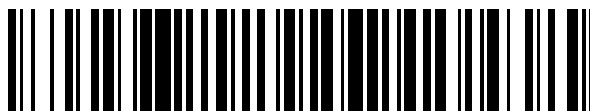


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 133**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61K 8/38 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 8/04 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2004 E 04704507 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 1592420**

54 Título: **Espuma de fosfato de clindamicina**

30 Prioridad:

24.01.2003 US 442280 P

13.03.2003 US 454832 P

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

24.03.2014

73 Titular/es:

STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD
(100.0%)

8 MACRO COURT
ROWVILLE VIC 3178, AU

72 Inventor/es:

HUNT, BARRY, THOMAS y
ABRAM, ALBERT, ZORKO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 450 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Espuma de fosfato de clindamicina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a la administración tópica de al menos un compuesto farmacéuticamente activo, clindamicina o su sal farmacéuticamente activa o un éster de la misma, solo o en combinación con otro compuesto farmacéuticamente activo.

Antecedentes de la invención

- 10 Hay muchos retos en la aplicación tópica de agentes farmacéuticamente activos. Un objetivo principal es lograr la penetración percutánea del agente activo en el sitio de tratamiento. La composición debe tener también características cosméticas deseables. La aplicación debe ser fácil, regular y no debe dejar un residuo perceptible en la superficie cutánea. Además, la composición no debe causar irritación, incomodidad o inconveniencia.

- 15 Muchos agentes antifúngicos y antibacterianos se usan tópicamente para tratar enfermedades infecciosas. Algunos antibióticos, tales como tetraciclina y clindamicina, se usan también para tratar acné y otras enfermedades cutáneas que están causadas, directa o indirectamente, por bacterias. Uno de los efectos secundarios de la clindamicina administrada sistémicamente es colitis, que puede ser peligrosa y a veces mortal. Así, en tratar acné, es deseable administrar clindamicina tópicamente. Cleocin T®, fabricada por Pharmacia-Upjohn, contiene fosfato de clindamicina, que es inactivo *in vitro*, pero se hidroliza *in vivo* para la clindamicina activa antibacterianamente. Cleocin T® está actualmente disponible como un gel, una loción y una solución tópica y se usa para el tratamiento tópico de acné vulgar.

- 20 Las formas de dosificación tópica de loción y de gel tienen la desventaja de frotamiento extendido y pueden dejar residuos aceitosos. La forma de solución se escapa fácilmente del sitio de aplicación y, por lo tanto, es difícil aplicar cantidades controladas usando la forma de solución.

- 25 La presente invención supera estas desventajas proporcionando una composición que tiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo, que es útil para administración tópica como se describe en el presente documento, como una espuma que es no deslizante, fácil de aplicar y usa un vehículo de residuos bajos. Cuando se aplica la espuma, el calor corporal causa que la estructura de la espuma se rompa y deposite el/los ingrediente(s) activo(s) en forma de un vehículo que se asemeja a una solución. La composición de espuma proporciona buen control de la aplicación de una cantidad pequeña de producto al área deseada.

Sumario de la invención

- 30 La presente invención supera las desventajas de la técnica anterior al proporcionar una composición farmacéuticamente activa que es útil para administración tópica, como un espuma que es no deslizante, fácil de aplicar y usa un vehículo de residuos bajos. Sorprendentemente, las composiciones de espuma de la presente invención proporcionan administración potenciada de compuesto(s) activo(s) a través de la piel comparadas con las composiciones de geles y sin las desventajas concomitantes asociadas con formulaciones sólidas (por ejemplo, capacidad de deslizarse, dificultad en aplicar cantidades controladas).

Como tal, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición de administración tópica en un recipiente presurizado que comprende:

hasta el 15 % p/p de clindamicina, o su sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma;

- 40 desde aproximadamente el 83 % p/p hasta aproximadamente el 97,9 % p/p de un agente espumante de rotura rápida; y

desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 7 % p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono y una mezcla de los mismos,

en la que la composición es una espuma sensible a temperatura de rotura rápida después de ser liberada del contenedor.

- 45 El agente espumante de rotura rápida comprende un alcohol C₁-C₆, un alcohol C₁₄-C₂₂, agua y un tensioactivo. En otra realización, el agente espumante de rotura rápida no contiene un alcohol C₁-C₆. En algunas realizaciones, el agente espumante de rotura rápida puede comprender también un emoliente, que puede actuar también como un humectante. Además, el agente espumante de rotura rápida comprende un agente ajustador de pH.

- 50 El agente antibiótico es clindamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Un agente antibiótico particularmente preferido es fosfato de clindamicina, que está inactivo *in vitro*, pero se hidroliza *in vivo* a la clindamicina antibacterialmente activa.

En otro aspecto, al menos un compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de agentes activos. Cualquier combinación de agentes activos adecuada para administración tópica se puede usar en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, la combinación de agentes activos comprende al menos dos agentes seleccionados de un agente antibiótico, un agente antifúngico, un retinoide (por ejemplo, tretinoína, tazaroteno), un derivado retinoide (por ejemplo, adapaleno), ácido salicílico, ácido azelaico, sulfacetamida de sodio y peróxido de benzoílo. Más preferentemente, la combinación de agentes activos comprende fosfato de clindamicina y un miembro seleccionado de un agente antifúngico, un retinoide (por ejemplo, tretinoína, tazaroteno), un derivado retinoide (por ejemplo, adapaleno), ácido salicílico, ácido azelaico, sulfacetamida de sodio, peróxido de benzoílo, otro antibiótico (por ejemplo, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina) y mezclas de los mismos. En una realización particularmente preferida, el al menos un compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de fosfato de clindamicina y tretinoína. En otra realización particularmente preferida, el al menos un compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de fosfato de clindamicina y peróxido de benzoílo.

Las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de agentes activos que contiene preferentemente una cantidad eficaz de cada agente, por ejemplo, entre aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % de un antibiótico, preferentemente entre aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % de un antibiótico, cualquier cantidad efectiva de ácido salicílico o peróxido de benzoílo, preferentemente entre aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % p/p y cualquier cantidad efectiva de un retinoide o un derivado retinoide, preferentemente entre aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p. Sin embargo, las concentraciones de cada agente por encima o por debajo de la cantidad eficaz están también dentro del ámbito de la presente invención.

En otra realización, el compuesto farmacéuticamente activo es un agente antifúngico. Los agentes preferidos incluyen ketoconazol, por ejemplo, en forma de Nizoral®. En una realización adicional, el compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de un agente antifúngico y un agente seleccionado de un agente antibiótico, un retinoide (por ejemplo, tretinoína, tazaroteno), un derivado retinoide (por ejemplo, adapaleno), ácido salicílico, ácido azelaico, sulfacetamida de sodio, peróxido de benzoílo y mezclas de los mismos.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para modular la temperatura de rotura de una composición de espuma sensible a temperatura de rotura rápida. En una realización particular, la temperatura de rotura de espuma está modulada, por ejemplo, cambiando la proporción alcohol C₇-C₆ respecto a agua en la composición de espuma sensible a temperatura de rotura rápida.

En todavía aún otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento percutáneo de acné, usando, por ejemplo, las composiciones de la presente invención. El procedimiento de tratamiento de acné implica generalmente aplicar una composición de espuma sensible a temperatura de rotura rápida que comprende una cantidad efectiva de clindamicina o una sal farmacéuticamente o un profármaco de la misma a un sujeto en necesidad de tal tratamiento. En una realización preferida, la composición de espuma sensible a temperatura de rotura rápida comprende adicionalmente un retinoide (por ejemplo, tretinoína, tazaroteno). Preferentemente, el retinoide está presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,1 % p/p. En otra realización preferida, la composición de espuma sensible a temperatura de rotura rápida comprende adicionalmente peróxido de benzoílo. Preferentemente, el peróxido de benzoílo está presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 10 % p/p.

En todavía aún una realización adicional, la presente invención proporciona un uso de una composición farmacéutica en un recipiente presurizado en la preparación de un medicamento para el tratamiento percutáneo de acné, comprendiendo la composición:

hasta el 15 % p/p de al menos un compuesto farmacéuticamente activo, o su sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo;

desde aproximadamente el 83 % hasta aproximadamente el 97,9 % p/p de un agente espumante de rotura rápida; y desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 7 % p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono y una mezcla de los mismos,

en la que la composición es una espuma sensible a temperatura de rotura rápida después de ser liberada del recipiente.

Estos y otros objetos, ventajas y realizaciones de la invención llegan a ser más patentes con la descripción detallada y los dibujos que siguen.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un gráfico que muestra el efecto de temperatura sobre la estructura de espuma de fosfato de clindamicina, que se determinó dispersando primero aproximadamente 2 gramos de espuma a 20 °C. La espuma se situó después en un ambiente controlado a las temperaturas indicadas y al tiempo requerido para fundir la espuma a un líquido.

La **Figura 2** muestra una realización de una ayuda visual que se puede usar en evaluar estructuras de espuma. La

Figura 3 es un gráfico que muestra la cantidad de degradación de fosfato de clindamicina en diversos niveles de pH y diversos niveles de tampón citrato como se describe en el Ejemplo 1.

La **Figura 4** es un gráfico que muestra la cantidad de fosfato de clindamicina que queda a diversos tiempos en diversos niveles de pH en botes a diversas temperaturas.

La **Figura 5** muestra datos de estabilidad de fosfato de clindamicina como se determinan en el Ejemplo 4.

La **Figura 6** muestra concentración de clindamicina de plasma como una función del tiempo después de aplicación de espuma de clindamicina y ClindaGel™.

La **Figura 7** muestra un gráfico de la absorción percutánea acumulativa de solución de espuma de clindamicina, ClindaGel™ y Cleocin T® durante un periodo de 24 horas. Cada punto temporal representa la absorción total promedio $\pm$ error estándar para 3 donantes de piel (3 replicados por cada uno). * $p < 0,05$ (gel frente a espuma); $p < 0,06$ (gel frente a solución); $p > 0,1$ (espuma frente a solución).

La **Figura 8** muestra un gráfico del perfil de flujo para la absorción percutánea de solución de espuma de clindamicina, ClindaGel™ y Cleocin T® durante un periodo de 24 horas. Cada punto temporal representa la absorción promedio $\pm$ error estándar para 3 donantes de piel (3 replicados por cada uno).

La **Figura 9** muestra un gráfico de la distribución de clindamicina en diferentes capas cutáneas 24 horas después de aplicación de solución de espuma de clindamicina, ClindaGel™ y Cleocin T®.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

A menos que el contexto requiera lo contrario, los términos "agente activo", "compuesto activo", "al menos un compuesto farmacéuticamente activo" y "agente farmacéuticamente activo" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a una sustancia que tiene un efecto farmacéutico, farmacológico o terapéutico.

"Homogeneo" quiere decir uniforme completamente, es decir, una mezcla de fase individual. "Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto activo quiere decir una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glucólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original bien se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfina, piperidina, dimetilamina, dietilamina y similares.

"Profármaco" se refiere a cualquier compuesto que libera un agente activo *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos de un agente activo se prepararon modificando uno o más grupo(s) funcional(es) presentes en el agente activo de una manera tal que la(s) modificación/modificaciones puede(n) escindirse *in vivo* para liberar el compuesto parental. Los profármacos incluyen componentes en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en el agente activo está unido a cualquier grupo, por ejemplo grupo protector, que puede escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, agentes activos cuyo(s) grupo(s) funcional(es) están protegidos por uno o más grupos protectores enumerados en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999 y Harrison y Harrison y cols., Compendium of Synthetic Organic Methods, volúmenes 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996), que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Grupos protectores de hidroxilo representativos que son útiles en preparar profármacos incluyen grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y trifluoroacetilo), éteres de alquilo, éteres de fosfato, ésteres de fosfato y similares. Grupos protectores de amino representativos que son útiles en preparar profármacos incluyen grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y trifluoroacetilo), benciloxicarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc) y similares.

Los términos "antibiótico" y "antibacteriano" se usan en el presente documento intercambiamente para hacer referencia a un compuesto que inhibe el crecimiento de, inhibe la virulencia de, o mata células bacterianas. Los

antibióticos incluyen, *por ejemplo*, sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (*por ejemplo*, bacterias, hongos y actinomicetos), variantes de los mismos y agentes antibacterianos sintéticos. Una lista completa de los antibióticos es demasiado larga para incluirse en el presente documento y los expertos en la técnica saben de la multitud de antibióticos que pueden usarse en la presente invención. Véanse, por ejemplo, Chambers y Sande, Antimicrobial Agents: General Considerations in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman and Limbard eds., (1996); y Kucers y cols., The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, and Antiviral Drugs Oxford Univ. Press (1997). Los antibióticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, penicilina, ampicilina, carbenicilina, metilicina, cefalosporinas, vancomicina y bacitracina, estreptomycin, gentamicina, cloranfenicol, ácido fusídico, ciprofloxacina y otras quinolonas, sulfonamidas, trimetoprim, dapsona, isoniazida, teicoplanina, avoparcina, synercid, virginiamicina, cefotaxima, ceftriaxona, piperacilina, ticarcilina, cefepima, cefpiroma, rifampicina, pirazinamida, ciprofloxacina, levofloxacina, enrofloxacin, amikacina, netilmicina, imipenem, meropenem, inezolida, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y profármacos de los mismos. El agente antibiótico es clindamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

"Vehículo" se refiere a una composición que tiene solamente excipiente o componentes requeridos para llevar un agente activo, pero que por sí misma no tiene efecto farmacéutico o terapéutico.

El término "alcohol graso" se refiere a alcohol(es) C₁₄-C₂₂.

El término "pH" se define como el valor dado por un pH-metro apropiadamente estandarizado, adecuado usando un electrodo apropiado.

II. General

La presente invención proporciona diversas composiciones de administración tópica farmacéuticamente activas. En una realización, una composición de administración tópica en un recipiente presurizado comprende; hasta el 15 % p/p de al menos un compuesto farmacéuticamente aceptable, o su sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo; desde aproximadamente el 83 % hasta aproximadamente el 97,9 % p/p de un agente espumante de rotura rápida; y desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 7 % p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono y una mezcla de los mismos, en el que la composición es una espuma sensible a temperatura de rotura rápida después de liberación del recipiente.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están presentes un recipiente presurizado que comprende una mezcla homogénea de: desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 10 % p/p de un compuesto farmacéuticamente activo, o su farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo; desde aproximadamente el 83 % hasta aproximadamente el 97,9 % p/p de un agente espumante de rotura rápida; y desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 7 % p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono y una mezcla de los mismos. Cuando la composición anterior se libera, es decir, se dispensa, desde un contenedor presurizado, se forma una espuma sensible a temperatura de rotura rápida.

La cantidad máxima de propulsor usada está determinada a menudo por su miscibilidad con otros componentes en la composición para formar una mezcla, tal como una mezcla homogénea. El nivel mínimo de propulsor usado en la composición se determina a menudo por las características de espuma deseadas y por su capacidad para evacuar el contenedor, sustancialmente.

El agente espumante de rotura rápida comprende agua y un tensioactivo, o una combinación de tensioactivos y un alcohol C₁-C₆ y un alcohol C₁₄-C₂₂. En algunas realizaciones, el agente espumante de rotura rápida puede comprender también un emoliente, que puede actuar también como un humectante.

Los emolientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polioles. Los polioles preferidos incluyen propilenglicol y glicerol. La cantidad de emoliente usada en el agente espumante de rotura rápida varía de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 20 % p/p, preferentemente de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 10 % p/p y más preferentemente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 7,5 % p/p.

El agente espumante de rotura rápida comprende un alcohol C₁-C₆, un alcohol C₁₄-C₂₂, agua y un tensioactivo.

