPOL® 981 en la solución acuosa con agitación a alta velocidad.

e. Añadir la fase de fármaco de tretinoína a la dispersión acuosa de CARBOPOL® con agitación y después añadir la trometamina y mezclar para formar un gel homogéneo.

Sección 2

[0067] Esta sección de este ejemplo describe dos composiciones adicionales que son ligeras modificaciones de las Fórmulas A y B, donde los conservantes se han cambiado o ajustado. Las fórmulas se proporcionan a continuación. C es similar a A y D es similar a B.

Tabla XI

Componente	C % p/p	D % p/p
Fosfato de Clindamicina	1,24	1,24
Tretinoína	0,025	0,025
Galato de Propilo	-	0,02
BHA	0,02	-
Ácido Cítrico	-	0,05
Edetato Disódico	0,05	0,05
Metilparabeno	-	0,15
Propilparabeno	-	0,03
Alcohol bencílico	1	-
Polisorbato 80	5	0,08
Propilenglicol	5	-
PEG 400	20	-
Glicerina	-	10
Trometamina (10%)	CS hasta pH 5,5	CS hasta pH 4,5
CARBOPOL 981	0,5	0,5
Agua purificada	CS hasta 100	CS hasta 100

[0068] Para preparar la Fórmula C, el conservante de metilparabeno al 0,01% de la Fórmula A se reemplazó por alcohol bencílico al 1,0%. En la Fórmula D se añadió propilparabeno al 0,03% como conservante adicional (porque la combinación de metilparabeno y propilparabeno algunas veces es un sistema conservante mejor). Métodos de preparación:

- La Fórmula C se prepara de forma similar a la Fórmula A, con la excepción de que se omitiría el metilparabeno de la etapa "b" y se añadiría alcohol bencílico a la etapa "a".

- La Fórmula D se prepara de forma similar a la Fórmula B; se añadiría propilparabeno a la etapa "b".

[0069] El gel de la Fórmula C tiene un pH de aproximadamente 5,5 y una viscosidad de aproximadamente 9000 cP. El gel de la Fórmula D tiene un pH de aproximadamente 4,6 y una viscosidad de aproximadamente 4100 cP.

EJEMPLO VII**Evaluación de la Estabilidad Química de la Tretinoína en las Formulaciones A y B del Ejemplo VI**

[0070] Este ejemplo proporciona datos de laboratorio que demuestran la estabilidad de la tretinoína en dos composiciones de la invención en condiciones de ensayo aceleradas.

- 5 [0071] Se sabe que la tretinoína es relativamente inestable, por lo tanto, se evaluó la estabilidad química de estas formulaciones de combinación en un estudio de estabilidad acelerado de 12 semanas. Los geles se envasaron en viales de vidrio ámbar, de 8 gramos cada uno, y se almacenaron a 40°C. Se realizaron ensayos de cromatografía líquida de alta resolución inicialmente y a las 2, 4 y 12 semanas usando el método para la tretinoína en crema (USP 24, página 1684). Se descubrió que las dos composiciones conservaban su potencia en este estudio acelerado. La

10 Tabla XII resume los resultados de estabilidad química.

Tabla XII: Evaluación de Estabilidad a Temperatura Acelerada (40°C) de la Potencia de Tretinoína en Formulaciones A y B, Ejemplo VI.

Concentración de Tretinoína (% p/p)	TIEMPO EN SEMANAS			
	0	2	4	12
Formula A	0,0210	0,0228	0,0236	0,0231
Formula B	0,0236	0,0231	0,0234	0,0234

15 EJEMPLO VIII**Composición de Formulación de Gel Combinada**

[0072] Este ejemplo enseña cómo modificar una composición comercial conocida del Ejemplo II para incluir tretinoína.

- 20 [0073] Se preparó una formulación de gel combinada de tretinoína al 0,025% y clindamicina al 1% añadiendo con una espátula tretinoína en polvo y galato de propilo (un antioxidante para retrasar la pérdida oxidativa de tretinoína) en Cleocin® T gel (Ejemplo II). La fórmula cuantitativa se muestra en la Tabla XIII.

