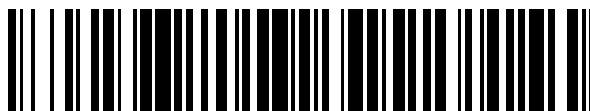


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 540**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 8/38 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 10159385 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2206494**

54 Título: **Gel en suspensión espumable**

30 Prioridad:

31.03.2006 US 744082 P

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

19.02.2016

73 Titular/es:

**STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD
(100.0%)**

**1061 Mountain Highway
Boronia 3155, AU**

72 Inventor/es:

**ABRAM, ALBERT ZORKO y
FUCHSHUBER, LILIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 560 540 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

Gel en suspensión espumable

Campo de la invención

5 La presente materia objeto se refiere a la liberación tópica de peróxido de benzoílo y un retinoide en un gel en suspensión acuosa espumable.

Antecedentes de la invención

10 Existen muchos retos en la aplicación tópica de agentes farmacéuticamente activos. Un objetivo principal es alcanzar la liberación percutánea del agente activo en el sitio de tratamiento. La composición debería también tener características cosméticas deseables. La aplicación debe ser fácil y no deberá dejar un residuo evidente sobre la superficie de la piel. Además, la composición no deberá causar irritación, molestias ni incomodidades.

15 Muchos agentes antifúngicos y antibacterianos se usan por vía tópica para tratar las infecciones epidérmicas. Algunos antibióticos, tales como tetraciclina y clindamicina, también se usan para tratar el acné y otras enfermedades de la piel que están causadas, directa o indirectamente, por bacterias. Uno de los efectos secundarios de la clindamicina administrada por vía sintética es la colitis, que puede ser peligrosa e incluso mortal. Por lo tanto, en el tratamiento del acné, es deseable administrar clindamicina por vía tópica. Cleocin T[®], fabricado por Pharmacia-Upjohn, contiene fosfato de clindamicina, que es inactivo *in vitro*, pero se hidroliza *in vivo* en la clindamicina de acción antibacteriana. Cleocin T[®] está disponible actualmente como un gel, una loción y una solución tópica, y se utiliza para el tratamiento tópico del acné vulgar.

20 Otros han producido formulaciones tópicas que contienen un agente farmacéuticamente activo que es de poco soluble a insoluble en agua (por ejemplo, peróxido de benzoílo) y un segundo agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, clindamicina). Por ejemplo, BenzaClin[®], fabricado por Dermik Laboratories, y Duac[®], fabricado por Stiefel Laboratories, contienen cada uno peróxido de benzoílo y clindamicina. BenzaClin[®] y Duac[®] actualmente están disponibles como geles tópicos. Otros han descrito una espuma en suspensión que contiene peróxido de benzoílo y clindamicina, pero la espuma contiene aceite y requiere un agente tensioactivo además de un emulsionante dispersante. Véase la publicación de patente de EE.UU. 2005/0186147. La publicación de patente de EE.UU. 2004/0151671 describe composiciones de espuma que comprenden un antibiótico (por ejemplo, clindamicina) solo o en combinación con otros ingredientes activos.

25 Las lociones, los geles y las espumas a base de aceite tienen la desventaja de frotamiento extendido y pueden dejar residuos aceitosos. El aceite también puede exacerbar el acné. 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.

30 La presente materia objeto proporciona una composición que tiene peróxido de benzoílo y un retinoide que es útil para la administración tópica como se describe en el presente documento, como un gel en suspensión espumable que no es líquida, fácil de aplicar y no deja un residuo apreciable. La presente composición de gel espumable proporciona un buen control de la aplicación de una pequeña cantidad de producto en la zona deseada.

Sumario de la invención

35 La presente materia objeto proporciona un gel en suspensión acuosa espumable para el tratamiento de una afección dermatológica, que comprende:

al menos 30 % p/p de agua;

hasta 40 % p/p de un primer agente activo que es de poco soluble a insoluble en agua,

40 suspendido en una fase acuosa, en la que el primer agente activo es peróxido de benzoílo;

hasta 40 % p/p de un segundo agente activo que es un retinoide;

de 0,1 % a 2 % p/p de un agente espesante; y

un propelente de aerosol;

45 en el que la suspensión acuosa en gel espumable tiene una viscosidad de 5.000 a 15.000 mPa.s a 25 °C y contiene menos de 1 % p/p de un alcohol seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, n-propanol y butanol, y menos del 1 % p/p de aceite,

en el que los agentes activos tienen un diámetro medio de 0,5 – 100 µm, y

en el que la suspensión acuosa en gel espumable está en un recipiente a presión y forma una espuma homogénea después de su accionamiento.