Además, el agente espumante de rotura rápida también comprende, un agente ajustador de pH. El agente ajustador de pH es una base. Bases ajustadoras de pH adecuadas incluyen bicarbonatos, carbonatos e hidróxidos tales como hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo así como hidróxidos de metales de transición. Preferentemente, el agente ajustador de pH es hidróxido de potasio. El agente ajustador de pH está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre pH 4,0 hasta aproximadamente 6,5.

La composición de agente espumante de rotura rápida comprende un alcohol C₁-C₆, más preferentemente un alcohol C₁-C₄, tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol y una mezcla de dos o más de los mismos. Un alcohol C₁-C₆ particularmente preferido es etanol o una mezcla de etanol con al menos un alcohol distinto. La cantidad de

alcohol C₁-C₆ usada en el agente espumante de rotura rápida varía, preferentemente desde aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 65 % p/p y más preferentemente de aproximadamente el 58 % a aproximadamente el 60 % p/p.

5 La cantidad de alcohol C₁₄-C₂₂, en el agente espumante de rotura rápida varía, preferentemente desde aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5,0 % p/p. En ciertos aspectos, el agente espumante de rotura rápida preferentemente comprende desde aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 2,5 % p/p del alcohol C₁₄-C₂₂. Una cantidad especialmente preferida de alcohol C₁₄-C₂₂ en el agente espumante de rotura rápida es desde aproximadamente el 1,5 % hasta aproximadamente el 2 % p/p.

10 Un alcohol C₁₄-C₂₂ preferido en el agente espumante de rotura rápida es un alcohol C₁₆-C₂₀. En particular, se prefiere particularmente alcohol cetílico, alcohol estearílico o una mezcla de los mismos. Especialmente preferida es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico. La proporción de alcohol cetílico a alcohol estearílico puede variar desde aproximadamente 60:40 hasta aproximadamente 80:20, con la proporción de aproximadamente 70:30 siendo una proporción de mezcla preferida.

15 Una amplia diversidad de tensioactivos son útiles en composiciones de la presente invención incluyendo, por ejemplo, tensioactivos etoxilados no iónicos y tensioactivos etoxilados iónicos. Los tensioactivos adecuados para usar en composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etoxilados de ácidos grasos, etoxilados de alcoholes grasos, polisorbato, etoxilados de ésteres de glicerol y copolímeros de bloque tales como poloxámero. Ejemplos de estos incluyen Polisorbato 20, Polisorbato 60, Polisorbato 80, Laureth-4, Laureth-23, POE (15) monolaurato de glicerol y similares. En una realización particularmente preferida, el tensioactivo es Polisorbato 20, Laureth-4, POE (15) monolaurato de glicerol, o mezclas de los mismos. La cantidad de tensioactivo presente en el agente espumante de rotura rápida varía, preferentemente desde aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p, más preferentemente desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 6 % p/p, con desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 5 % p/p y desde aproximadamente el 0,3 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p siendo cantidades especialmente preferidas.

25 Agua y un agente ajustador de pH, comprende generalmente la parte que queda del agente espumante de rotura rápida. La cantidad de agua presente en el agente espumante de rotura rápida varía desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, preferentemente desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90 % p/p, más preferentemente desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 90 % p/p, con desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 40 % p/p, o alternativamente desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, prefiriéndose especialmente.

Mientras que una cantidad típica de cada componente del agente espumante de rotura rápida se proporciona anteriormente, debería apreciarse que una cantidad particular de cada componente del agente espumante de rotura rápida depende de las características de espuma deseadas. Por lo tanto, el ámbito de la presente invención no está limitado a aquellos valores proporcionados en el presente documento.

35 En ciertos aspectos, la espuma sensible a temperatura de rotura rápida se formula de tal forma que la temperatura de rotura de espuma está en o cerca de la temperatura cutánea. La temperatura de rotura rápida se puede modular cambiando la proporción de diversos componentes del agente espumante de rotura rápida, *por ejemplo*, la proporción de alcohol C₁-C₆ respecto a agua. En una realización particular, la temperatura de rotura de espuma puede ajustarse desde aproximadamente 30 °C hasta aproximadamente 36 °C, tal como 30 °C, 31 °C, 32 °C, 33 °C, 34 °C, 35 °C, 36 °C. Por ejemplo, una temperatura de rotura particularmente preferida para espuma de clindamicina es 35 °C.

45 Preferentemente, el recipiente presurizado es un recipiente de aluminio de una pieza en el que la superficie interior está recubierta con un recubrimiento químicamente inerte. Un recubrimiento de superficie interior preferido es laca de poliamida-imida (PAM), suministrada por HOBA Lacke und Farben GmbH. Típicamente, el contenedor se ajusta con una válvula hacia arriba o invertida y un accionador de caño de espuma convencional.

Además, la presente invención proporciona diversos aspectos relacionados con tales composiciones, incluyendo: procedimientos para modular una característica de espuma; procedimientos para mejorar la vida útil de un compuesto farmacéuticamente activo o su sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo; procedimientos para tratamiento percutáneo de diversas enfermedades, infecciones y enfermedades; y procedimientos para evaluar características de espuma.

III. Formulación antibiótica

El agente antibacteriano es clindamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

55 Clindamicina es un antibiótico también conocido como 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirrolidinacarboxamido)-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octo-piranósido de metilo o 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[1-metil-4-propil-2-pirrolidinil]carbonil]amino]-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octo-piranósido de metilo. Como se usa en el presente documento, el término "clindamicina" solo incluye clindamicina en forma de base libre así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma. Ejemplos de sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de

clindamicina incluyen, pero no están limitados a, clorhidrato de clindamicina, fosfato de clindamicina, palmitato de clindamicina y clorhidrato palmitato de clindamicina. Se prefiere usar una sal o un éster de clindamicina en las composiciones de la presente invención, con fosfato de clindamicina prefiriéndose especialmente.

5 Intervalos de concentración adecuados del al menos un compuesto farmacéuticamente activo incluyen, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,001 % hasta aproximadamente el 50 % p/p, preferentemente desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 20 % p/p, tal como hasta el 15 % p/p y más preferentemente desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 2 % p/p. Se prefiere especialmente aproximadamente el 1 % p/p.

10 Los usos, propiedades y procedimientos de síntesis de clindamicina se exponen en la Patente de los EE.UU. N.º: 3.969.516, Stoughton, emitida el 13 de julio de 1976; Patente de los EE.UU. N.º: 3.475.407, Bierkenmeyer, emitida en 1969; Patente de los EE.UU. N.º: 3.487.068, emitida en 1969; Patentes de los EE.UU. N.ºs: 3.509.127 y 3.544.551, Kagan y Magerlein, emitida en 1970; Patente de los EE.UU. N.º: 3.513.155, Bierkenmeyer y Kagan, emitida en 1970; Morozowich y Sinkula, Patente de los EE.UU. N.º: 3.580.904, emitida en 1971 y Patente de los EE.UU. N.º: 3.655.885, emitida en 1972; Patente de los EE.UU. N.º: 3.714.141, emitida en 1973; Patente de los EE.UU. N.º: 4.568.741, emitida en 1986; y Patente de los EE.UU. N.º: 4.710.565, emitida en 1984.

15 Se encuentra conocimiento inicial en la técnica concerniente a clindamicina en, por ejemplo, Magerlein y cols., Antimicro. Ag. Chemother. 727 (1966); Birkenmeyer y Kagan, J. Med. Chem., 13, 616 (1970); Oesterling, J. Pharm Sci. 5963 (1970); Specht y cols., Am. J. Pathol. Sci. 256, 279 (1968); D. A. Leigh, J. Antimicrob. Chemother. 7 (Suplemento A), 3 (1981); J E Gray y cols., Toxicol. Appl. Pharmacol. 21, 516 (1972) y L W Brown y W F Beyer in Analytical Profiles of Drug Substances, vol. 10, K. Florey, editor (Academic Press, Nueva York, 1981), páginas 75-91.

25 Será particularmente patente a los expertos en la técnica que el desarrollo de una composición de espuma de clindamicina es especialmente sorprendente. Primero de todo, la clindamicina, tal como fosfato de clindamicina, es un agente farmacéutico soluble en agua. Con el fin de hacer de la composición de espuma una composición de espuma de rotura rápida, el punto de fusión de la composición necesita estar dentro de los intervalos de temperatura ya expuestos (*por ejemplo*, en o cerca de la temperatura cutánea). En ciertos casos, el punto de fusión necesita ajustarse y elevarse, lo que se dificultó debido a la solubilidad en agua de la clindamicina y las concentraciones altas de clindamicina usadas. Estas dificultades se superaron en parte ajustando las proporciones de alcohol C₁-C₆ a agua, tales como la proporción de etanol a agua.

30 Además, concentraciones altas de compuestos activos pueden impactar también en la estructura de la espuma y la calidad de la espuma, así como causar cristalización indeseada. Compuestos activos solubles en agua pueden, en efecto, eliminar agua del sistema, cambiando virtualmente la proporción de agua a alcohol C₁-C₆ y por lo tanto las características de espuma, incluyendo el punto de fusión. Esto puede requerir intervención para lograr una calidad de espuma aceptable. El alcohol C₁-C₆ puede no ser un buen disolvente para compuestos activos solubles en agua, 35 permitiendo cristalización a bajas temperaturas. Simplemente incrementar el contenido en agua para evitar cristalización alterará las características de la espuma y cambiará la solubilidad de los alcoholes grasos, causando posiblemente que precipiten. La cristalización puede conducir a perder compuestos farmacéuticamente activos y/o bloqueo de la válvula de aerosol.

40 La adición de un tampón se usa a menudo para mejorar la estabilidad de un compuesto activo y en el caso de contenedores de aerosol, para reducir la corrosión del metal. En ciertos ejemplos, el tampón puede hacer la formulación menos estable en lugar de más estable. En estos casos, *por ejemplo*, para composiciones de fosfato de clindamicina, en lugar del tamponamiento total puede ser más efectivo un ajuste de pH. Esto se muestra en la Figura 3, donde los niveles más altos de tampón causan más degradación en lugar de menos degradación.

45 En ciertas realizaciones preferidas, fosfato de clindamicina es el agente activo y el agente espumante de rotura rápida comprende una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico, que se disuelven en una solución de agua/etanol. Preferentemente, esta composición puede envasarse en un bote de aluminio revestido de poliamida-imida y puede presurizarse con una mezcla de propano/butano como el propulsor. A la presión de envasado, el propulsor de hidrocarburo se licúa y llega a ser miscible con la solución de agua/etanol. Esta solución de hidrocarburo/agua/etanol licuada permite incrementar la solubilidad de los alcoholes cetílico y estearílico 50 comparadas con las soluciones de agua/etanol. A temperaturas por encima de 11 °C, los contenidos del bote a presión permanecen como una solución homogénea transparente. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la estructura de espuma, *es decir*, característica, que se forma cuando la composición se libera del bote se controla por la solubilidad de los alcoholes ácidos (*por ejemplo*, una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico) en la solución acuosa/etanólica. Tras dispensación, el propulsor se expande y vaporiza, permitiendo a los alcoholes grasos (*por ejemplo*, una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico) formar una estructura estable. Así, las proporciones y elección de estos componentes (*por ejemplo*, agua:etanol:alcohol cetílico:alcohol estearílico) afectan a las características físicas de la espuma.

Preferentemente, los niveles de agua, etanol y propulsor se seleccionan para proporcionar la solubilidad mínima de los alcoholes grasos en el bote. En ciertos aspectos, los autores de la presente invención han descubierto que un

cambio en la proporción de agua:etanol altera las características de espuma. Por ejemplo, un incremento en la proporción agua:etanol conduce a un decrecimiento en solubilidad de los alcoholes grasos y a una solidificación resultante de la estructura de espuma. A la inversa, un decrecimiento en la proporción agua:etanol conduce a un incremento en solubilidad de los alcoholes grasos y da como resultado la formación de una espuma más fluida.

- 5 El polisorbato se usa como el tensioactivo preferido, con Polisorbato 60 siendo un tensioactivo especialmente preferido. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, además de su papel en la formación de espuma, se cree que Polisorbato 60 potencia solubilidad de alcohol cetílico y/o alcohol estearílico.

La composición de administración tópica de fosfato de clindamicina se lleva a cabo típicamente disolviendo primero los componentes bien en agua o bien en etanol. Debido a su solubilidad limitada en agua, el alcohol cetílico y el alcohol estearílico se disuelven en la fase etanólica. El Polisorbato 60 y el propilenglicol (*es decir*, un emoliente que también puede actuar como un humectante) son solubles tanto en etanol como en agua, pero por conveniencia se disuelven en la fase etanólica. Se disolvieron en agua fosfato de clindamicina e hidróxido de potasio (*es decir*, un agente de ajuste de pH). Las fases acuosa y etanólica se añaden después en la proporción apropiada en los botes individuales durante la operación de carga. Las válvulas se ajustan a los botes y se enroscan en su lugar. Una cantidad medida de propulsor se inyecta después a través de la válvula para completar la formulación. Otros medios de cargar los botes implican una carga de líquido de fase individual, en la que la composición se deja calentar para asegurar homogeneidad, seguida por enroscado e inyección de propulsor. Aún otros medios implican formular la composición entera, incluyendo el propulsor, en lote, a presión y después inyectar la formulación dentro del bote de aerosol enroscado.

- 20 Una composición de fosfato de clindamicina de administración tópica típica de la presente invención, excluyendo la cantidad de propulsor, se muestra en la Tabla 1 dada más adelante.

Tabla 1. Una composición de fosfato de clindamicina de administración tópica representativa de la presente invención.

Componente	Porcentaje (% p/p)
Fosfato de clindamicina, USP (calculado como clindamicina)	1,25
Alcohol deshidratado (etanol), USP	58,21
Alcohol cetílico, NF	1,16
Alcohol estearílico, NF	0,53
Polisorbato 60, NF	0,42
Propilenglicol, USP	2,11
Agua purificada, USP	36,21
Hidróxido de potasio, USP, solución al 10 % p/p	0,11

- 25 La cantidad de fosfato de clindamicina está basada en su pureza (típicamente, 800 mg/g calculados como clindamicina) y está ajustada para proporcionar el 1,00 % calculado como clindamicina en la composición final, como se muestra en la Tabla 1. Así, la cantidad exacta de fosfato de clindamicina puede variar dependiendo de la pureza.

En un aspecto preferido, la cantidad de propulsor añadido a la composición de fosfato de clindamicina es aproximadamente 2,8 g de propulsor de propano/butano por cada aproximadamente 50 g de la mezcla anterior. Además de su función como un propulsor y para crear la microestructura de la espuma tras dispensar, el hidrocarburo o mezclas de los mismos ayuda a disolver el alcohol cetílico y el alcohol estearílico y el alcohol estearílico en el sistema acuoso/etanólico para producir un sistema transparente, de fase individual (*es decir*, homogéneo) en el recipiente. Típicamente, el intervalo de concentración de propulsor es desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente 7 % p/p en relación a la cantidad total de la composición, preferentemente desde aproximadamente el 3 % hasta aproximadamente el 6 % p/p y más preferentemente en el intervalo desde aproximadamente el 4,6 % hasta aproximadamente el 5,4 % p/p.

Aunque los clorofluorocarbonos (CFC) se pueden usar como propulsores, debido a preocupaciones ambientales los propulsores precedentes son hidrocarburos, en particular, propano, butano o una mezcla de los mismos. Otros propulsores adecuados incluyen éter dimetílico e hidrofluorocarbonos tales como 134a y 227. Un propulsor especialmente preferido es una mezcla de propano y butano.