TABLA XIII

Componente	Cantidad
Tretinoína	0,0074 g
Galato de Propilo	0,0145 g
Cleocin® T gel	28,000 g
TOTAL	28,0219 g

- 25 [0074] La tretinoína y el galato de propilo se pesaron de forma precisa, se pusieron en una placa de vidrio y se incorporaron en el Cleocin® T gel con una espátula. Durante la incorporación con la espátula, el producto se protegió de la luz. El producto resultante era un gel amarillo claro, transparente, uniforme, con un pH de 5,7 y una viscosidad de aproximadamente 20.000 cP.

EJEMPLO IX**30 Estudios de Estabilidad Física de las Composiciones del Ejemplo VI (Fórmula A) y el Ejemplo VIII**

[0075] Este ejemplo compara una composición de la invención (Ejemplo VI, Fórmula A) con una composición comercial modificada (Ejemplo VIII) con respecto al crecimiento de cristales.

- 35 [0076] La estabilidad física del Ejemplo VI, Fórmula A y el Ejemplo VIII se evaluó en un período de 4 semanas a 5°C, 40°C y 50°C. La evaluación de estabilidad se basó en un examen físico cuidadoso para la descripción en el punto inicial, a las 2 semanas y a las 4 semanas. Al final del estudio, se realizó un examen microscópico para comprobar la precipitación de la tretinoína y el crecimiento de los cristales. Como se ilustra en el resumen de datos presentado a continuación (Tabla XIV), la formulación comercial modificada, Cleocin® T gel, era físicamente inestable en comparación con una composición de la invención, Ejemplo VI (Fórmula A).

40

Tabla XIV

Descripción: Gel Amarillo Claro Transparente			
Ejemplo VI (Formula A)	Inicial	2 semanas	4 semanas
5°C	Transparente	Transparente	Transparente-sin cristales
40°C	Transparente	Transparente	Transparente-sin cristales
50°C	Transparente	Transparente	Transparente-sin cristales
Ejemplo VIII	Inicial	2 semanas	4 semanas
5°C	Transparente	Turbio	Turbio-Cristales hasta 1200 µm
40°C	Transparente	Translúcido	Turbio-Cristales hasta 1200 µm
50°C	Transparente	Translúcido	Turbio-Cristales hasta 1200 µm

EJEMPLO X

[0077] Este ejemplo muestra una composición de loción de esta invención que comprende dos ingredientes activos: un antibiótico, es decir, fosfato de clindamicina y un retinoide, es decir tretinoína. Los componentes para

esta loción se indican en la Tabla XIV.

Tabla XIV

Componente	% p/p
Fosfato de Clindamicina	1,21
Tretinoína	0,025
Alcohol Estearílico	5,00
Adipato de Diisopropilo	6,00
Estearato de PEG 40 (Myrj 52)	2,00
Estearato de Sorbitán (Span 60)	2,00
Hidroxitolueno Butilado	0,02
Propilenglicol	5,00
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,03
Ácido Cítrico	0,05
Edetato Disódico	0,10
CARBOPOL 981	0,10
Trometamina (10%)	CS pH 5,5
Agua Purificada	CS hasta 100

[0078] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 7.000 cP.

5 Método de preparación:

[0079]

- a. Combinar el propilenglicol y el agua purificada. Añadir el metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico y edetato disódico y agitar hasta que se disuelvan.
- 10 b. Añadir el fosfato de clindamicina a la etapa "a" y agitar hasta que se disuelva.
- c. Añadir el Carbopol 981 a la etapa "b" y agitar para formar una dispersión homogénea.
- d. Calentar la fase acuosa de la etapa "c" a una temperatura comprendida entre 60°C y 70°C.
- e. Combinar el alcohol estearílico, estearato de PEG 40, estearato de sorbitán e hidroxitolueno butilado y calentar para fundir a una temperatura comprendida entre 60°C y 70°C.
- 15 f. Añadir la tretinoína al adipato de diisopropilo y agitar hasta que se disuelva.
- g. Con agitación a alta velocidad añadir la fase oleosa de la etapa "e" y la fase de fármaco de la etapa "f" secuencialmente a la fase acuosa de la etapa "d" y mezclar bien.
- h. Enfriar la emulsión con agitación continuada.
- 20 i. Añadir la solución de trometamina y agitar para formar una emulsión homogénea. Enfriar a temperatura ambiente con agitación continuada.