En otro aspecto, la presente materia objeto proporciona procedimientos para el tratamiento del acné. Un procedimiento para tratar el acné puede comprender o consistir en poner en contacto la piel de un individuo que lo necesite con un gel en suspensión espumable de acuerdo con la presente materia objeto.

Descripción detallada de la invención

5 Definiciones

A menos que el contexto requiera lo contrario, las expresiones "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.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "administrar", "administración", y términos similares se refieren a cualquier procedimiento que, en la práctica médica o cosmética sólida, libera la composición a un sujeto de una manera tal que proporcione un efecto positivo neto.

Los términos "antibiótico" y "antibacteriano" se usan en este documento indistintamente para hacer referencia a un compuesto que inhibe el crecimiento de, inhibe la virulencia de, o mata las células bacterianas. El término "antimicrobiano" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una sustancia que mata o inhibe el crecimiento de microbios tales como bacterias (antibacteriano), hongos (fungicidas), virus (antivirales) o parásitos (antiparasitarios). Los antibióticos incluyen, por ejemplo, sustancias producidas por varias especies de microorganismos (por ejemplo, bacterias, hongos y actinomicetos), variantes de los mismos y agentes antibacterianos sintéticos. Los expertos en la técnica conocen la multitud de antibióticos que se pueden utilizar en la presente materia objeto. Véase, por ejemplo, el capítulo 47 de Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman and Limbard eds., 2001, McGraw-Hill; y Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman, et al., eds., 2005, y Kucers, et al., The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, and Antiviral Drugs, Oxford Univ. Press (1997).

25 La expresión "antibiótico lincomicina", como se usa en el presente documento, hace referencia a un antibiótico recuperado originalmente de *Streptomyces lincolnensis*. Los antibióticos de ejemplo incluyen lincomicina y clindamicina y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, incluyendo clorhidratos y fosfatos. Los antibióticos de lincomicina se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 3.475.407; 3.509.127; 3.544.551 y 3.513.155.

La expresión "agente de dispersión" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un agente de superficie activa añadido a un medio de suspensión para estimular la separación uniforme y máxima de partículas sólidas extremadamente finas, a menudo de tamaño coloidal. Véase, Lewis, Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 14ª Edición, 2002. Un agente de dispersión también puede expresarse en términos de su número de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB). Del mismo modo, la expresión "agente humectante" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un agente de superficie activa que, cuando se añade a agua, provoca que penetre más fácilmente o se extienda sobre la superficie de otro material al reducir la tensión superficial del agua. Véase, Lewis, Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 14ª Edición, 2002. Un agente humectante también puede expresarse en términos de su número HLB. Como se contempla en el presente documento, un solo agente de superficie activa podría potencialmente tener actividad como cualquiera o todos de tensioactivo, un agente dispersante y un agente humectante.

40 Tal como se usa en el presente documento, las frases una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente o ingrediente activo, o el agente o ingrediente farmacéuticamente activo, que son sinónimos en el presente documento, se refieren a una cantidad del agente farmacéuticamente activo suficiente para tener un efecto positivo neto después de la administración. Una cantidad terapéuticamente eficaz del agente farmacéuticamente activo causará un alivio sustancial de los síntomas cuando se administra repetidamente en el tiempo. Las cantidades eficaces del agente farmacéuticamente activo variarán con la afección o afecciones particulares que se están tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, los componentes específicos de la composición que se esté usando, y factores similares. .

El término "espumable" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a la composición que es capaz de formar una espuma. Puede procesarse o enjabonarse en una espuma, por ejemplo, después de la aplicación a piel húmeda o seca. Se puede formar una espuma cuando se dispensan desde un dispositivo que permite atrapar aire o vapor dentro del gel durante la dispensación, por ejemplo, un dispensador de espuma con aspiración de aire. Se puede formar una espuma cuando se dispensa desde un recipiente de aerosol, por ejemplo, en el que un propelente licuado mezclado con el gel en suspensión facilita la producción de la espuma.

Como se usa en el presente documento, "homogéneo" u "homogénea" se refieren a sustancialmente uniforme de arriba a abajo, es decir, una mezcla uniforme.

55 El término "pH" tal como se utiliza en el presente documento se refiere al valor dado por un instrumento potenciométrico apropiadamente normalizado (peachímetro) adecuado capaz de reproducir los valores de pH a 0,02 unidades de pH utilizando un electrodo indicador sensible a la actividad de iones de hidrógeno, un electrodo de

vidrio, un electrodo de referencia adecuado. Cuando los valores de pH aproximados son suficientes, se pueden usar electrodos alternos, indicadores de pH y / o papeles de análisis.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto activo significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. 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 glicólico, 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 cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroetanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo-[2.2.2.]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, 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 parental se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino térreo o un ion aluminio o (3) se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglutamina y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a cualquier compuesto que libera un agente activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos de un agente activo se preparan mediante la modificación de uno o más grupos funcionales presentes en el agente activo de tal manera que la o las modificaciones se pueden escindir *in vivo* para liberar el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos 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. Los 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, New York, 1999, y Harrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1 – 8 (John Wiley and Sons, 1971 – 1996). Los grupos protectores de hidroxilo representativos que son útiles en la preparación de profármacos incluyen grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y trifluoroacetilo), éteres de alquilo, éteres de fosfato, ésteres de fosfato, y similares. Los grupos protectores de amino representativos que son útiles en la preparación de profármacos incluyen grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y trifluoroacetilo), benciloxicarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc) y similares.