- 40 La Tabla 2 dada a continuación resume algunas de las funciones de cada componente en las composiciones de fosfato de clindamicina de la presente invención.

Tabla 2. Algunas de las funciones de ingredientes en composiciones de fosfato de clindamicina de la presente

invención.

Componente	Objeto
Fosfato de clindamicina	Ingrediente activo; antimicrobiano tópico
Alcohol cetílico, NF	Mantiene características de espuma
Alcohol estearílico, NF	Mantiene características de espuma
Polisorbato 60, NF	Potencia solubilidad de alcohol cetílico y alcohol estearílico y potencia formación de espuma.
Alcohol deshidratado (etanol), USP	Disolvente para el ingrediente activo y para alcohol cetílico y alcohol estearílico
Agua purificada, USP	Disolvente, humectante
Propilenglicol, USP	Humectante
Hidróxido de potasio, USP	Control de pH
Propulsor de propano/butano (482,63 kPam (70 psig))	Disuelve alcohol cetílico y alcohol estearílico en el sistema acuoso/etanólico para producir un sistema transparente, de una fase, propulsa al producto desde el bote y crea la microestructura de la espuma tras dispensar.

Típicamente, el recipiente presurizado se ajusta con un tubo de inmersión; así, la composición se dispensa manteniendo el bote hacia arriba y oprimiendo el botón accionador. La espuma dispensada es termolábil, *es decir*, una espuma sensible a temperatura de rotura rápida. Preferentemente, la estructura de la espuma colapsa a, *es decir*, la temperatura de rotura de la espuma es, aproximadamente, la temperatura cutánea, preferentemente entre aproximadamente 30 °C a aproximadamente 36 °C, con la temperatura de rotura de la espuma de aproximadamente 35 °C prefiriéndose especialmente. Esto permite la dispensación de una espuma relativamente rígida a temperatura ambiente y la subsiguiente descomposición de la estructura de espuma tras contactar con la piel. Así, la espuma sensible a temperatura de rotura rápida de fosfato de clindamicina (*es decir*, espuma de fosfato de clindamicina) de la presente invención se puede aplicar directamente a áreas marcadas fácilmente.

Para las áreas menos accesibles, la espuma de fosfato de clindamicina está dispensada generalmente sobre una superficie conveniente antes de la aplicación tópica. La naturaleza termolábil de la espuma de fosfato de clindamicina requiere la dispensación de la composición sobre un plato, la tapa de un bote u otra superficie fresca tal como para mantener la integridad de la estructura de espuma. La espuma de fosfato de clindamicina puede aplicarse después con una mano o un aplicador.

Las cantidades termolábiles del vehículo de espuma dispensada como una función de temperatura se muestran en la Figura 1, que muestra una temperatura crítica, *es decir*, temperatura de rotura de espuma, de aproximadamente 35 °C. Por debajo de esta temperatura, la espuma permanece bastante estable y retiene integridad estructural durante más de 5 minutos. Por encima de 35 °C, el alcohol cetílico y el alcohol estearílico son solubles en la solución y la espuma se degrada.

La calidad de la espuma de fosfato de clindamicina se afecta también por la temperatura ambiente. Por ejemplo, los recipientes almacenados a temperaturas más altas (*es decir*, entre 28 °C y 34 °C) dispensan una espuma de fosfato de clindamicina más suave que aquellas dispensadas a temperaturas más bajas (*es decir*, por debajo de 25 °C). Una descripción general de calidad de espuma fosfato de clindamicina como una función de temperatura del recipiente se muestra en la Tabla 3 dada a continuación.

Tabla 3. Temperatura del recipiente y su efecto en calidad de espuma de fosfato de clindamicina.

Temperatura	Descripción de calidad de espuma
Temperaturas ambiente por debajo de 25 °C	Crujiente, seca, forma bien mantenida. La espuma tiene burbujas muy finas. Una pequeña paletada tomada de la espuma crea un agujero con bordes bien definidos. La espuma no se desliza cuando la superficie está inclinada.

(continuación)

Temperatura	Descripción de calidad de espuma
31 °C	Suave, fluye ligeramente. La espuma tiene burbujas finas. Una pequeña paletada tomada de la espuma crea un agujero con bordes redondeados, más suaves. La espuma no se desliza cuando la superficie está inclinada.
34 °C	Muy suave, fluye moderadamente. La espuma tiene burbujas visiblemente mayores. Una pequeña paletada tomada de espuma crea un agujero que fluye lentamente de forma conjunta. La espuma se desliza lentamente cuando la superficie está inclinada.
37 °C	Deslizante, débil, que fluye. Espuma compuesta de burbujas relativamente grandes. Coger una paletada tiende a desbaratar las burbujas rompiendo la estructura de espuma. La espuma se desliza fácilmente cuando la superficie está inclinada.

Como se muestra en la Tabla 3, una temperatura de dispensación de espuma de fosfato de clindamicina preferida está entre aproximadamente 23 °C a aproximadamente 27 °C, tal como 25 °C o por debajo. Sin embargo, los efectos de temperatura en formación de espuma son reversibles. Así, enfriar un recipiente calentado que dispensa una espuma de fosfato de clindamicina suave a por debajo de 25 °C dispensará una espuma seca, crujiente aceptable.

- 5 El propulsor preferido para usar en las composiciones de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención comprende una mezcla de propano y butano. Un propulsor particularmente preferido comprende una mezcla de propano, n-butano e isobutano. Una composición de propulsor comprende aproximadamente propano al 55 %, aproximadamente n-butano al 30 % y se prefiere especialmente aproximadamente isobutano al 15 %.

- 10 Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que tras dispensar la composición desde el recipiente, el propulsor en la solución se evapora o vaporiza y crea las burbujas de la estructura de espuma. Algo de este propulsor vaporizado se libera rápidamente y se dispersa a la atmósfera mientras que el resto está atrapado dentro de la estructura de espuma.

IV. Modificación de características de espuma

- 15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para modular una característica de espuma de una composición de espuma sensible de temperatura de rotura rápida cambiando el alcohol C₁-C₆ a proporción de agua en el agente espumante de rotura rápida. De esta manera, una diversidad de características de espuma puede modificarse, incluyendo, pero no limitada a, claridad, densidad, viscosidad, tamaño de burbujas de espuma, velocidad de expansión de espuma, caudal de espuma, y/o temperatura de rotura de espuma.

- 20 En una realización, la proporción de alcohol C₁-C₆ respecto a agua varía desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 1,8:1, preferentemente desde aproximadamente 1,55:1 hasta aproximadamente 1,75:1 y más preferentemente desde aproximadamente 1,6:1 hasta aproximadamente 1,7:1. En otra realización, la proporción de alcohol C₁-C₆ respecto a agua es menos de aproximadamente 1:7. En aún otra realización, la proporción de alcohol C₁-C₆ respecto a agua varía desde aproximadamente 1:7 hasta aproximadamente 1:16 y es preferentemente aproximadamente 1:7 o aproximadamente 1:16.

- 25 En una realización adicional, la proporción de alcohol C₁-C₆ respecto a agua en el agente espumante de rotura rápida se modifica para lograr una temperatura de rotura de espuma deseada. La Tabla 4 más adelante muestra el efecto de la proporción de etanol respecto a agua en el punto de fusión (es decir, temperatura de rotura de espuma) de fosfato de clindamicina. Como se muestra en la Tabla 4, una temperatura de rotura de espuma de 35 °C se lleva a cabo ajustando la proporción de etanol a agua a 1,60:1. Esta formulación se usó en determinar la cualidad termolábil como se muestra en la Figura 1.

Tabla 4. Temperatura de rotura de espuma frente a proporción de etanol respecto a agua.

Proporción Etanol:Agua	1,66:1	1,64:1	1,62:1	1,60:1	1,58:1
Punto de fusión (°C)	32	33	34	35	36

V. Utilidad

Las composiciones de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención son útiles en tratar diversas enfermedades o morbilidades mediadas por bacterias por aplicación tópica, *por ejemplo*, en tratar acné vulgar y vaginosis bacteriana. Análogamente, otros agentes antibacterianos de sus profármacos correspondientes se pueden

- 5 usar en vez de clindamicina para tratar otras enfermedades o morbilidades mediadas por bacterias. Los agentes antibacterianos adicionales adecuados incluyen, pero no están limitados a, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y profármacos de las mismas. Además, los agentes antifúngicos tales como ketoconazol se pueden usar para tratar infecciones fúngicas tales como pie de atleta y similares.
- 10 Se apreciará que cuando otro compuesto farmacéutico se usa en vez de fosfato de clindamicina, uno o más componentes de la composición (*por ejemplo*, el agente espumante de rotura rápida y/o el propulsor) se puede modificar o se cantidad se puede ajustar para lograr una característica de espuma deseada (*por ejemplo*, suavidad de la espuma, la temperatura de rotura de la espuma, estabilidad del compuesto activo y similares).

VI. Evaluación de espuma

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para evaluar características de espuma. Un procedimiento tal implica generalmente proporcionar una ayuda visual que describe varias estructuras de espuma o varias características de espuma, dispensando la espuma y evaluando la estructura de espuma usando la ayuda visual (*por ejemplo*, tabla de consulta). Las características ejemplares que se pueden representar en la ayuda visual incluyen forma, estructura, claridad, densidad, viscosidad, tamaño de burbuja de espuma, velocidad de expansión de
- 20 de espuma, caudal de espuma y temperatura de rotura de espuma. Una o más de estas características se puede representar en una ayuda visual tal como una tabla de consulta.

- La ayuda visual (*por ejemplo*, tabla de consulta) puede comprender uno o más procedimientos que describen la estructura de espuma o las características de espuma, tales como una representación visual (*por ejemplo*, imágenes bien en una forma de copia dura o bien en una forma de copia digital, es *decir*, en una forma electrónica) de diversas
- 25 estructuras de espuma, valores numéricos y alfanuméricos de cada estructura de espuma (*por ejemplo*, valores de consulta) y/o una descripción literal de cada forma de estructura. La ayuda visual se prepara típicamente generando diferentes estructuras en varias cantidades de uno o más componentes de la composición de espuma sensible a temperatura de rotura rápida. Una ayuda visual ejemplar se muestra en la Figura 2, que proporciona diversos formatos, es *decir*, visuales, numéricos y literales, para evaluar las características de espuma. Estas tablas de
- 30 consulta y ayudas visuales son especialmente útiles para investigación y desarrollo, buena práctica de fabricación (GMP) y procedimientos de control de calidad (QC).

- En una realización, la espuma a evaluarse es una composición de espuma sensible a temperatura de rotura rápida, que se dispensa desde un recipiente presurizado que comprende un agente espumante de rotura rápida y un propulsor. La composición de espuma puede comprender también un compuesto farmacéuticamente activo o su sal
- 35 farmacéuticamente aceptable o un profármaco de la misma.

Objetos, ventajas y características novedosas de esta invención llegarán a ser patentes para los expertos en la técnica tras examen de los siguientes ejemplos de la misma, que no se desea que sean limitantes.

VII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar.

40 Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra el efecto de pH sobre la estabilidad de fosfato de clindamicina usando una solución tampón de citrato y un recipiente recubierto de epoxi-fenólico.

- Se prepararon muestras de composición de espuma de fosfato de clindamicina similares a Tabla 1 en botes de aerosol de aluminio con un recubrimiento epoxi-fenólico estándar (epon) y ajustados con una válvula de la Precision Valve Company. En este estudio, una solución tampón de citrato se usó ajustando el pH de la mezcla a pH 4,5, pH
- 45 5,5 y pH 6,5 usando cuatro concentraciones tampón diferentes (es *decir*, al 0, 0,1, 0,3, 0,5 %) y dos emolientes o humectantes alternativos, es *decir*, propilenglicol y glicerina. Los contenedores se almacenaron a 50 °C durante 1 mes y después se examinaron. Los resultados se muestran en figura 3.

- Como se muestra en la Figura 3, los niveles de tampón más altos (*por ejemplo*, al 0,5 %, al 0,3 %) dan como resultado una cantidad de degradación de fosfato de clindamicina más alta que los niveles de tampón más bajos (*por ejemplo*, al 0,1 %, al 0,0 %). Además, el fosfato de clindamicina es más estable a un nivel de pH más bajo.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra el efecto de pH en la estabilidad de fosfato de clindamicina usando diferentes materiales de recubrimiento interno en el recipiente. Generalmente, se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 salvo como se indica

más adelante.

Los niveles de tampón bajos a un pH de 4,5 o 6,5, que incluyen pH 4,5 no tamponado, se pusieron a prueba en botes bien con recubrimientos epoxi-fenólicos, bien con recubrimientos de poliamida-imida (PAM), o bien con recubrimientos de Micoflex. Algunos de los botes recubiertos con PAM se rascaron internamente comprobando corrosión en aluminio desnudo. Los botes se almacenaron a 4 °C, 40 °C y 50 °C durante 4 semanas y después se examinaron. Los resultados se muestran en figura 4.

Como se muestra en la Figura 4, la presencia de una solución tampón no es necesaria para la estabilidad de fosfato de clindamicina. Además, el recipiente recubierto PAM proporcionó inesperadamente estabilidad de fosfato de clindamicina alta. Además, los contenedores rascados internamente intencionalmente dieron como resultado fuga eventual de contenidos de bote. Así, la integridad del recubrimiento de contenedor es importante en mantener la estabilidad de fosfato de clindamicina.

En general, una degradación relativamente grave de fosfato de clindamicina se observó a 50 °C y se observó una degradación moderada de fosfato de clindamicina a 40 °C. Sin embargo, dado que el fosfato de clindamicina es inestable a 50 °C (datos no mostrados), las pruebas a esta temperatura no se pueden usar para predecir su estabilidad a temperatura ambiente. Como se esperaba, en general, la degradación de fosfato de clindamicina es más rápida a temperaturas más altas.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra el efecto de pH en la estabilidad de fosfato de clindamicina usando hidróxido de potasio como un agente ajustador de pH. Generalmente, se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 salvo como se indica más adelante.

Se pusieron a prueba dos niveles de pH de la composición de espuma de fosfato de clindamicina: un pH "natural" no ajustado de 4,5; y un pH ajustado de 5,5 usando hidróxido de potasio. Los botes se recubrieron con recubrimientos de PAM o de Micoflex. Los botes recubiertos con PAM que se rascaron internamente se pusieron también a prueba. Se almacenaron muestras a 4 °C, 25 °C, 40 °C y 50 °C durante hasta 12 meses.

Esta realización de pruebas condujo a la selección de la formulación mostrada en la Tabla 1 anterior, con un pH objetivo de 5,0 (pH de base formulada a 40 °C). Este pH se ajusta con hidróxido de potasio. PAM se confirmó como un recubrimiento preferido para composiciones de espuma de fosfato de clindamicina.

Realización de pruebas adicional reveló que aproximadamente el 0,11 % de una solución de hidróxido de potasio al 10 %, como se muestra en la Tabla 1, fue necesario para lograr un pH de aproximadamente 5.

Ejemplo 4

Este ejemplo muestra la estabilidad de fosfato de clidamicina según diversas condiciones.

A cada punto de tiempo/temperatura para los experimentos de estabilidad anteriores (*es decir*, Ejemplos 1, 2 y 3), se midieron también los siguientes parámetros: pérdida de peso, velocidad de pulverización, presión, pH (pH de base desgasificada a 40° C), potencia (concentración de fosfato de clindamicina por HPLC), apariencia tras dispensación y fusión y recubrimiento de bote e interacciones de válvula.

Se observaron cambios despreciables en velocidad de pulverización, presión, o apariencia tras dispensación y fusión durante el curso de estudio bien entre temperaturas o bien durante el tiempo. Se observaron interacciones de recubrimiento de bote en estudios tempranos de recubrimientos epoxi-fenólicos; no se observaron interacciones de válvula.