EJEMPLO XI

[0080] Este ejemplo muestra una composición de gel vertible útil para comprender la presente invención que contiene un corticosteroide. Esta formulación es adecuada para tratar afecciones cutáneas inflamatorias tales como dermatitis atópica.

Tabla XV

Componente	% en peso
Propionato de halobetasol, micronizado	0,05
Docusato Sódico	0,10
CARBOPOL® 981	0,3
Propilenglicol	12
Metilparabeno	0,1
Propilparabeno	0,02
Trometamina	CS pH 6,5
Agua Purificada	CS hasta 100,00

[0081] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 6200 cP.

- 30 a. Disolver el metilparabeno y el propilparabeno en el propilenglicol a temperatura ambiente usando un mezclador de propulsión.
- b. Pesar el 70% del peso fórmula de agua purificada y añadir lentamente la solución de la etapa "a" mientras se mezcla con el mezclador de propulsión.
- c. Mientras se continúa mezclando, añadir Carbopol® 981 lentamente a la etapa "b". Mezclar a temperatura ambiente hasta que se produzca una dispersión sin grumos y uniforme.
- 35 d. Al 10% del peso fórmula de agua añadir el docusato sódico y mezclar hasta que se disuelva completamente. Para facilitar la disolución, la mezcla puede calentarse a 40-50°C y después enfriarse a temperatura ambiente cuando se complete la disolución.

e. Dispersar el propionato de halobetasol micronizado en la etapa "d" con un mezclador de propulsión o preferiblemente un homogeneizador de tipo rotor-estator.

f. Añadir la etapa "e" a la etapa "c" usando un mezclador de propulsión para dispersar uniformemente el material del fármaco.

g. Disolver la trometamina en 10 veces su peso en agua purificada. Mientras se mezcla, usar la solución de trometamina para ajustar el pH y espesar el gel. Continuar las adiciones graduales hasta que se consiga un pH de aproximadamente 6,5.

h. Añadir agua para obtener el 100% del tamaño del lote y mezclar hasta conseguir una mezcla homogénea con un mezclador de tipo de propulsión.

EJEMPLO XII

[0082] Este ejemplo muestra otra composición de gel vertible útil para entender la presente invención. La formulación contiene metronidazol para aplicación tópica en las áreas afectadas de la piel, por ejemplo, con rosácea.

Tabla XVI

Componente	% en peso
Metronidazol	0,75
Metilparabeno	0,12
Propilparabeno	0,03
CARBOPOL® 981	0,25
Glicerina	5,00
Trolamina	CS pH 8
Agua Purificada	CS hasta 100

[0083] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 4700 cP.

a. Pesar el 90% del peso fórmula de agua purificada, metronidazol, glicerina, metilparabeno y propilparabeno en un recipiente adecuado de acero inoxidable. Mezclar vigorosamente a temperatura ambiente hasta que todos los componentes se hayan disuelto. Es particularmente adecuado un mezclador de tipo de propulsión.

b. Mientras se continúa mezclando, añadir lentamente el CARBOPOL®. Mezclar hasta que se consiga una dispersión sin grumos.

c. Mezclar la trolamina con una parte igual de agua purificada. Usar esta solución para ajustar el pH a aproximadamente 8 con adiciones graduales mientras se mezcla.

d. Añadir el resto del agua purificada hasta alcanzar el 100% y mezclar hasta que se produzca un gel homogéneo.

EJEMPLO XIII

[0084] Este ejemplo muestra una composición de gel vertible útil para entender la presente invención que contiene un agente AINE.