El término "solubilidad" o "soluble" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a la cantidad de una sustancia (por ejemplo, un sólido) que se disolverá en otra sustancia (por ejemplo, un líquido). La solubilidad se determina generalmente a temperaturas entre 15 °C y 25 °C y se expresa como p/v. Tal como se usa en el presente documento, los intervalos de solubilidad de soluto en el líquido son los siguientes:

Muy soluble	1 en menos de 1
Completamente soluble	1 en 1 a 1 en 10
soluble	1 en 10 a 1 en 30
moderadamente soluble	1 en 30 a 1 en 100
ligeramente soluble	1 en 100 a 1 en 1000
Muy ligeramente soluble	1 en 1000 a 1 en 10.000
prácticamente insoluble o insoluble	1 en más de 10.000

Los intervalos de solubilidad están disponibles en farmacopeas publicadas, incluyendo la Farmacopea de Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Británica (BP); y en *Martindale: The Complete Drug Reference*, Sweetman, 2004, Pharmaceutical Press., y en Martindale, *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, 31ª Edición, 1996, Amer Pharmaceutical Assn.

El término "tratar" como se usa en el presente documento se refiere al proceso de producción de un efecto sobre la actividad biológica, la función, la salud o la afección de un organismo en el que se mantiene dicha actividad, se mejora, se disminuye, o se aplica de una manera consistente con la salud general y el bienestar del organismo.

El término "vehículo" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que solo tiene excipiente o componentes necesarios para transportar a un agente activo, pero que en sí misma no tiene efecto farmacéutico o terapéutico.

Con otros términos como se usan en el presente documento se pretende que se definan por sus significados conocidos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas espumables

5 La presente materia objeto proporciona geles de suspensión espumables simples y elegantes que, sorprendentemente, mantienen la estabilidad química y física del agente activo en una suspensión que se forma una espuma homogénea. Los geles de suspensión espumables son acuosos y libres de alcohol y libres de aceite. Los presentes geles en suspensión son espumables, se descomponen con cizallamiento mecánico pero no son las espumas alcohólicas denominadas de "descomposición rápida".

10 Por otra parte, la formulación en gel en la lata o recipiente puede ser un gel tras la formación de espuma, que forma espuma una vez liberado de la lata. Esta formulación innovadora proporciona una vida útil prolongada, junto con la facilidad de aplicación. La formulación de gel en suspensión espumable actual proporciona ventajosamente tanto estabilidad como facilidad de aplicación.

15 El gel en suspensión espumable está libre de aceite. En este sentido, la expresión "libre de aceite", como se usa en el presente documento, se refiere a composiciones que contienen menos de 1 % en peso de aceite. El gel en suspensión espumable está libre de alcohol. En este sentido, la expresión "libre de alcohol", como se usa en el presente documento, se refiere a composiciones que contienen menos de 1 % en peso de alcohol. En este sentido, alcohol incluye etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, o cualquier otro alcohol alifático de cadena corta.

a. Componentes

20 Opcionalmente, los geles en suspensión espumables incluyen uno o más de un agente de ajuste del pH (por ejemplo, un ácido, una base, un agente tampón, un par de tamponamiento), un agente humectante / agente dispersante, un tensioactivo, un filtro solar, un tercio agente activo, un antioxidante, un agente espumante adicional, un agente secuestrante quelante. Los geles en suspensión espumables están libres de alcohol y libres de aceite.

i. Agentes activos

1. Primer agente activo

25 El primer agente activo en el gel en suspensión espumable es de moderadamente soluble a insoluble en agua, y está disperso o suspendido en la fase acuosa. El primer agente activo es peróxido de benzoílo.

30 Los intervalos de concentración adecuados del primer compuesto farmacéuticamente activo son de hasta aproximadamente 40 % p/p, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,5 – 40 %, 1 – 20 %, 2 – 10 % p/p, o de aproximadamente 0,5 %, 0,8 %, 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, o 40 % p/p.

35 En algunas realizaciones, el primer agente activo que es el peróxido de benzoílo (BPO) puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 8 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 10 % por ejemplo, aproximadamente 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 7,5 %, 8 %, 8,5 %, 9 %, 9,5 %, 10 %, 15 %, 20 %, o 25 %.