Los resultados de pérdida de peso, pH y pruebas de potencia para este ensayo de estabilidad se muestran en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 5, hay un cambio mínimo en la concentración de fosfato de clindamicina por pH 4,5 y pH 5,5 a 25 °C durante 6 meses, mientras que a 40 °C se observó un decrecimiento de casi el 10 %. La degradación de fosfato de clindamicina en Cleocin T mostró un patrón similar. En general, estos datos indicaron buena estabilidad del fosfato de clindamicina a temperaturas de almacenaje normales. El degradante principal fue base de clindamicina.

Ambas formulaciones, pH 4,5 (pH natural) y pH 5,5 (pH ajustado), mostraron una ligera pérdida de peso a 4 °C y a 25 °C, pero se incrementaron velocidades de pérdida de peso según se incrementó la temperatura. Después de tres meses de almacenamiento, se registraron pérdidas de aproximadamente 0,10 g, 0,25 g y 0,45 g a 25 °C, 40 °C y 50 °C, respectivamente.

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la estabilidad de fosfato de clindamicina en las composiciones de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención.

Se almacenaron composiciones de espuma de fosfato de clindamicina similares a aquellas mostradas en la Tabla 1 anteriores a 25 °C y 40 °C. Cada composición de espuma se analizó cada mes en apariencia (*por ejemplo*, características de espuma tales como color), pH y la cantidad relativa de fosfato de clindamicina, que se analizó usando HPLC. Los resultados de prueba de estabilidad a diversos intervalos de tiempo, es *decir*, a 0-9 meses, se muestran en la Tabla 5.

5

Tabla 5. Resultados de pruebas de estabilidad de espuma de fosfato de clindamicina al 1 %

Recipiente: bote de aluminio de 35 x 125 mm						
Cierre: Tubo de inmersión de taza de aluminio de 2,54 cm						
Procedimientos	Aspecto	Aparente pH	Prod. & Total Pack. Inter.	Clindamicina (% p/p)	Clindamicina (% p/p)	Relacionadas Sustancias (% de área de pico)
Almacenamiento	Especificaciones					
	Véase A	Informe	Véase B	0,90-1,10	< 0,10	Informe
25 °C/ H. R. del 50 %	0	satisfactorio 5,0	satisfactorio	0,97	0,004	1,23
	1	satisfactorio 5,0	satisfactorio	1,03	0,004	0,89
	2	satisfactorio 5,3	satisfactorio	1,02	0,006	1,26
	3	satisfactorio 5,0	satisfactorio	1,01	0,008	0,45
	6	satisfactorio 4,9	satisfactorio	1,00	0,009	1,37
	9	satisfactorio 5,4	satisfactorio	1,01	0,013	0,54
40 °C/ H. R. del 75 %	0	satisfactorio 5,0	satisfactorio	0,97	0,004	1,23
	1	satisfactorio 5,0	satisfactorio	1,02	0,013	1,06
	2	satisfactorio 5,3	satisfactorio	1,04	0,025	0,79
	3	satisfactorio 4,9	satisfactorio	1,01	0,032	0,37
	6	satisfactorio 4,8	satisfactorio	0,99	0,062	1,92
	9	satisfactorio 5,2	satisfactorio	0,99	0,097	0,76
A = tras la actuación, se produce una espuma blanca. A 40 °C, el producto es una solución de incolora a amarilla pálida, transparente, sin materia extraña visible.						
B = ninguna evidencia visible de interacción del producto con bote, recubrimiento, o válvula.						

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra un ensayo clínico evaluando la efectividad de la espuma de fosfato de clindamicina de la

presente invención.

El ensayo clínico se llevó a cabo en múltiples centros. Un total de 125 sujetos macho y hembras, de 12 años de edad o mayores, con acné vulgar de suave a moderado se seleccionaron para una prueba al azar, de doble ciego. Cada sujeto recibió uno de tres tratamientos: Espuma de fosfato de clindamicina al 1 %, espuma de vehículo (es decir, placebo), o gel tópico de fosfato de clindamicina al 1 %. Los sujetos se distribuyeron al azar en una proporción 2:1:2 (espuma de fosfato de clindamicina:placebo:gel de fosfato de clindamicina).

Los sujetos se asignaron a un grupo de tratamiento tras distribución al azar. Los sujetos y los enfermeros/coordinadores no estaban ciegos a la forma de medicación del estudio asignada (espuma o gel). La asignación al grupo de tratamiento de espuma (activa o placebo) se cegó para sujetos, enfermeros/coordinadores e investigadores. Los investigadores/la persona designada (es decir, la persona quien se ha entrenado y asignado para llevar a cabo evaluaciones de eficacia) estaban ciegos con respecto a la forma de medicación de estudio asignada (espuma o gel) y los sujetos se instruyeron para no discutir la información con el investigador/persona designada.

La duración del estudio fue 12 semanas con visitas en el inicio (semana 0, día 1), semana 3, semana 6, semana 9 y semana 12. Todos los tratamientos se administraron una vez diariamente (mañana u ocaso) durante 12 semanas. Aproximadamente cincuenta sujetos se asignaron al azar a tratamiento con espuma de fosfato de clindamicina, aproximadamente veinticinco sujetos se asignaron al azar a placebo y aproximadamente cincuenta sujetos se asignaron al azar a gel de fosfato de clindamicina. Los sujetos aplicaron una cantidad suficiente de medicación de estudio cubriendo la cara entera. Si el sujeto tenía acné de cuello, de la parte superior del pecho y/o de la parte superior de la espalda, se le permitió a él o ella aplicarse la medicación de estudio a esas áreas también. Sin embargo, las áreas del cuello, la parte superior del pecho y la parte superior de la espalda no estaban incluidas en la evaluación de eficacia.

La eficacia de la medicación del estudio se evaluó en base a las cuentas de lesiones (totales, inflamatorias y no inflamatorias) y una valoración global estática del investigador (escala de 5 puntos) en el inicio y en las semanas 3, 6, 9 y 12. En la semana 12, se llevó a cabo una valoración global estática de investigador adicional utilizando una escala de 6 puntos. Además, una valoración global de sujeto se hizo en el inicio y a las semanas 3, 6, 9 y 12. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 6 e ilustran que la espuma de la invención tuvo eficacia superior.

Tabla 6. Resultados de estudios de eficacia.

	Espuma de la invención	Comparativo	Placebo
Número de sujetos	49	46	24
Lesiones totales (mediana)	-46,2	-41,1	-32,8
Lesiones inflamatorias (mediana)	-60,0	-54,4	-38,5
Lesiones no inflamatorias (mediana)	-38,5	-25,0	-28,5

Como muestran los resultados de estudio de eficacia, la composición de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención es significativamente más efectiva que la composición de gel de clindamicina que está actualmente disponible.

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra un segundo ensayo clínico con más sujetos evaluando la efectividad de la espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención.

Se llevó a cabo un estudio de 12 semanas, multicentro (18 sitios), distribuido al azar, de doble ciego, de doble simulación, controlado con vehículo de 1026 sujetos masculinos y femeninos, 12 años de edad o mayores, con acné vulgar de suave a moderado. Los sujetos tuvieron una valoración global estática de investigador (ISGA) de 2 o mayor (véase, Tabla 7), 17-40 lesiones inflamatorias faciales (pápulas más pústulas) incluyendo lesiones nasales y 20-150 lesiones no inflamatorias faciales (comedones abiertos y cerrados) excluyendo lesiones nasales.

Los sujetos tenían buena salud en general. Estuvieron excluidos de participación quienes tenían cualesquiera lesiones noduloquísticas activas o un historial de enteritis regional o de enfermedad inflamatoria del intestino. Los sujetos se excluyeron también de participación si habían usado lo siguiente para tratar su acné: terapia de antibióticos o esteroides sistémicos dentro de las 4 semanas anteriores; retinoides sistémicos dentro de los 3 meses anteriores; o medicaciones antiacné tópicos o antibióticos tópicos en las 4 semanas anteriores. Los sujetos se excluyeron también si su uso de estrógenos o andrógenos hubo cambiado en 12 semanas o menos, o si deseaban usar cualesquiera de los siguientes tipos de productos o procedimientos: peróxido de benzoílo, retinol, α - o β -hidroxiácidos, agentes bloqueantes neuromusculares, cabinas de bronceado, toma de baños de sol, procedimientos

faciales (por ejemplo, exfoliaciones químicas o con láser), o medicaciones conocidas por exacerbar acné.

Los sujetos se enrolaron y distribuyeron al azar recibiendo uno o cuatro tratamientos en una proporción 3:3:1:1: (1) espuma de fosfato de clindamicina al 1 %; (2) gel de fosfato de clindamicina al 1 %; (3) espuma de vehículo; o (4) gel de vehículo. La duración del estudio fue de 12 semanas con visitas en el inicio y en las semanas 3, 6, 9 y 12.

5 Todos los tratamientos se administraron una vez diariamente (es decir, mañana u ocaso) durante 12 semanas.

La eficacia de cada tratamiento se evaluó llevando a cabo cuentas de lesiones de acné (totales, inflamatorias y no inflamatorias), una valoración global estática de investigador de acné vulgar facial y una valoración global del sujeto en cada visita. La seguridad se evaluó a partir de signos vitales, valoraciones de laboratorio clínico y eventos adversos comunicados. Adicionalmente, las evaluaciones de la gravedad de los signos (por ejemplo, escala, sequedad, eritema, aceitosidad) y síntomas (por ejemplo, formación de rebordes, picor) de acné vulgar se llevaron a cabo en todas las visitas. La escala usada para la valoración global estática del investigador del acné vulgar facial se muestra en la Tabla 7 más adelante. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8 (valoración global estática del investigador), Tabla 9 (reducción porcentual en cuentas de lesión inflamatorias), Table 10 (reducción en porcentaje en cuentas de lesión no inflamatorias) y Tabla 11 (reducción porcentual en cuentas de lesión totales) más adelante.

Tabla 7. Escala de valoración global estática de investigador de acné vulgar facial:

Puntuación	Definición
Grado 0	Normal, piel limpia sin ninguna evidencia de acné vulgar
Grado 1	Piel casi limpia: lesiones no inflamatorias presentes raras, con pápulas no inflamadas raras (las pápulas deben resolverse y pueden estar hiperpigmentadas, aunque no pueden ser rosas-rojas) no requiriendo ningún tratamiento adicional en la opinión del investigador
Grado 2	Están presentes algunas lesiones no inflamatorias, con pocas lesiones inflamatorias (solo pápulas/pústulas, no lesiones noduloquísticas)
Grado 3	Las lesiones no inflamatorias predominan, con múltiples lesiones inflamatorias evidentes: de varios a muchos comedones y pápulas/pústulas y puede haber o no haber 1 lesión noduloquística pequeña
Grado 4	Las lesiones inflamatorias son más patentes: muchos comedones y pápulas/pústulas; y puede haber o puede no haber unas pocas lesiones noduloquísticas
Grado 5	Las lesiones altamente inflamatorias predominan: número variable de comedones, muchas pápulas/pústulas y lesiones noduloquísticas

Tabla 8. Valoración global estática de investigador: Sujetos con éxito a la semana 12.

	Espuma de clindamicina	deClindagel™	Espuma de vehículo	Gel de vehículo
Número de sujetos	386	385	127	128
Éxito	120 (31 %)	105 (27 %)	23 (18%)	26 (20%)
Límite de confianza ¹		-2,60 %, 10,23 %		
Valor de P ²			0,0025	

Nota: El éxito se define como la proporción de sujetos quienes tienen una puntuación de valoración global estática de investigador de 0 o 1 en la semana 12 (o en el fin del tratamiento).

¹Intervalo de confianza del 95 % a ambos lados para la diferencia en tasa de éxitos entre espuma de clindamicina y Clindagel™. ²El valor P se deriva de prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ($\alpha = 0,05$) estratificada por sitio y compara espuma de clindamicina con espuma de vehículo.

La prueba de Breslow-Day para homogeneidad de las proporciones de posibilidades por sitio para éxito de tratamiento de espuma de clindamicina frente a Clindagel™: $p = 0,9445$, para espuma de clindamicina frente a espuma de vehículo $p = 0,6505$

Tabla 9. Reducción en porcentaje de recuentos de lesiones inflamatorias desde el valor de referencia hasta la semana 12

	Espuma de clindamicina	deClindagel™	Espuma de vehículo	deGel de vehículo
Número de sujetos	386	385	127	128
Porcentaje de reducción a partir del valor de referencia				
n	385	384	127	128
promedio (estándar)	49,0 (37,1)	45,0 (37,6)	34,7 (37,5)	36,6 (40,5)
mediana	57,9	50,0	40,5	45,9
mínimo, máximo	(-93, 100)	(-135, 100)	(-112, 100)	(-111, 96)
límite de confianza ¹		-0,97 %, 9,17 %		
valor de p ²		0,1096 0,0478	0,0001 < 0,0001	
¹ Intervalo de confianza del 95 % a ambos lados para la diferencia en reducción de porcentaje promedio entre espuma de clindamicina y Clindagel™. Interacción por tratamiento en sitio: p = 0,7291. ² Los valores de P se derivan de un modelo de ANOVA paramétrico (parte de arriba) y un modelo de proporción transformada (parte de abajo) (α = 0,05) con términos para tratamiento y sitio y comparar espuma de clindamicina frente a Clindagel™ y espuma de vehículo, respectivamente.				

Tabla 10. Reducción en porcentaje de recuentos de lesiones no inflamatorias desde el valor de referencia hasta la semana 12

	Espuma de clindamicina	deClindagel™	Espuma de vehículo	deGel de vehículo
Número de sujetos	386	385	127	128
Porcentaje de reducción a partir del valor de referencia				
n	386	384	127	128
promedio (estándar)	38,3 (31,7)	30,2 (38,8)	27,1 (38,4)	20,8 (45,8)
mediana	41,3	33,3	31,0	26,3
mínimo, máximo	(-82, 100)	(-183, 100)	(-192, 90)	(-200, 100)
límite de confianza ¹		3,25%, 13,03%		
valor de p ²		0,0013 0,0037	0,0018 0,0038	
¹ Intervalo de confianza del 95 % a ambos lados para la diferencia en reducción de porcentaje promedio entre espuma de clindamicina y Clindagel™. Interacción por tratamiento en sitio: p = 0,6922. ² Los valores de P se derivan de un modelo de ANOVA paramétrico (parte de arriba) y un modelo de proporción transformada (parte de abajo) (α = 0,05) con términos para tratamiento y sitio y comparar espuma de clindamicina frente a Clindagel™ y espuma de vehículo, respectivamente.				

Tabla 11. Reducción en porcentaje de recuentos de lesiones totales desde el valor de referencia hasta la semana 12

	Espuma de clindamicina	de Clindagel™	Espuma de vehículo	de Gel de vehículo
Número de sujetos	386	385	127	128
Porcentaje de reducción a partir del valor de referencia				
n	385	384	127	128
promedio (estándar)	42,8 (27,5)	35,7 (31,6)	30,5 (29,6)	27,6 (34,4)
mediana	45,7	39,9	33,7	34,0
mínimo, máximo	(-43, 100)	(-93, 100)	(-87,85)	(-77,91)
límite de confianza ¹		3,03%, 11,20%		
valor de p ²	0,0014	0,0007 0,0014	< 0,0001 < 0,0001	

¹Intervalo de confianza del 95 % a ambos lados para la diferencia en reducción de porcentaje promedio entre espuma de clindamicina y Clindagel™. Interacción por tratamiento en sitio: p = 0,6782.