Tabla XVII

Componente	% en peso
Naproxeno	1,00
Octoxinol 9	0,10
CARBOPOL® 981	0,30
Propilenglicol	5,00
Glicerina	5,00
Alcohol bencílico	1,00
Hidróxido Sódico, solución al 10%	CS pH 3,0 a 3,5
Agua Purificada	CS hasta 100,00

[0085] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 4200 cP.

a. Mezclar el alcohol bencílico, la glicerina y el propilenglicol a temperatura ambiente usando un mezclador de propulsión.

b. Pesar el 70% del peso fórmula de agua purificada y añadir lentamente la solución de la etapa "a" mientras se mezcla con un mezclador de propulsión.

c. Mientras se continúa mezclando, añadir CARBOPOL® 981 lentamente a la etapa "b". Mezclar a temperatura ambiente hasta que se produzca una dispersión sin grumos y uniforme.

d. Al 2-5% del peso fórmula de agua añadir el octoxinol 9 y mezclar hasta que se disuelva completamente.

e. Dispersar el naproxeno en la etapa "d" con un mezclador de propulsión o un homogeneizador.

f. Añadir la etapa "e" a la etapa "c" usando un mezclador de propulsión para dispersar uniformemente el material del fármaco.

g. Mientras se mezcla, usar la solución de hidróxido sódico para ajustar el pH. Continuar las adiciones graduales hasta que se consiga un pH de 3,0 a 3,5.

g. Añadir agua para obtener el 100% del tamaño del lote y mezclar hasta que se obtenga una mezcla

homogénea con un mezclador de tipo de propulsión.

EJEMPLO XIV

[0086] Este ejemplo muestra una composición de gel vertible útil para entender la presente invención. El procedimiento presentado en las etapas a-f produce una composición de acuerdo con la Tabla I. La composición está diseñada para usarse en pieles sensibles y contiene fosfato de clindamicina como ingrediente activo.

Tabla XVIII

COMPONENTE	% p/p
Fosfato de Clindamicina, USP (equivalente al 1% de Clindamicina)	1,19
Metilparabeno	0,15
CARBOPOL® 941 (o 981)	0,20
Polietilenglicol 400	5,0
Hidróxido Sódico (solución al 10%)	CS pH 5,3 a 5,7
Agua Purificada	CS hasta 100,00

[0087] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 1.000 cP.

- a. Pesar aproximadamente un 90% del agua purificada en un recipiente de acero inoxidable. Añadir el polietilenglicol 400. Agitar con un mezclador de propulsión.
- b. A temperatura ambiente, añadir metilparabeno a la etapa a) con agitación continuada. Mezclar hasta que se disuelva.
- c. Mientras se continúa mezclando, añadir fosfato de clindamicina a la etapa b). Mezclar hasta que se disuelva.
- d. Mientras se continúa mezclando, añadir CARBOPOL® 981 o 941 lentamente a la etapa c) evitando la formación de grumos. Mezclar vigorosamente a temperatura ambiente hasta que se consiga una dispersión uniforme y sin grumos.
- e. Mientras se mezcla, añadir suficiente hidróxido sódico, solución al 10%, para conseguir un pH de 5,3 a 5,7. Mezclar hasta conseguir una mezcla uniforme.
- f. Añadir el resto del agua hasta constituir el 100% y mezclar hasta que se obtenga una mezcla uniforme.

EJEMPLO XV

[0088] Este ejemplo muestra una composición de gel vertible útil para entender la presente invención que contiene un corticosteroide (desonida) como único ingrediente activo. Esta formulación es adecuada para tratar afecciones cutáneas inflamatorias tales como dermatitis atópica.

Tabla XIX

Componente	% en peso
Desonida, micronizada	0,05
Docusato sódico	0,10
CARBOPOL® 981	0,3
Propilenglicol	5,0
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,3
Trometamina	CS pH 5,5
Agua Purificada	CS hasta 100,00

[0089] La viscosidad de esta composición es de aproximadamente 6200 cP.