2. Segundo agente activo

El segundo agente activo es un retinoide.

40 Los intervalos de concentración adecuados del segundo compuesto farmacéuticamente activo son de hasta aproximadamente 2 %, 5 %, 7 %, 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, o 40 % p/p, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,01 – 10 %, 0,1 – 8 %, 0,2 – 5 %, 0,5 – 2 %, o 5 – 40 % p/p, o de aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %, 0,8 %, 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 5 %, 6 %, 7 %, 7,5 %, 8 %, 8,5 %, 9 %, 9,5 %, 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, o 40 % p/p.

45 En algunas realizaciones, el retinoide se selecciona del grupo que consiste en vitamina A, retinol (cis o trans), retinal (cis o trans), ácido retinoico (cis), tretinoína, hidroxiretoretinol, ácido didehidretinoico, etretinato, palmitato de retinilo, tazaroteno, acitretina, adapaleno, sales o derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otra realización, el primer agente activo es peróxido de benzoílo y el segundo agente activo es tretinoína.

3. Tercer agente activo

50 En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables comprenden, además, un tercer agente activo. El tercer agente activo puede ser cualquier agente farmacéuticamente activo adecuado para la administración tópica. El tercer agente activo puede ser soluble en agua o de moderadamente soluble a insoluble en agua.

En algunas realizaciones, el tercer agente activo puede ser, por ejemplo, antibacterianos, antibióticos, antifúngicos, inmunomoduladores, péptidos, vitaminas y derivados de vitaminas, azoles, óxidos, sales o derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el tercer agente activo es un agente anti-acné de aplicación tópica diferente del primero o segundo agente activo. Cualquier agente anti-acné tópico conocido en la técnica puede incluirse como tercer agente activo en los geles en suspensión espumables. Los agentes anti-acné de ejemplo incluyen retinoides, antibióticos, antimicrobianos azólicos, vitaminas, y similares.

En algunas realizaciones, el agente anti-acné es un antibiótico, un azol antimicrobiano, un retinoide, o una vitamina (por ejemplo, una vitamina A, una vitamina B, una vitamina C, una vitamina E). Según se desee, el tercer agente activo puede ser soluble o de moderadamente soluble a insoluble en agua. El tercer agente activo puede estar disuelto, solubilizado o suspendido en el gel.

En algunas realizaciones, el tercer agente activo es un filtro solar, tal como se describe a continuación.

ii. Agentes dispersantes / Agentes humectantes

Los agentes activos que son moderadamente solubles a insolubles en agua (es decir, son hidrófobos), pueden requerir un agente dispersante o agente humectante para recubrir la superficie de las partículas hidrófobas, lo que reduce su tensión superficial. El agente dispersante y el agente humectante pueden ser el mismo agente o dos o más agentes diferentes. Un agente dispersante/ humectante puede ayudar a mantener las partículas hidrófobas en la matriz de formulación y ayudar en la distribución del agente activo hidrófobo sobre la piel. La patente de Estados Unidos. N. ° 5.470.884 discute los beneficios de un agente dispersante / humectante con referencia a las formulaciones que contienen peróxido de benzoilo.

En algunas realizaciones, la fase acuosa puede comprender un agente dispersante / humectante. El agente dispersante / humectante puede proporcionarse para facilitar la suspensión del primer agente activo en la fase acuosa. En algunas realizaciones, el agente dispersante / humectante es un tensioactivo.

En los geles en suspensión espumables de la presente materia objeto, los agentes activos moderadamente solubles a insolubles en agua se suspenden en la fase acuosa. La suspensión puede facilitarse mediante la inclusión de un agente dispersante / humectante en la fase acuosa. El agente dispersante / humectante permite dispersar o humedecer con agua el agente activo de moderadamente soluble a insoluble.

Los agentes dispersantes / humectantes pueden tener propiedades tensioactivas. Los agentes dispersantes / humectantes adecuados rompen la mayoría de las partículas hidrófobas del agente activo moderadamente soluble a insoluble en agua en forma de partícula primaria y permiten una fácil redispersión de las partículas sedimentadas.