²Los valores de P se derivan de un modelo de ANOVA paramétrico (parte de arriba) y un modelo de proporción transformada (parte de abajo)

($\alpha = 0,05$) con términos para tratamiento y sitio y comparar espuma de clindamicina frente a Clindagel™ y espuma de vehículo, respectivamente.

De los 1026 sujetos enrolados en el estudio, el 54 % eran mujeres y el 46 % eran varones. La mayoría de los sujetos eran caucásicos (el 64 %) y la edad promedio fue 18,9 años (intervalo desde 12-55 años). Hubo una distribución de edad uniforme en el estudio, con el 50 % (516/1026) en el grupo de edad de 12-16 años y el 50 % (510/1026) en el grupo de edad de 17 años o mayores. Las cuentas de lesiones (totales, inflamatorias y no inflamatorias) fueron similares para todos los grupos de tratamiento en el inicio. En general, la mayoría de los sujetos (el 54 %; 549/1026) tuvieron una puntuación de valoración global estática de investigador de 3 en el inicio, con distribución similar para todos los grupos. No hubo diferencias significativas en las características demográficas o morbosas de los grupos de tratamiento en el inicio.

Según muestran los resultados de estudios de eficacia (véase, Tablas 8-11), la composición de espuma de fosfato de clindamicina es estadísticamente superior en eficacia clínica a gel de fosfato de clindamicina al 1 % en base a la reducción en porcentaje promedio para todas las tres cuentas de lesiones (totales, inflamatorias y no inflamatorias) y es estadísticamente superior a la espuma de vehículo en base a reducción en porcentaje promedio para todas las tres cuentas de lesiones (totales, inflamatorias y no inflamatorias) y éxito del tratamiento en base a la valoración global estática del investigador al final del tratamiento.

La composición de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención fue también muy bien tolerada. El evento adverso dérmico más comúnmente comunicado fue quemadura del sitio de aplicación: 6 % (24/386) de los sujetos en el grupo de espuma de clindamicina; 1 % (3/385) de los sujetos en el grupo de Clindagel™; 7 % (9/127) de los sujetos en el grupo de espuma de vehículo; y 2 % (2/128) de los sujetos en el grupo de gel de vehículo. Sin embargo, estos eventos fueron suaves o moderados de naturaleza intermitente y bien tolerados por los sujetos en el estudio. Todas las otras reacciones de sitio de aplicación comunicadas con espuma de clindamicina, incluyendo prurito y sequedad, tuvieron lugar en < 2 % de los sujetos.

Ejemplo 8

Este ejemplo muestra un estudio de la absorción comparativa de una formulación de espuma de fosfato de clindamicina frente a una formulación de gel tópica de fosfato de clindamicina una vez al día.

Procedimientos: El perfil de absorción farmacocinético de una formulación de espuma de fosfato de clindamicina al 1 % (espuma de clindamicina) se comparó con aquella de una formulación de gel de fosfato de clindamicina al 1 % (gel de clindamicina). Este estudio era un estudio abierto, al azar, de un solo centro de sujetos masculinos y femeninos, de 12 años de edad o mayores, con acné vulgar de suave a moderado. Para cada tratamiento, la espuma de clindamicina o el gel de clindamicina se administraron una vez al día en la mañana durante 5 días. Los sujetos aplicaron 4 gramos de la medicación del estudio a la cara, cuello, parte superior del pecho y parte superior

de la espalda en cada aplicación del tratamiento. La evaluación de absorción tuvo lugar en el quinto día de tratamiento e incluyó determinación en plasma y orina de clindamicina recogida durante un periodo de 12 horas tras aplicación de la última dosis. Las muestras de plasma se obtuvieron predosis (es decir, antes de iniciación del tratamiento de fármacos de estudio) en el día 1 de tratamiento y en el día 5 dentro de 30 minutos antes de la aplicación del tratamiento y a 1, 2, 4, 8 y 12 horas tras aplicación del tratamiento. La orina se recogió durante 12 horas en el día 5 para determinación de excreción de clindamicina. La tolerabilidad del tratamiento se valoró por experiencias adversas comunicadas.

Características demográficas: Se enrolaron veinticuatro sujetos y se distribuyeron al azar recibiendo uno de dos tratamientos (22 sujetos eran caucásicos, 1 era negro y 1 era hispano). La edad promedio de los fue 19 años (intervalo: 13-46 años), la altura promedio era 1,70 metros (66,9 pulgadas) (intervalo: 1,57-1,80 metros (62-71 pulgadas)) y el peso promedio fue de 54,53 kg (146,1 libras) (intervalo: 42,18-69,05 (113-185 libras)).

Resultados farmacocinéticos: Las concentraciones de clindamicina fueron detectables en 11 de los 12 sujetos tras administración de espuma de clindamicina y en 12 sujetos tras administración de gel de clindamicina. En general, los valores de $C_{\text{máx}}$ promedio y de $AUC_{(0-12)}$ fueron más bajos para espuma de clindamicina comparada con gel de clindamicina, con una $C_{\text{máx}}$ promedio más baja del 25 % y una $AUC_{(0-12)}$ menor del 9 %; los valores de $T_{\text{máx}}$ promedio eran similares entre los 2 tratamientos (véanse, Tabla 12 y Figura 6). La fracción de dosis de clindamicina excretada en orina era marginal siguiendo ambos tratamientos, al 0,24 % tras aplicación de espuma de clindamicina comparada con el 0,30 % tras la aplicación de gel de clindamicina.

Tabla 12. Farmacocinética

Parámetros para clindamicina (concentraciones de clindamicina en plasma)				
Parámetros farmacocinéticos	Espuma de clindamicina		Gel de clindamicina	
	Media aritmética	E.E.	Media aritmética	E.E.
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	1,562	0,813	2,075	1,239
$T_{\text{máx}}$ (horas)	6,18	2,08	6,66	2,46
$AUC_{(0-12)}$ (ng-hora/ml)	13,69	6,248	15,12	10,26

Seguridad: Se comunicaron pocos eventos adversos durante el estudio, con solo 4 de 24 sujetos comunicando un total de cuatro eventos adversos entre el tiempo en que los sujetos iniciaron el estudio y la finalización del estudio. Dos sujetos asignados al tratamiento con espuma de clindamicina comunicaron un evento adverso cada uno (es decir, sequedad de sitio de aplicación y dolor de cabeza sin especificar) y dos sujetos asignados a gel de clindamicina comunicaron un evento adverso cada uno (es decir, ampolla y mareos). La mayoría de los eventos adversos eran suaves en gravedad y se consideró que no estaban relacionados con el tratamiento de fármacos de estudio; solo la comunicación de sequedad en el sitio de aplicación estuvo probablemente relacionada con el tratamiento de fármacos de estudio. No hubo muertes, experiencias adversas graves, episodios de diarrea, u otras experiencias adversas significativas comunicadas y ningún sujeto interrumpió el estudio antes de la finalización de todas las extracciones de sangre en el día 5 (terminación del estudio).

Conclusiones: La extensión de absorción de clindamicina tras administración de espuma de clindamicina fue menor, pero comparable a aquella administración de gel de clindamicina siguiente. Los valores de $C_{\text{máx}}$ promedio y de $AUC_{(0-12)}$ promedio en plasma en el día 5 fueron el 25 % y el 9 % más bajos, respectivamente, tras el tratamiento de espuma de clindamicina comparado con el tratamiento de gel de clindamicina. La cantidad de clindamicina excretada en orina durante las primeras 12 horas después de la administración fueron el 21 % más bajas para el grupo de tratamiento de espuma de clindamicina. La espuma de clindamicina administrada tópicamente durante 5 días consecutivos en dosis de 4 gramos parece ser segura y bien tolerada por los sujetos.

Ejemplo 9

Este ejemplo muestra un estudio comparativo de la penetración cutánea de diversas formulaciones de fosfato de clindamicina *in vitro* usando un sistema de modelo cutáneo humano.

Sumario

El propósito del estudio fue: (1) cuantificar *in vitro* absorción percutánea de clindamicina; y (2) caracterizar distribución de clindamicina en diferentes compartimentos cutáneos, tras la aplicación de: (1) una formulación de espuma de fosfato de clindamicina al 1 % de la presente invención (espuma); (2) una formulación de gel tópica de ClindaGel™ al 1 % (gel); y (3) una formulación de solución de Cleocin T® al 1 % (solución), en piel humana dermatomizada usando la técnica de dosis finita y células de difusión en línea.

Procedimientos: Las formulaciones (Espuma, Gel y Solución) se pusieron a prueba para absorción percutánea de

clindamicina en secciones cutáneas para los tres donantes de piel diferentes. Las secciones cutáneas se dosificaron cada 24 horas, durante las que la solución de receptor dérmica se recogió cada 4 horas y se guardó para análisis subsiguiente. Al final del periodo de dosificación, la superficie de la piel se lavó y la piel se dividió en epidermis y dermis. El lavado de la superficie de la piel, la epidermis, la dermis y muestras del fluido de receptor se analizaron después para clindamicina usando cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas (CL/EM).

Resultados: Al final del periodo de dosificación de 24 horas, la formulación de solución contenía la cantidad más alta de clindamicina en el fluido de receptor, seguida por la formulación de espuma y por último por la formulación de gel (véase, Tabla 13, más adelante). Como se muestra en la Tabla 13, no hubo diferencia significativa ($p > 0,1$) en la cantidad acumulativa de clindamicina en el fluido de receptor desde las formulaciones de espuma y solución a 24 horas después de dosificación. En ese punto temporal, tanto las formulaciones de espuma como las formulaciones de solución administraron más clindamicina en el fluido de receptor que la formulación de gel ($p < 0,1$). Se encontraron cantidades similares de clindamicina en la epidermis a partir de todas las formulaciones. Sin embargo, la formulación de gel dio como resultado una cantidad superior de clindamicina en la dermis que las formulaciones de espuma y de solución. Tanto las formulaciones de espuma como las de solución dieron como resultado cantidades similares de clindamicina en la dermis.

Tabla 13. Clindamicina en el fluido de receptor o en la piel a las 24 horas después de la dosificación (promedio $\pm$ error estándar)

Formulación	Espuma	Gel	Solución
Distribución	(n = 3 x 3)	(n = 3 x 3)	(n = 3 x 3)
En receptor	0,16 % $\pm$ 0,02 %	0,05% $\pm$ 0,04%	0,39% $\pm$ 0,16%
En dermis	3,08 % $\pm$ 0,71 %	5,45% $\pm$ 1,33%	3,33% $\pm$ 0,83%
En epidermis	5,35% $\pm$ 0,69%	5,48% $\pm$ 1,25%	5,78% $\pm$ 1,54%

Los perfiles de flujo de las tres formulaciones eran muy similares en forma, con la máxima velocidad lograda ya en el primer punto temporal (*es decir*, entre 0 a 4 horas después de solicitud) y disminuyendo de forma continua después de eso. La velocidad máxima más alta se produjo a partir de la formulación de solución, seguida por la espuma y por último por la formulación de gel.

Conclusión: La formulación de espuma administró clindamicina con un perfil similar a aquel de la formulación de solución, que produjo la administración más alta de clindamicina en el estudio de permeación de la piel *in vitro* actual. La cantidad de clindamicina en la epidermis, la dermis y el fluido de receptor fue muy similar y no presentó ninguna diferencia significativa entre las formulaciones de espuma y las de solución.

Ejemplo 10

Introducción

La formulación de espuma de clindamicina al 1 % es adecuada como un tratamiento tópico para acné. En contraste con productos actualmente disponibles en el mercado, la formulación de espuma proporciona administración de fármacos elegante, rápida y que no mancha, dejando residuo muy pequeño sobre la piel. El estudio actual investigó y comparó la administración, el perfil de permeación cutáneo y la distribución de fármaco en la piel de clindamicina de formulaciones de espuma, de gel y de solución.

El modelo de penetración en piel humana *in vitro* ha demostrado ser una herramienta valiosa para el estudio de la absorción percutánea y la determinación de farmacocinética de fármacos acoplados tópicamente. Este procedimiento tiene precedente histórico de predecir de forma exacta *in vivo* cinética de absorción percutánea. El modelo usa piel humana escindida montada en cámaras de difusión o celdillas especialmente diseñadas que permiten que la piel se mantenga a una temperatura y humedad que se emparejen con las condiciones *in vivo* típicas. Una dosis finita (por ejemplo, 4-6 mg/cm²) de la formulación se aplica a la superficie externa de la piel y la absorción de fármacos se mide monitorizando su velocidad de aparición en la solución del receptor que baña la superficie interna de la piel. El contenido de la piel se puede determinar por extracción y análisis del fármaco a partir de diferentes capas de piel. Como tales, los datos que definen la absorción total, la velocidad de absorción y la distribución de fármacos en la piel y sobre su superficie pueden determinarse con seguridad usando este modelo.

Desviaciones

Una celdilla (1G) no pasó la prueba de integridad de la piel y se usó en lugar de ello como un control no tratado. Ninguna de las otras celdillas se excluyó de los resultados.

Artículos de prueba

Los estándares analíticos se obtuvieron de Sigma Chemicals y de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

Las formulaciones probadas fueron como sigue:

1. Espuma: espuma de fosfato de clindamicina al 1 % de la presente invención; lote del fabricante número SEAX-C.
2. Gel: gel tópico Clindagel™ al 1 % (fosfato de clindamicina tópico equivalente a clindamicina al 1 %; Galderma Laboratories, L.P., Fort Worth, TX); lote del fabricante número RFDA.
3. Solución: Solución de Cleocin T® al 1 % (fosfato de solución tópica de clindamicina, USP; equivalente al 1 % (10 mg/ml) clindamicina; Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI); lote del fabricante número 89FTK.

Métodos y procedimientos

- 5 **Metodología:** La absorción percutánea se midió usando la técnica de dosis finita cutánea *in vitro*. Se usó en este estudio piel de abdomen humana sin signos obvios de enfermedad cutánea, obtenida de cirugía cosmética. Las muestras cutáneas se dermatomizaron a aproximadamente 0,25 mm, se sellaron en un recipiente impermeable al agua y se almacenaron a ~-80 °C hasta el día del experimento. Antes de usar, las muestras de piel humana se descongelaron exponiendo el recipiente a temperatura ambiente.

- 10 La piel de un donante individual se cortó en secciones menores múltiples, pero permaneció lo bastante grande para ajustarse en un área de exposición de 0,64 cm² de celdillas de difusión en línea (Permeagear Inc., Bethlehem, PA). La cámara dérmica se cargó hasta su capacidad con una solución de receptor de medio salino isotónico tamponado con fosfato (PBS) diluido 10 veces, pH 7,4 ± 0,2 y la cámara epidérmica se dejó abierta al medio ambiente del laboratorio ambiente. Las celdillas se situaron después en un soporte calentado de celdillas en el que la temperatura de la cámara dérmica se mantuvo a 37 °C ± 0,2 °C.

- 15 Para asegurar la integridad de cada sección de piel, su permeabilidad a agua tritiada se determinó antes de aplicación a las formulaciones de ensayo (Franz y cols., Abst. J. Invest. Derm., 94: 525 (1990)). Tras un periodo de equilibrio breve (0,5-1 hora), 100 µl de ³H₂O (Moravek, CA, sp. Act. -5 µCi/ml) se distribuyó en capas por la parte superior de la piel usando una pipeta tal que se revistió la superficie expuesta entera. Después de 5 minutos, la fase acuosa de ³H₂O se retiró. A los 30 minutos, la solución del receptor se recogió y se analizó en busca de contenido radiactivo por realización de cuentas de centelleo líquido. Los especímenes cutáneos en los que la penetración de ³H₂O fue menos del 1,75 % de la dosis aplicada se consideraron aceptables.