- a. Disolver el metilparabeno y propilparabeno en el propilenglicol a temperatura ambiente usando un mezclador de propulsión.
- b. Pesar el 70% del peso fórmula de agua purificada y añadir lentamente la solución de la etapa "a" mientras se mezcla con un mezclador de propulsión.
- c. Mientras se continúa mezclando, añadir CARBOPOL® 981 lentamente a la etapa "b". Mezclar a temperatura ambiente hasta que se produzca una dispersión sin grumos y uniforme.
- d. Al 10% del peso fórmula de agua añadir el docusato sódico y mezclar hasta que se disuelva completamente. Para facilitar la disolución, la mezcla puede calentarse a 40-50°C y después enfriarse a temperatura ambiente cuando se haya completado la disolución.
- e. Dispersar la desonida micronizada en la etapa "d" con un mezclador de propulsión o preferiblemente un homogeneizador de tipo rotor-estator.
- f. Añadir la etapa "e" a la etapa "c" usando un mezclador de propulsión para dispersar uniformemente el material del fármaco.
- g. Disolver la trometamina en 10 veces su peso en agua purificada. Mientras se mezcla, usar la solución de trometamina para ajustar el pH y espesar el gel. Continuar las adiciones graduales hasta que se consiga un pH de aproximadamente 5,5.
- h. Añadir agua para obtener un 100% del tamaño del lote y mezclar hasta que se obtenga una mezcla homogénea con un mezclador de tipo propulsor.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de un gel acuoso tópico que tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 y una viscosidad menor de 15.000 cP para tratar una afección de la piel en un sujeto humano, comprendiendo la
5 composición:
 - (a) cantidades terapéuticamente eficaces de clindamicina fosfato y tretinoína,
 - (b) un polímero de ácido poliacrílico altamente reticulado y farmacéuticamente aceptable compatible con la clindamicina fosfato y la tretinoína,
 - (c) una base farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH,
 - 10 (d) opcionalmente un disolvente miscible en agua,
 - (e) opcionalmente un conservante, y
 - (f) agua.
2. La composición de un gel de la reivindicación 1, comprendiendo la composición:
15
 - (a) 0.01 a 5.0% de cada uno de clindamicina fosfato y tretinoína,
 - (b) 0.05 a 1.0% del polímero,
 - (c) una base farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH,
 - (d) 0.0 a 40% del disolvente miscible en agua,
 - 20 (e) 0.01 a 1.0% del conservante, y
 - (f) agua.
3. La composición de un gel de la reivindicación 1 ó 2, que comprende 0.5 a 2.0% de clindamicina fosfato.
25
4. La composición de un gel de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende 0.05 a 0.1% de tretinoína.
5. La composición de un gel de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende 0.025 a 0.05% de
30 tretinoína.
6. La composición de un gel de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero es Carbopol 941 o Carbopol 981.
- 35 7. La composición de un gel de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la base farmacéuticamente aceptable es trometamina.
8. La composición de un gel de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el pH es de 5 a 6.
- 40 9. La composición de un gel de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible en agua es glicerina.
10. La composición de un gel de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el conservante es uno o más de los conservantes seleccionados del grupo que consiste en metilparabeno, butilparabeno,
45 propilparabeno, alcohol bencílico, ácido sórbico, imidurea, timerosal, galato de propilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cítrico y edetato disódico.
11. Una composición de un gel acuoso tópico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de una afección de la piel en un ser humano mediante aplicación tópica.
50
12. La composición de un gel de la reivindicación 11, en donde la afección es una afección inflamatoria de la piel que incluye acné y rosácea.
13. La composición de un gel de la reivindicación 11 ó 12, en donde la composición se administra una vez
55 al día durante un periodo de tiempo suficiente como para mejorar la afección de la piel.
14. Uso de una composición de un gel acuoso tópico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección de la piel en un ser humano mediante aplicación tópica.
60

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 3969516 A [0007]
- EP 0393904 A [0010]

10 Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

15

- **FULTON, J.E. JR. ; PABLO, G.** Topical antibacterial therapy for acne. Study of the family of erythomycins. *Arch. Dermatol.*, 1974, vol. 110, 83-86 [0006]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. vol. 1, 251 [0029]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing Company, 1995 [0034]