En algunas realizaciones, el agente dispersante / humectante es un tensioactivo no iónico. Los agentes dispersantes / humectantes de ejemplo para su uso en los presentes geles en suspensión espumables incluyen diocilsulfosuccinato de sodio, Brij®-30 (Laureth-4), Brij®-58 (Ceteth-20) y Brij®-78 (Steareth-20), Brij®-721 (Steareth-21), Crillet-1 (Polisorbato 20), Crillet-2 (Polisorbato 40), Crillet-3 (Polisorbato 60), Crillet 45 (Polisorbato 80), Myrj-52 (estearato de PEG-40), Myrj-53 (estearato de PEG-50), Pluronic® F77 (Poloxámero 217), Pluronic® F87 (Poloxámero 237), Pluronic® F98 (Poloxámero288), Pluronic® L62 (Poloxámero182), Pluronic® L64 (Poloxámero 184), Pluronic® F68 (Poloxámero 188), Pluronic® L81 (Poloxámero 231), Pluronic® L92 (Poloxámero 282), Pluronic® L101 (Poloxámero 331), Pluronic® P103 (Poloxámero 333), Pluracare® F 108 NF (Poloxámero 338), y Pluracare® F 127 NF (Poloxámero 407). En algunas realizaciones, el agente dispersante / humectante es Pluronic® F68 (Poloxámero 188). En una realización, el agente dispersante / humectante es Pluronic® F68 (Poloxámero 188). Los polímeros Pluronic® son adquiribles comercialmente de BASF, EE.UU. y Alemania.

También se puede usar una amplia variedad de otros agentes tensioactivos en las presentes composiciones de espuma, si se desea. Estos tensioactivos pueden incluir, por ejemplo, éteres grasos de polioxietileno, ésteres grasos de polioxietileno, ácidos grasos, ácidos grasos sulfatados, ácidos grasos fosfatados, sulfosuccinatos, tensioactivos anfóteros, poloxámeros no iónicos, meroxapoles no iónicos, derivados del petróleo, aminas alifáticas, derivados de polisiloxano, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En realizaciones particularmente preferidas en este sentido, el tensioactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en laureth-4, PEG-2 dilaurato, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, diocilsulfosuccinato sódico, cocoanfopropionato, poloxámero 188, meroxapol 258, trietanolamina, dimeticona, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

Otros tensioactivos conocidos habitualmente como útiles en la preparación de composiciones espumables se contemplan además dentro del alcance de la presente materia objeto. Estos otros tensioactivos incluyen, por ejemplo, los que figuran el CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, Segunda Edición, The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, Inc., 1133 Fifteenth Street, N. W., Washington, D.C. 20005, 1977.

Los geles en suspensión espumables contienen generalmente hasta aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 % (p/p) de agente dispersante/humectante, por ejemplo en el intervalo de 0,2 – 5 %, 0,5 – 3 %. En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables contienen aproximadamente 0,2 %, 0,5 %, 0,8 %, 1 %, 1,5 %, 2

%, 2,5 %, 3 %, 4 %, o 5 % de agente dispersante / humectante.

En algunas realizaciones, los agentes dispersantes / humectantes poseen propiedades tensioactivas y los geles en suspensión espumables no requieren un agente tensioactivo adicional. Generalmente, la inclusión de un agente tensioactivo es opcional.

- 5 En algunas realizaciones, el agente espesante puede usarse como agente dispersante además de un agente espesante. En tales formulaciones, los geles en suspensión espumables no requieren un agente dispersante / agente humectante distinto o un agente tensioactivo adicional. La adición de un agente dispersante / agente humectante distinto o un tensioactivo adicional es opcional.

- 10 Un agente dispersante y / o humectante generalmente no se considera un agente espumante. De hecho, la formación de espuma puede ser un atributo desfavorecido para estos tipos de tensioactivos. La humectación eficiente de una superficie se produce cuando se reducen al mínimo las fuerzas de cohesión entre las regiones hidrófobas de las moléculas tensioactivas adsorbidas. La cohesión entre las regiones hidrofóbicas se minimiza mediante el aumento del tamaño de la o las regiones hidrófilas con respecto a la o las regiones hidrófobas para un agente humectante dado. Del mismo modo, disminuyendo el tamaño de la o las regiones hidrófobas con relación a la o las regiones hidrófilas minimiza la cohesión entre las regiones hidrófobas. Para que se produzca una buena formación de espuma, las fuerzas de cohesión entre las moléculas de tensioactivo adsorbidas deben ser mayores que las fuerzas cohesivas necesarias para la buena humectación. Por lo tanto, normalmente un buen agente humectante se considera un mal agente espumante y al contrario. Véase, página 218 de Schönfeldt, Surface Active Ethylene Oxide Adducts, 1969, Pergamon Press.

20 *iii. Agentes espesantes*

Los geles en suspensión espumables contienen uno o más agentes espesantes o de suspensión que proporcionan una viscosidad adecuada y están en una cantidad que es suficiente para mantener el agente activo que es moderadamente soluble a insoluble en agua en una suspensión. El agente espesante puede ser sustancialmente químicamente inerte. El agente espesante puede ser sintético o de origen natural.