- 20 **Dosificación y toma de muestras:** La formulación de espuma se dispersó primero como espuma en un vial de 20 ml y se calentó a 37 °C en un baño de agua licuando la espuma completamente. Todas las formulaciones se aplicaron después a las secciones cutáneas usando un pipeta de desplazamiento positivo ajustada administrando 5 µl. Cada formulación de prueba se aplicó a tres secciones replicadas del mismo donante cutáneo a una dosis objetivo de 5 µl/0,64 cm². La dosis se dispersó sobre la superficie completa con la punta de la pipeta. Las secciones cutáneas se dosificaron cada 24 horas, durante las que la solución de receptor dérmica se recogió cada 4 horas y se guardó para análisis. Se usó una cámara de repuesto con piel no tratada probando para cualesquiera sustancias que interfieran durante el ensayo analítico.

- 30 Al final del periodo de dosificación de 24 horas, tras la última recogida de muestras de solución de receptor, la superficie de la piel se lavó aplicando 50 µl de acetonitrilo, se limpió con un papel de tejido pre-cortado consecutivamente y se desmontó con una cinta transparente dos veces consecutivamente. El papel de tejido y la cinta se situaron en un vial. La piel se situó en un bloque de calor de 50 °C durante 1,5 minutos, después la epidermis se desprendió de la piel cuidadosamente y se situó en un vial, mientras que el pedazo de piel que queda (dermis) se situó en otro vial. Para cada uno de estos tres viales, se añadieron 5 ml de acetonitrilo extrayendo el fármaco de las muestras.

- 35 **Preparación de muestras:** La clindamicina se extrajo de las soluciones de receptor corriendo 3,0 ml de las muestras (con adición de 200 µl de un estándar interno: clorhidrato de lincomicina) a través de extracción de fase sólida (cartuchos de C18 SPE) y eluyendo la clindamicina usando 0,5 ml de metanol. Después de agitar, se añadieron 100 µl de solución en viales de HPLC conteniendo 900 µl de agua purificada mili-q y se mezclaron bien antes de análisis. A partir de las muestras basadas en acetonitrilo, se mezclaron 100 µl de solución con 100 µl de solución estándar interna en tubos de prueba. Después de la adición de 800 µl de agua mili-q, los tubos se centrifugaron y el sobrenadante se transfirió en viales de HPLC para análisis.

- 40 **Procedimientos analíticos:** La cuantificación de clindamicina se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución combinada con espectrometría de masas (CL/EM/EM) en un sistema de CL/EM/EM de Micromass. La fase móvil que consiste en acetonitrilo, metanol, agua y ácido fórmico (33 %:33 %:33 %:0,1 %) se bombeó a través de una columna Keystone Aquasil C18 (1,0 x 30 mm, 3 µ) a temperatura ambiente a un caudal de 0,05 ml/minuto.

(Duración del funcionamiento 5 minutos). Se inyectaron cuarenta microlitros de la muestra. Los picos que eluyen se monitorizaron a la M/Z de 425 > 126 Da. Las áreas de pico se cuantificaron para concentración usando un estándar externo de clorhidrato de clindamicina correlacionado con un estándar interno de clorhidrato de lincomicina.

Detalles de estudio pivotal: Este estudio se diseñó para evaluar los efectos de diferentes mutaciones en absorción percutánea de clindamicina. Tres muestras de donantes de piel, cada una cortada en 9-10 secciones replicadas, se prepararon y montaron sobre cámaras. Las muestras de solución de receptor se recogieron a intervalos temporales de 4 horas, hasta 24 horas después de la aplicación. La solución de receptor usada a lo largo del estudio fue PBS (es decir, solución de tampón fosfato 1 mM, pH 7,4 a 25 °C; BioChemika). Los extractos del lavado de superficie, epidermis y dermis se analizaron obteniendo el equilibrio de masas del fármaco aplicado. Los datos para las formulaciones diferentes se compararon y evaluaron para diferencias estadísticas usando una prueba t de Student para comparaciones múltiples.

Resultados

Tabla 14. Resultados de pruebas de integridad cutánea.

Identidad del donante D	Sexo	Resultados de prueba de integridad*	
2003,001	Femenino.	0,05 ± 0,02	Satisfactorio**
2003,002	Femenino.	0,04 ± 0,05	Satisfactorio
2003,003	Femenino.	0,03 ± 0,02	Satisfactorio
*Los resultados se comunicaron como ³ H ₂ O aplicada en % ± desviación estándar; Aceptación: < 1,75 %. Todas las muestras de piel abdominal se obtuvieron de cirugías abdominoplásticas. La edad del donante es desconocida.			
**Excluyendo 1 celdilla que falló la prueba.			

Contenido en fármacos y distribución: Los resultados para la absorción percutánea promedio de clindamicina en las formulaciones puestas a prueba se resumió gráficamente en la Figura 7 como la cantidad penetrada acumulativa (es decir, absorción de medio total) en 24 horas y en Figura 8 como el perfil de flujo durante un periodo de 24 horas. Los datos numéricos se presentan en la Tabla 15 a continuación. La figura 9 muestra la distribución de clindamicina en diferentes capas cutáneas.

Tabla 15. Distribución de clindamicina en la superficie cutánea, en capas de la piel y en el fluido de receptor a las 24 horas después de dosificación

(Promedio ± error estándar).

	Espuma	Gel	Solución
Distribución	(n = 3 x 3)	(n = 3 x 3)	(n = 3 x 3)
En fluido de receptor	0,16 % ± 0,02 %	0,05 % ± 0,04 %	0,39 % ± 0,16 %
En dermis	3,08 % ± 0,71 %	5,45 % ± 1,33 %	3,33 % ± 0,83 %
En epidermis	5,35 % ± 0,69 %	5,48 % ± 1,25 %	5,78 % ± 1,54 %
En lavado de superficie	2,77 % ± 0,39 %	20,72 % ± 1,59 %	6,56 % ± 1,12 %
Recuperación total	11,37	31,70 %	16,06%

En la Figura 7, la cantidad acumulativa de clindamicina que penetró a través de la piel durante 24 horas se incrementó de forma aguda para todas las formulaciones ya en el primer punto temporal, alcanzando gradualmente una meseta hacia las 25 horas. La formulación de solución administró la mayoría de la clindamicina, seguida por la formulación de espuma y por último la formulación de gel. Ambas formulaciones de solución y espuma administraron significativamente más clindamicina en el fluido de receptor que la formulación de gel ($p < 0,06$ y $p < 0,05$ respectivamente) hasta el punto temporal de las 24 horas. No hubo ninguna diferencia significativa ($p > 0,1$) en la cantidad acumulativa de clindamicina en el fluido de receptor hasta 24 horas a partir de formulaciones de espuma y de solución.

Esto se puede observar adicionalmente del perfil de flujo. Los trazados de flujo en la Figura 8 muestran que la velocidad máxima de administración se logró en el primer punto temporal (0 a 4 horas después de aplicación) para todas las formulaciones y decreció de forma continua después de eso. Los perfiles de flujo de las tres formulaciones fueron muy similares en forma. La velocidad máxima más alta se produjo a partir de la formulación de solución, seguida por la formulación de espuma y por último por la formulación de gel.

Se encontraron cantidades similares de clindamicina en la epidermis para todas las formulaciones. Aunque el gel de formulación resultante dio como resultado una cantidad más alta de clindamicina en la dermis, tanto las formulaciones de espuma como las formulaciones de solución dieron como resultado cantidades similares de clindamicina en la dermis.

- 5 La cantidad recuperada del lavado fue muy baja, debido a la afinidad alta de clidamicina por el material adhesivo en la cinta, que se filtró durante la preparación de la muestra. El equilibrio de masas se presenta también en la Tabla 15.

Conclusiones

Los datos de este estudio demostraron que:

- 10 1. El vehículo de espuma facilita un nivel más alto de administración de clindamicina a través de la piel que la formulación de gel, pero un nivel más bajo que la formulación de solución;
2. El caudal máximo se logró poco después tras la aplicación de todas las formulaciones, con el orden de magnitud del más alto al más bajo siendo: Solución > Espuma > Gel; y
- 15 3. La distribución de piel en 24 horas después mostró una cantidad igual de clindamicina en la epidermis para todas las formulaciones y una cantidad ligeramente mayor en la dermis para la formulación de gel comparada con las formulaciones de espuma y de solución.

20 Así, este estudio muestra que la formulación de fosfato de clindamicina de la presente invención es superior a una formulación de gel de clindamicina para la admimistración potenciada de clindamicina a través de la piel a un caudal más alto. Adicionalmente, a diferencia de una formulación de solución de clindamicina, la formulación de fosfato de clindamicina de la presente invención no se sale fácilmente del sitio de aplicación, proporcionando la administración de una cantidad más controlada de clindamicina.

Ejemplo 11

Este ejemplo ilustra composiciones de espuma no alcohólicas y alcohólicas de la presente invención que comprenden una combinación de fosfato de clindamicina y tretinoína.

CLINDAMICINA NO ALCOHÓLICA/ESPUMA DE TRETINOÍNA			
ARTÍCULO	INGREDIENTE	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	86,90	82,545
2	Propilenglicol	7,50	7,13
3	EDTA disódico	0,10	0,10
4	Fosfato de clindamicina	1,255	1,191
5	Laureth-4	2,00	1,90
6	POE (15) monolaurato de glicerilo	2,00	1,90
7	Hidroxitolueno butilado	0,02	0,02
8	ácido (tretinoína)	0,025	0,024
9	Metilparabeno	0,20	0,19
10	Base de aerosol (elementos 1-9)	100,00	95,00
11	Propulsor de hidrocarburo	NULO	5,00
	Total	100,00	100,00

- 25 Los artículos 1-4 se añaden etapa a etapa mezclándose en el recipiente A. Los artículos 5-9 se añaden etapa a etapa mezclándose en el recipiente B. Cada fase se calienta a aproximadamente 60 °C. Durante la agitación, la fase B se añade a la fase A, se mezclan hasta que son uniformes y se enfrían a 30 °C. La base de aerosol (artículo 10) se añade después a un bote de aerosol y una válvula se asegura sobre el bote de aerosol. Un propulsor (artículo 11)

se añade al envase de aerosol (*es decir*, el bote de aerosol con válvula que contiene base de aerosol). La base de aerosol se sitúa en una baño de agua a 55 °C durante 1-2 minutos, después se agita bien y se enfría a temperatura ambiente. El envase de aerosol se agita inmediatamente antes de dispensar.

CLINDAMICINA ALCOHÓLICA/ESPUMA DE TRETINOÍNA			
ARTÍCULO	INGREDIENTE	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	81,90	77,795
2	Etanol	5,00	4,75
3	Propilenglicol	7,50	7,13
4	EDTA disódico	0,10	0,10
5	Fosfato de clindamicina	1,255	1,191
6	Laureth-4	2,00	1,90
7	POE (15) monolaurato de glicerilo	2,00	1,90
8	Hidroxitolueno butilado	0,02	0,02
9	Ácido retinoico (tretinoína)	0,025	0,024
10	Metilparabeno	0,20	0,19
11	Base de aerosol (elementos 1-10)	100,00	95,00
12	Propulsor de hidrocarburo	NULO	5,00
	Total	100,00	1100,00

Los artículos 1-5 se añaden etapa a etapa mezclándose en el recipiente A. Los artículos 6-10 se añaden etapa a etapa mezclándose en el recipiente B. Durante la agitación, la fase B se añade a la fase A y se mezclan hasta uniformidad. La base de aerosol (artículo 11) se añade a un bote de aerosol y la válvula se asegura sobre el bote de aerosol. Un propulsor (artículo 12) se añade al envase de aerosol (*es decir*, el bote de aerosol con válvula conteniendo base de aerosol). La base de aerosol se sitúa en una baño de agua a 55 °C durante 1-2 minutos, después se agita bien y se enfría a temperatura ambiente. El envase de aerosol se agita inmediatamente antes de dispensar.

Ejemplo 12

Este ejemplo ilustra composiciones de espuma no alcohólicas y alcohólicas de la presente invención que comprenden una combinación de fosfato de clindamicina y peróxido de benzoílo.

CLINDAMICINA NO ALCOHÓLICA/ESPUMA DE PERÓXIDO DE BENZOÍLO			
ARTÍCULO	INGREDIENTE	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	86,39	82,07
2	EDTA disódico	0,50	0,47
3	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
4	Laureth-4	4,00	3,80
5	Metilparabeno	0,20	0,19
6	Peróxido de benzoílo (al 75 %)	6,66	6,33
7	Goma xantana	1,00	0,95

(continuación)

CLINDAMICINA NO ALCOHÓLICA/ESPUMA DE PERÓXIDO DE BENZOÍLO			
ARTÍCULO	INGREDIENTE	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
8	Base de aerosol (elementos 1-7)	100,00	95,00
9	Propulsor de hidrocarburo	NULO	5,00
	Total	100,00	100,00

CLINDAMICINA ALCOHÓLICA/ESPUMA DE PERÓXIDO DE BENZOÍLO			
ARTÍCULO	INGREDIENTE	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	76,38	72,56
2	Etanol	10,00	9,50
3	EDTA disódico	0,50	0,48
4	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
5	Laureth-4	4,00	3,80
6	Metilparabeno	0,20	0,19
7	Peróxido de benzoílo (al 75 %)	6,67	6,33
8	Goma xantana	1,00	0,95
9	Base de aerosol (elementos 1-8)	100,00	95,00
10	Propulsor de hidrocarburo	NULO	5,00
	Total	100,00	100,00

CLINDAMICINA NO ALCOHÓLICA/ESPUMA DE PERÓXIDO DE BENZOÍLO			
ARTÍCULO	INGREDIENTE	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	79,72	75,73
2	EDTA disódico	0,50	0,48
3	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
4	Laureth-4	4,00	3,80
5	Metilparabeno	0,20	0,19
6	Peróxido de benzoílo (al 75 %)	13,33	12,66
7	Goma xantana	1,00	0,95
8	Base de aerosol (elementos 1-7)	100,00	95,00
9	Propulsor de hidrocarburo	NULO	5,00
	Total	100,00	100,00

CLINDAMICINA ALCOHÓLICA/ESPUMA DE PERÓXIDO DE BENZOÍLO			
ARTÍCULO	INGREDIENTE	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	69,72	66,23
2	Etanol	10,00	9,50
3	EDTA disódico	0,50	0,48
4	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
5	Laureth-4	4,00	3,80
6	Metilparabeno	0,20	0,19
7	Peróxido de benzoílo (al 75 %)	13,33	12,66
8	Goma xantana	1,00	0,95
9	Base de aerosol (elementos 1-8)	100,00	95,00
	Propulsor de hidrocarburo	NULO	5,00
	Total	100,00	100,00

Ejemplo 13

Este ejemplo ilustra una producción a gran escala de las composiciones de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención.

- 5 Dos recipientes mezcladores se usaron preparando compuestos y fabricando. Un tanque de acero inoxidable se que contiene los excipientes (alcohol cetílico, alcohol estearílico, polisorbato 60 y propilenglicol). Un segundo tanque de acero inoxidable se usó preparando una solución acuosa del agente activo y el hidróxido de potasio. Agua y etanol se dispensaron primero en sus tanques respectivos, se pesaron y los componentes se añadieron después. Las soluciones se mezclaron hasta que cada componente se hubo disuelto antes de añadir el siguiente. Ambas fases se transfirieron después a recipientes de rellenado. La fase acuosa se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros antes de transferir al recipiente de rellenado. Cada recipiente de rellenado estaba conectado a un filtro de 10 micrómetros antes de la rampa de rellenado en la línea de rellenado y la administración se controló a través de una bomba de diagrama de desplazamiento positivo. Una alícuota de cada fase de solución se dispuso independientemente en cada bote y el bote subsiguientemente se enroscó al vacío y se selló al vacío. Una cantidad medida de propulsor se inyecta después por medio de la válvula completando la formulación. Cada bote se sometió después a prueba de fugas antes de la colocación final del accionador y de la tapa, marcado por inyección de tinta y envasado de forma secundaria.