- 25 La cantidad de agente espesante es suficiente para mantener el agente activo que es moderadamente soluble a insoluble en agua en suspensión, al tiempo que mantiene un gel vertible que puede liberarse de manera eficiente y uniforme desde un recipiente. Los geles en suspensión espumables pueden contener en el intervalo de aproximadamente 0,1 – 2 %, 0,8 – 1,5 % del agente espesante, por ejemplo, aproximadamente 0,1, 0,2, 0,5, 0,8, 1, 1,3, 1,5, 2 % del agente espesante.
- 30 El agente espesante puede ser sustancialmente químicamente inerte para otros ingredientes. El agente espesante puede ser sintético o de origen natural. En algunas realizaciones, el agente espesante es un hidrocoloide, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en agar, alginato, arabinoxilano, carragenina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, curdlán, gelatina, gelano, β -glucano, goma guar, goma arábica, goma de algarroba, pectina, almidón, un carbómero, copolímeros de acrilato, sílice, goma de xantano, sales o derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente espesante es una goma natural, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en goma arábica, goma de tragacanto, goma xantana, carragenina (goma de alginato), pectina, goma guar, sales o derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

- 40 En algunas realizaciones, el agente espesante es goma xantana o un carbómero. En algunas realizaciones, el agente espesante es goma xantana. En algunas realizaciones, el agente espesante se puede seleccionar del grupo que consiste en un hidrocoloide, una goma natural, y mezclas de los mismos.

- 45 En algunas realizaciones, el agente espesante es goma xantana. La goma de xantano puede ser de calidad alimentaria o de calidad farmacéutica (USP / NF). Las gomas xantana de ejemplo adecuadas para su uso en los presentes geles en suspensión espumables incluyen Keltrol F, Xantural 11K, Xantural 75, Xantural 180. Las formulaciones de goma xantana de calidad alimentaria y de calidad farmacéutica/cosmética están disponibles comercialmente de, por ejemplo, CP Kelco, Atlanta, GA.

iv. Agua

Los presentes geles en suspensión espumables son acuosos.

- 50 Los geles en suspensión espumables contienen al menos aproximadamente 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de agua. En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables contienen en el intervalo de aproximadamente 86 – 95 %, 87 – 94 %, 87 – 95 %, 88 – 93 %, o 89 – 92 % de agua. El gel en suspensión espumable comprende al menos aproximadamente 30 % de agua.

El contenido de agua se puede medir usando técnicas bien conocidas en la materia, incluyendo por ejemplo, el uso de un coulombímetro (Metrohm KF, Herisau, Suiza).

v. Agentes de ajuste del pH

Los geles EN suspensión espumables pueden comprender un agente de ajuste del pH, por ejemplo, un ácido, una base, un par de tamponamiento, o un agente tampón. En algunas realizaciones, el agente de ajuste del pH es un agente tampón, por ejemplo, un par de tamponamiento para mantener de forma estable un pH deseado. El par

5 agente tampón o par de tamponamiento elegido seleccionado dependerá de los ingredientes activos incluidos en el gel. Un tampón apropiado puede tener un valor de pKa que es el pH deseado o está cerca del mismo.

En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH ácido. Los agentes de tamponamiento de ejemplo para mantener un pH ácido incluyen, por ejemplo, ácido cítrico / citrato, ácido acético / acetato, BICINE, HEPES, Trizma. En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH neutro. Los agentes de tamponamiento de ejemplo para mantener un

10 pH neutro incluyen HEPES, TRIS, ácido fosfórico / fosfato, Trizma. En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH básico. Los agentes de tamponamiento de ejemplo para mantener un pH básico incluyen TRIS, Trizma, HEPES, carbonato/bicarbonato. Estos y tampones biológicos adicionales están disponibles en Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo. o Merck, Darmstadt, Alemania. El agente tampón también puede ser un aminoácido, por ejemplo, glicina, histidina, arginina, lisina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico. En ciertos casos, puede ser conveniente

15 añadir un ácido o una base, por ejemplo, HCl, NaOH, KOH para llegar al valor de pH adecuado.

En las formulaciones que incluyen peróxido de benzoilo y clindamicina, el par de tamponamiento puede ser ácido cítrico y citrato.

El agente tampón o par de tamponamiento se pueden incluir a una concentración de hasta aproximadamente 1 %, normalmente de hasta aproximadamente 0,3 %, 0,5 %, 0,7 %, o en un intervalo de aproximadamente 0,1 – 1,0 %, 0,3 – 0,8 %.

20 Los geles de suspensión espumables pueden contener aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,8 %, 0,9 %, o 1,0 % (p/p) de un agente tampón o par de tamponamiento.