Como se destacó anteriormente, las preparaciones separadas de una solución tanólica y una solución acuosa se usaron para la preparación de la composición de espuma de fosfato de clindamicina. El etanol se usó para disolución rápida y completa de alcohol cetílico y alcohol estearílico, que tienen solubilidad en agua baja. Polisorbato 60 y propilenglicol son líquidos que son miscibles en etanol y agua. El compuesto activo es un sólido seco y se disuelve fácilmente en agua. La solución de hidróxido de potasio se añade ajustando el pH.

Ejemplo 14

Este ejemplo describe una escala de clasificación de calidad de la espuma y un intervalo de experimentos que se pueden llevar a cabo caracterizando productos de espuma en una manera cualitativa y cuantitativa.

En un ejemplo particular, las espumas se clasificaron de acuerdo con las características físicas observables, tales como una ayuda visual, de muestras de espuma:

1. Líquido - caracterizada como que es un fluido de baja viscosidad que fluye fácilmente a lo largo del área de dispensación cuando se dispensa. "Líquido" puede tener adicionalmente la presencia de burbujas diminutas y como tal tendría una apariencia similar a una bebida carbonatada. Típicamente, "líquido" tendría propiedades de flujo similares a una muestra de agua o leche dispensada en una sustrato similar.
2. Espuma deslizante - caracterizada como que es una estructura de espuma tridimensional, semisólida que

fluye fácilmente fuera del área de dispensación cuando se dispensa. Generalmente, "espuma deslizante" tiene un tamaño de burbuja relativamente grande y es típicamente menos de 10 mm en diámetro. Típicamente, "espuma deslizante" presentaría características de flujo similares a espuma en la parte superior de un batido.

5 3. Espuma suave - caracterizada como que es una estructura de espuma tridimensional, semisólida que no fluye fácilmente fuera del área de dispensación cuando se dispensa. Generalmente, "espuma suave" tiene un tamaño de burbuja relativamente grande y es típicamente menos de 5 mm en diámetro. Típicamente, "espuma suave" presentaría características de flujo similares a claras de huevo batidas.

10 4. Espuma cremosa - caracterizada como que es una estructura de espuma tridimensional, semisólida que no fluye fácilmente fuera del área de dispensación cuando se dispensa. Generalmente, "espuma cremosa" tiene un tamaño de burbuja relativamente pequeño y es típicamente mucho menos de 1 mm en diámetro. Típicamente, "espuma cremosa" presentaría características de flujo similares a bata montada/crema de afeitar.

15 5. Espuma crujiente - caracterizada como que es una estructura de espuma tridimensional, semisólida que no fluye fácilmente fuera del área de dispensación cuando se dispensa. Generalmente, "espuma crujiente" tiene un tamaño de burbuja relativamente pequeño y es típicamente mucho menos de 1 mm en diámetro. Típicamente, "espuma crujiente" presentaría características de flujo similares a una bola de nieve compactada débilmente y presentaría propiedades de tensión similares tales como ser frágil (es decir, puede fácilmente llevarse aparte) y tiene sustancialmente "características sólidas".

La apariencia física general de la espuma se describe usando la escala de clasificación de espuma a lo largo de un intervalo de temperaturas.

20 Tamaño de burbuja y tamaño de burbuja promedio se miden visualmente con una medida de referencia adecuada a los largo de un intervalo de temperaturas. Las técnicas incluyen: (i) visual, *por ejemplo*, estimar el tamaño relativo de burbujas a una escala métrica; y (ii) microscópica, *por ejemplo*, estimando el tamaño de burbuja usando una cuadrícula de visor calibrada.

25 La viscosidad de espuma se mide con un dispositivo de medición de la viscosidad adecuado. Las técnicas incluyen: (i) viscosímetro de huso rotativo sincroeléctrico de Brookfield con adaptador de viscosidad ultrabaja, donde la espuma licuada se introduce dentro del dispositivo de temperatura controlada y la viscosidad se mide a un intervalo de temperaturas; y (ii) viscosímetro de cono y plato de Brookfield, donde las muestras de espuma se introducen entre el plato y el cono y la reología de la espuma se determina sobre un intervalo de velocidades de cizallamiento y temperaturas de cizallamiento.

30 La densidad de espuma se mide con un aparato de determinación de densidad adecuado. Las técnicas incluyen: (i) picnómetro/peso por taza de 3,79 litros (un galón), donde la espuma a temperaturas fijas se introduce cuidadosamente dentro de un recipiente de volumen fijo de volumen y masa conocidas; y (ii) densidad electrónica/medidos de gravedad específico, donde una corriente lenta de espuma a temperaturas fijas se introduce en una celdilla de flujo continuo y la densidad se determina por el procedimiento de cuerpo oscilante.

35 La velocidad de expansión de espuma es la determinación de la velocidad a la que se expande la espuma. Técnicas adecuadas midiendo la velocidad de expansión incluyen: (i) visual, donde la espuma se introduce en un cilindro de medición y el volumen ocupado se registra a los largo del tiempo en un intervalo de temperaturas, (ii) fotografía visual/en un lapso de tiempo, donde el área/volumen reticular se estima a lo largo de una escala de tiempo relativamente corta y (iii) visual/velocidad de crecimiento, donde una cantidad fijada de espuma se introduce dentro de un tubo de capilaridad de diámetro constante y el tiempo al que la espuma pasa las marcas calibradas se registra.

45 La calidad del producto se describe por inspección visual del producto. Esto implica preparar formulaciones en recipientes de aerosol de vidrio revestido de plástico, transparentes y almacenar los productos en un incubador capaz de almacenamiento de temperatura controlada por encima del intervalo desde 0 °C hasta 30 °C. La temperatura se reduce (a partir de la temperatura de almacenamiento mínima a la que el producto es transparente) a una velocidad de aproximadamente -1 °C/día y las observaciones se registraron. Una vez se ha alcanzado la temperatura más baja la temperatura se incrementa a la velocidad de + 1 °C/día y las observaciones se registran.

La "temperatura de uso mínima" es la temperatura registrada más baja (es decir, temperatura creciente) en la que la materia precipitada se ha redissuelto.

50 Caudal es una medida de las características de flujo. Esta técnica implica dispensar espuma a un intervalo de temperaturas sobre una superficie de temperatura controlada en una inclinación (o quizás pulverizando sobre una superficie vertical) y la distancia que el líquido viaja desde el área de dispensación y el tiempo tomado se registra.

La discusión precedente de la invención se ha presentado con propósitos de ilustración y descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de administración tópica en un recipiente presurizado, comprendiendo dicha composición:

hasta el 15 % p/p de al menos un compuesto farmacéuticamente activo, en el que dicho al menos un compuesto farmacéuticamente activo es clindamicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un éster de la misma;

desde el 83 % hasta el 97,9 % p/p de un agente espumante de rotura rápida que comprende un alcohol C₁-C₆, un alcohol C₁₄-C₂₂, agua y tensioactivo;

desde el 2 % hasta el 7 % p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetílico, hidrofluorocarbonos y una mezcla de los mismos; y

un agente ajustador de pH que es una base y en el que el agente ajustador de pH está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre pH 4,0 y pH 6,5.

y en la que dicha composición es una espuma sensible a temperatura de rotura rápida después de ser liberada de dicho recipiente.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un compuesto farmacéuticamente activo es fosfato de clindamicina.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción de dicho alcohol C₁-C₆ respecto al agua es desde 1,5:1 a 1,8:1, preferentemente 1,7:1.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo está presente en una cantidad desde el 0,1 % al 10 % p/p.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que dicho tensioactivo está seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo no iónico etoxilado, un tensioactivo iónico etoxilado y una mezcla de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 4, en la que dicho tensioactivo es un polisorbato.
7. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un emoliente, preferentemente un poliol.
8. La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad de dicho alcohol C₁-C₆ en dicho agente espumante de rotura rápida es desde el 55 % hasta el 65 % p/p.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho alcohol C₁-C₆ está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, butanol y una mezcla de los mismos, preferentemente etanol.
10. La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad de dicho alcohol C₁₄-C₂₂ en dicho agente espumante de rotura rápida es desde el 1 % hasta el 5,0% p/p.
11. La composición de la reivindicación 10, en la que dicho alcohol C₁₄-C₂₂ es un alcohol C₁₆-C₂₀.
12. La composición de la reivindicación 11, en la que dicho alcohol C₁₆-C₂₀ está seleccionado del grupo que consiste en alcohol cetílico, alcohol estearílico y una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que la proporción de alcohol cetílico a alcohol estearílico es desde 60:40 hasta 80:20, preferentemente 70:30.
14. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende agua en una cantidad de hasta el 90 % p/p, preferentemente desde el 30 % hasta el 40 % p/p.
15. La composición de la reivindicación 1, en la que la base está seleccionada del grupo que consiste en bicarbonato, un carbonato, un hidróxido alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo y un hidróxido de metal de transición, preferentemente hidróxido de potasio.

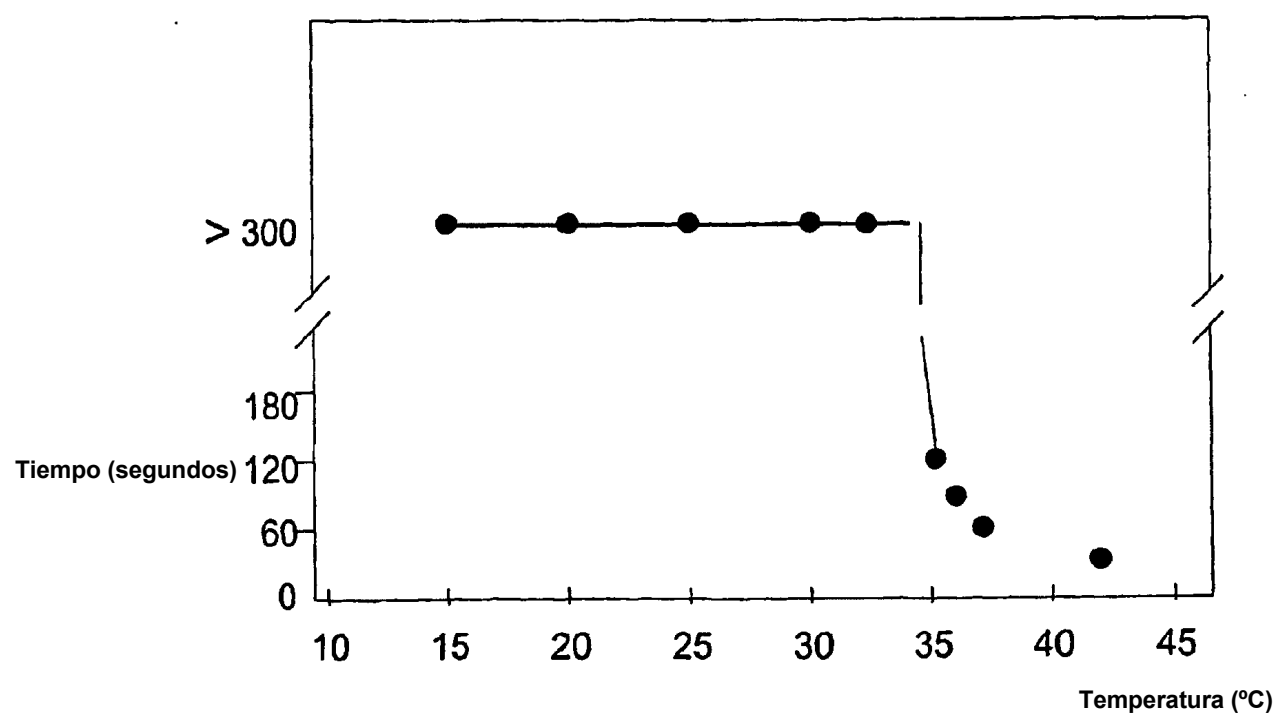


FIG. 1

ESCALA DE CALIDAD DE ESPUMA

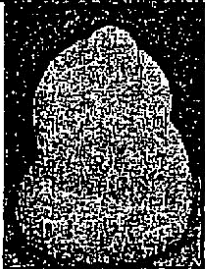
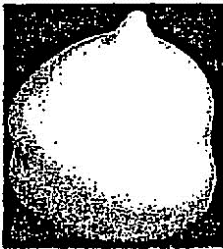
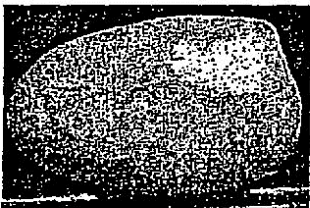
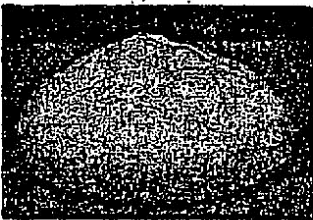
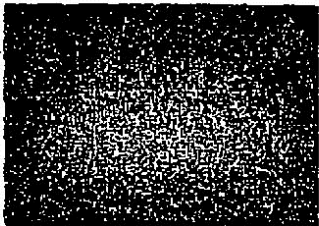
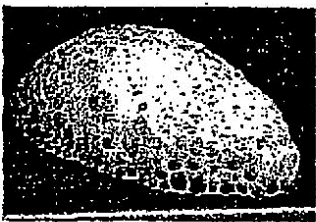
Clasificación		Descripción
0		Plena, fina, estable (mantiene estructura o solo un colapso pequeño, muy lento a lo largo de 30-60 segundos)
1		Mayoritariamente fina con un acoplamiento de burbujas más gruesas en superficie después estable, o fina después ligeramente más gruesa a lo largo del tiempo
2		Ligeramente gruesa inicialmente pero razonablemente estable, o fina (posiblemente algunas depresiones ligeras) con un acoplamiento de burbujas más grandes que aparece en superficie, o una estructura plana pero fina y razonablemente estable
3		Burbujas ligeramente gruesas después crecimiento más grande en todas partes, o muy gruesa pero estable, o fina (posiblemente con depresiones) después burbujas muy estables que aparecen en superficie, o fina después colapso rápido
4		Burbuja gruesa crece rápidamente a más grande en todas partes, o superficie fina pero irregular y pasa rápidamente a burbujas grandes en todas partes, o fina con muchas burbujas grandes inmediatamente sobre la superficie
5		Sale como burbujas grandes, o inmediatamente se rompe a burbujas grandes

FIG. 2

Degradación de fosfato de clindamicina frente a pH y a nivel de tampón

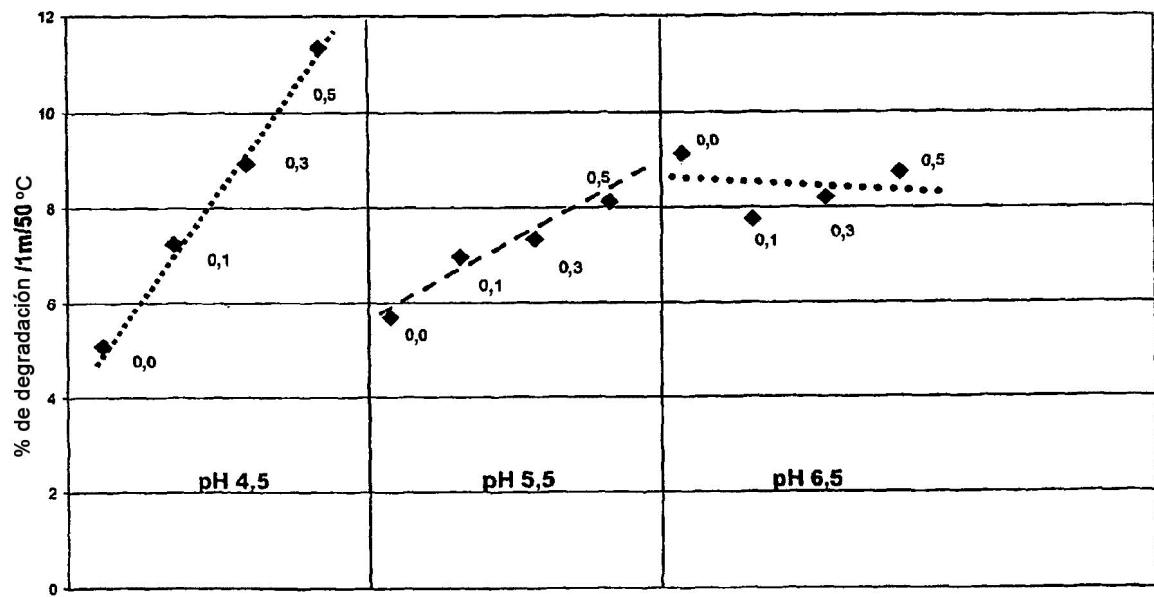


FIG. 3

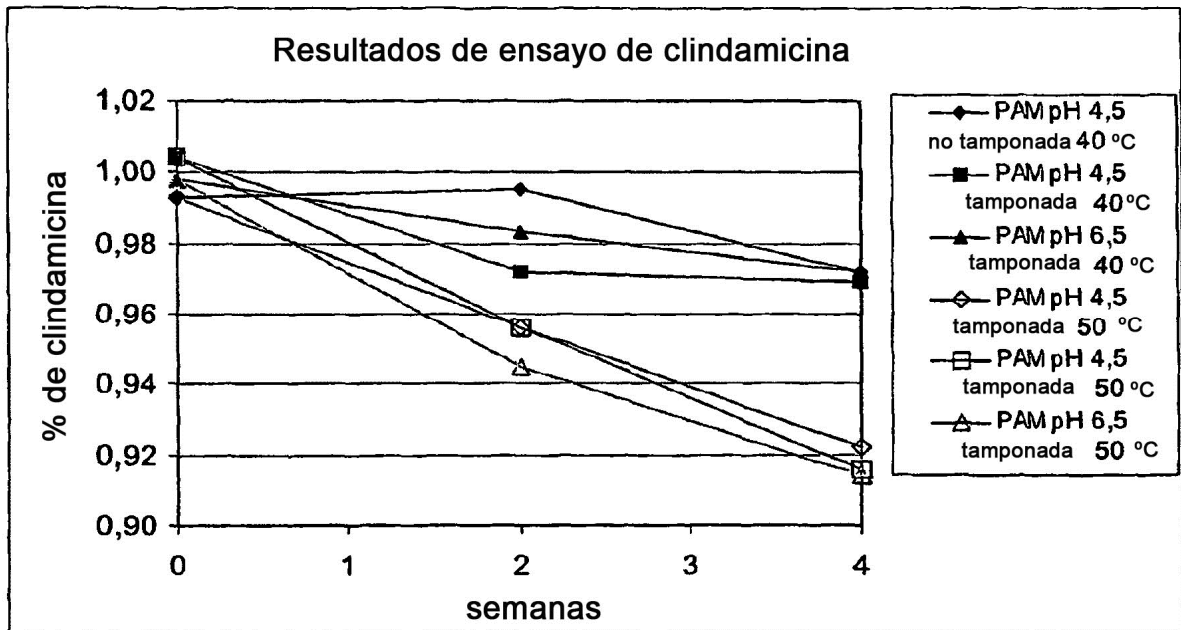


FIG. 4

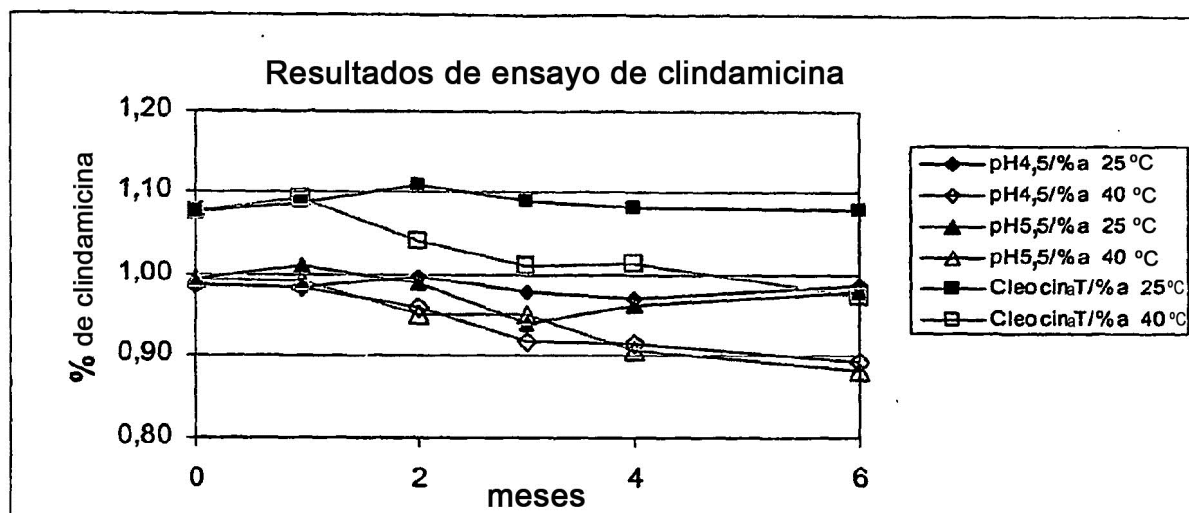


FIG. 5

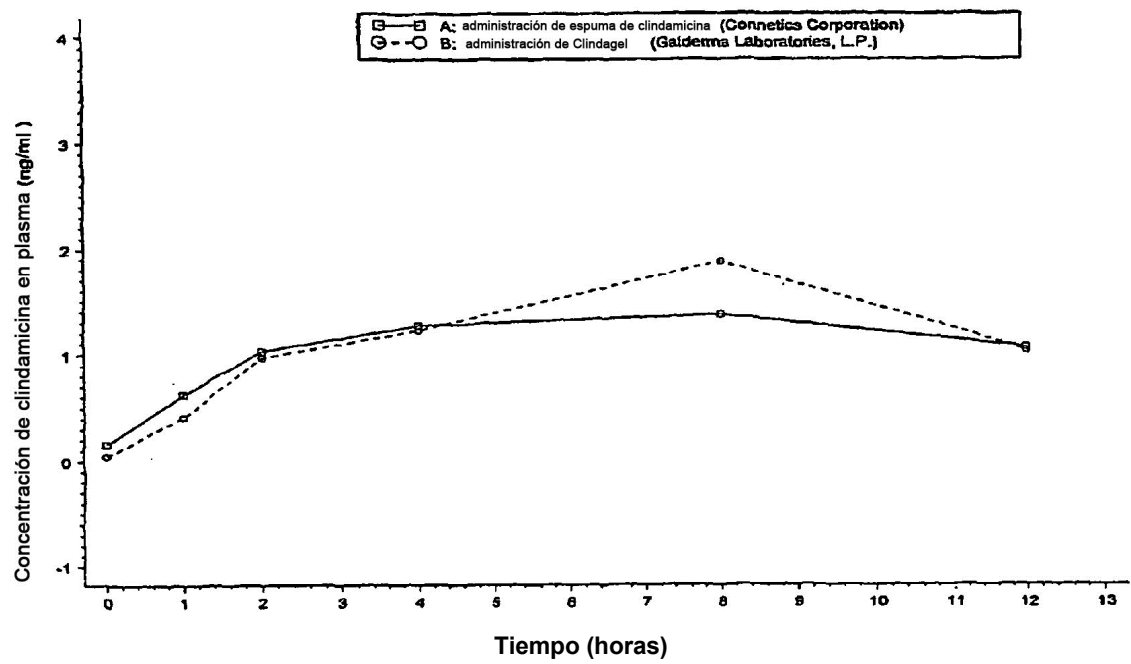


FIG. 6

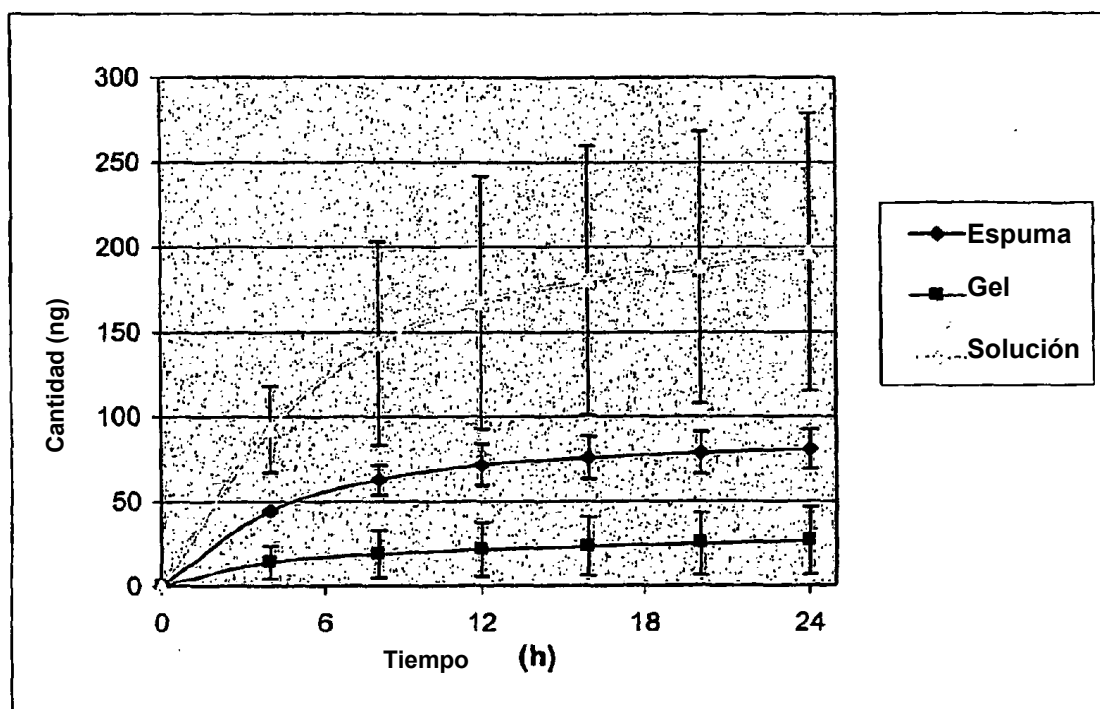


FIG. 7

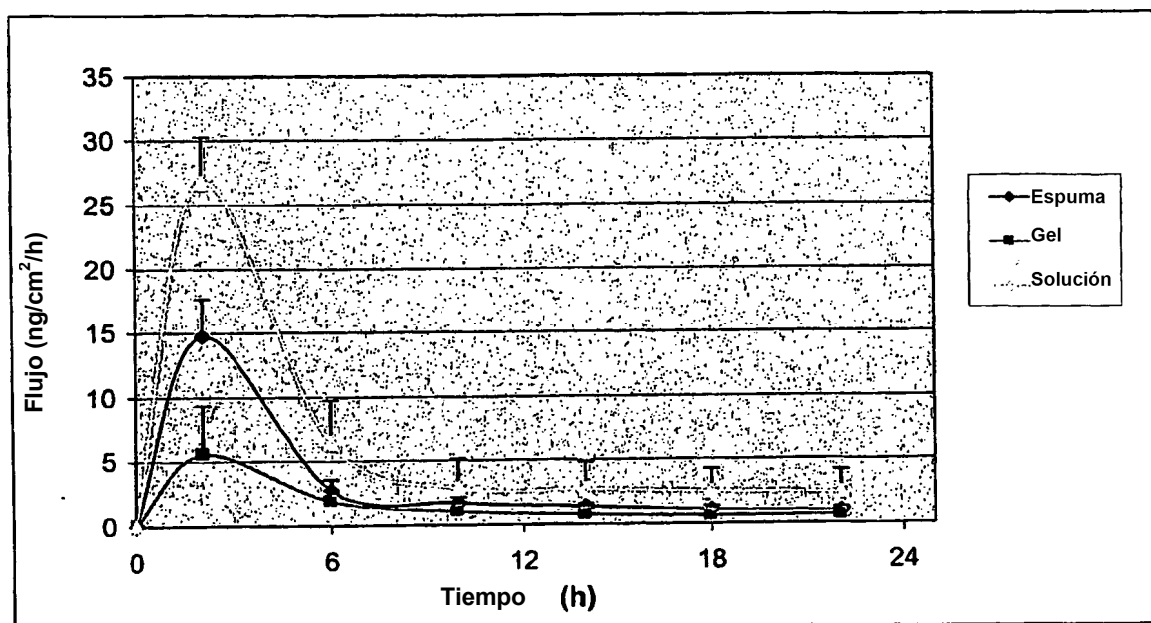


FIG. 8

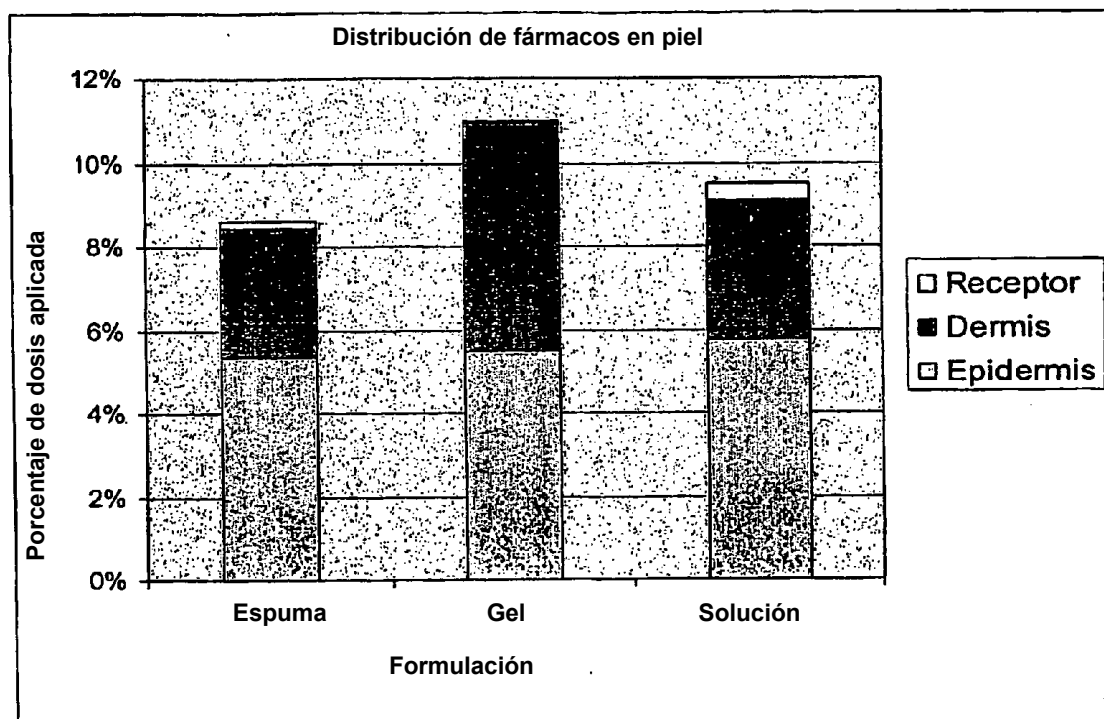


FIG. 9