En algunas realizaciones, el agente de ajuste del pH es un agente tampón o un par de tamponamiento, por ejemplo, un aminoácido, un tampón citrato, un tampón fosfato, un tampón bicarbonato, un tampón TRIS o un tampón HEPES. En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable tiene un pH entre aproximadamente 3 – 9, aproximadamente 4 – 9, aproximadamente 4 – 6, o aproximadamente 4 – 5,5. En algunas realizaciones, el gel en

25 suspensión espumable tiene un pH de aproximadamente 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 o 5,5.

vi. Antioxidantes

En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables pueden comprender uno o más antioxidantes o sequestrantes de radicales libres para mantener las propiedades físicas y químicas deseadas. Los antioxidantes adecuados mismos no inician la descomposición de un agente activo, y son solubles en las presentes formulaciones. Los antioxidantes de ejemplo incluyen oxígeno, quinonas, coenzima Q, monómeros polimerizables, hidroxianisol

30 butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroquinona t-butilo, ácido etilendiamina tetraacético disódico (EDTA), ácido eritórlico, aceite de oliva (olea eurpaea), pentetato pentasódico, ácido pentético, galato de propilo, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tocoferilo y acetato de tocoferilo.

Se puede incluir un antioxidante a una concentración de hasta aproximadamente 0,5%, más generalmente hasta aproximadamente 0,1 %, o 0,2 % (p/p), por ejemplo aproximadamente 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,4 %, o 0,5 %.

La inclusión de un antioxidante es opcional. En algunas realizaciones, los geles de suspensión espumables están libres de un antioxidante.

40

vii. Agentes quelantes/sequestrantes

Los agentes quelantes y sequestrantes pueden ayudar a retrasar el inicio de la formación de radicales libres con cationes metálicos traza divalentes. La inclusión de un agente quelante en la formulación puede ser ventajosa en las formulaciones que están envasadas en un recipiente metálico. Un agente quelante / sequestrante de ejemplo es el

45 ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

Un agente quelante / sequestrante puede incluirse a una concentración de hasta aproximadamente 0,5 %, más generalmente hasta aproximadamente 0,1 % o 0,2 % (p/p), por ejemplo, aproximadamente 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,4 %, o 0,5 %.

viii. Filtros solares

En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables de la presente materia objeto comprenden además uno o más filtros solares, protector solar, bloqueador solar, o cualquier otro componente o agente de bloqueo solar. Cualquier filtro solar conocido en la técnica es adecuado en las presentes composiciones, incluyendo los filtros

50 solares UVA y / o UVB.

Los filtros solares de ejemplo incluyen ácido aminobenzoico (ácido 4-aminobenzoico); avobenzona (4-terc-butil-4-metoxidibencilmetano); benzofenona-2 (bis (2, 4-dihidroxifenil) metanona); bencofenona-3 (oxibenzona); benzofenona-4 (sulisobenzona); benzofenona-5(sulisobenzona sódica); bencofenona-8 (dioxibenzona); bencilideno alcanfor(3- (4-metilbencilideno)-d-1 alcanfor); cinoxato; Ecamsule (tereftalideno ácido dialcanforsulfónico); ácido etil-4-aminobenzoico etoxilado (PEG25 PABA, por ejemplo, Uvinul[®] P25); homosalato (salicilato de homometilo); isoamilmetoxicinnamato (isopentenil-4-metoxicinnamato); salicilato de isopropilbencilo; antranilato de mentilo (2-aminobenzoato de metilo); mexoril XL (fenol, 2-(2H-bencotriazol-2-il)-4-metil-6[2-metil-3- [1, 3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil) oxi] disiloxanil] propil) octil dimetil PABA; octinoxato (metoxicinnamato de octilo); salicilato de octilo (2-etilhexilsalicilato); octocrileno (ácido 2- ciano-3, 3-difenilacrílico, éster de 2-etil hexilo); octil triazona (2,4, 6-trianalino-(p-Carbo-2'-etilhexil-1'oxi) 1,3, 5-Triazina); padimato O (2-etilhexil-4-dimetilaminobenzoato); ácido fenilbencimidazolsulfónico (ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico) y sus sales de potasio, sodio y trietanolamina; metilsulfato de N, N,N-trimetil-4-(oxoborn-3-ilidenometil) anilinio; sales de ácido salicílico (potasio, sodio y trietanolamina); Tinosorb[®] M (2,2'-metilen-bis-6-(2H-benzotriazol-2il)-4-(tetrametilbutil)- 1,1, 3, 3-fenol); dióxido de titanio; salicilato de trietanolamina; óxido de cinc; sales o derivados de los mismos; y mezclas de los mismos. Los componentes de protección solar adecuados adicionales se describen, por ejemplo, en la Publicación Internacional N° WO 2004/071479, y en la solicitud de patente de Estados Unidos en tramitación y del solicitante N. ° 11 / 187.217.

Las composiciones pueden contener generalmente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % del total (p/p) de uno o más filtros solares. En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables contendrán aproximadamente 2 %-10 %, 4 %-8 %, 2 %-6 %, o aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 13 %, 14 %, 15 %, 20 %, o 25 % p/p total de uno o más componentes de protector solar.

En algunas realizaciones, el filtro solar es un filtro solar dispersable en agua inerte, por ejemplo, dióxido de titanio.

ix. Propelentes

Los presentes geles en suspensión espumables contienen un propelente. Dependiendo de las densidades relativas de la base de gel en suspensión espumable y el propelente, el propelente puede dispersarse dentro del gel, disolverse dentro del gel, o estratificarse sobre o debajo del gel. Los propelentes de aerosoles de ejemplo de uso incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, clorofluorocarbonos, dimetil éter, hidrofluorocarbonos, gases comprimidos, o mezclas de los mismos.

La cantidad máxima de propelente usado se puede determinar por su miscibilidad con otros componentes en la composición para formar una mezcla, tal como una mezcla homogénea. El nivel mínimo de propelente utilizado en la composición puede determinarse mediante las características de la espuma deseadas, y su capacidad para evacuar sustancial o completamente el recipiente.

La concentración de propelente puede ser de hasta aproximadamente 20 %, por lo general de hasta aproximadamente 5 % o 10 %, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 2 - 15 %, 3 - 10 %, 4 - 7 % p/p en relación con la cantidad total de la composición, por ejemplo, aproximadamente 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, o 15 % p/p. En una realización, la cantidad de propelente añadida a las composiciones de gel en suspensión espumable es de aproximadamente 2,8 g de propelente de propano/butano para cada aproximadamente 50 g de las bases de gel en suspensión espumable actualmente descritas.

En una realización, el propelente es una mezcla de propano y butano. Las presentes composiciones pueden envasarse en una lata de aluminio forrada con poliamida-imida y se presuriza con una mezcla de propano / butano como propelente. En una realización, el propelente puede comprender o consistir en una mezcla de propano, n-butano, isobuteno, y pentano. En un ejemplo de realización, el propelente puede comprender o consistir en aproximadamente 55 % de propano, aproximadamente 30 % de n-butano, y aproximadamente 15 % de isobutano.

Aunque los clorofluorocarbonos (CFC) también pueden usarse como propelentes, debido a las preocupaciones ambientales los propelentes pueden ser hidrocarburos, en particular, propano, butano, pentano, o mezclas de los mismos. Otros propelentes adecuados incluyen dimetiléter, nitrógeno, argón, hidrofluorocarbonos tales como 134a y 227, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

x. Otros excipientes

En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable comprende conservantes, emolientes, humectantes, u otros excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la materia.

Además de los enumerados anteriormente, cualquier otro excipiente dermatológicamente aceptable conocido habitualmente por los expertos en la técnica como útiles en composiciones tópicas se contempla como útiles en las composiciones descritas en este documento. Además, se puede usar cualquier vehículo tópico no tóxico, inerte y eficaz para formular las composiciones descritas en este documento. Los vehículos bien conocidos utilizados para formular otras composiciones terapéuticas tópicas para la administración a seres humanos serán útiles en estas composiciones. Ejemplos de estos componentes que son bien conocidos para los expertos en la técnica se describen en The Merck Index, 13 Edición, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001); el

International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Décima edición (2004) de la CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association); y la "Inactive Ingredient Guide", U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management, January 1996. Ejemplos de tales aceptables excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente útiles incluyen agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de Hank, y DMSO, que están entre los preferidos para su uso en el presente documento.

Estos otros componentes adicionales inactivos, así como formulaciones eficaces y procedimientos de administración, son bien conocidos en la técnica y se describen en libros de texto estándar, tales como Goodman y Gillman: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8ª Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Press (1990) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990).

b. Propiedades fisicoquímicas

i. Viscosidad

Los geles en suspensión espumables tienen una viscosidad adecuadamente equilibrada, que es suficientemente viscoso para mantener el uno o más agentes activos en una suspensión, pero no tan viscosos como para que no puedan ser expulsados de un recipiente. Los geles en suspensión pueden tener una viscosidad que logra un gel vertible y que permite que el gel sea expulsado fácilmente y de manera uniforme de un recipiente. Un gel que tiene una viscosidad suficiente para mantener los agentes activos en una suspensión también ayuda al mantenimiento de la estabilidad química y física de los agentes activos.

El gel en suspensión espumable tiene una viscosidad de aproximadamente 5.000 – 15.000 mPa.s (cP), 6.000 – 12.000 mPa.s (cP), or 7.000 – 10.000 mPa.s (cP) a 25 °C. El gel en suspensión espumable tiene una viscosidad de aproximadamente 5.000 – 15.000 mPa.s (cP) a 25 °C.

La viscosidad de los geles en suspensión espumables se pueden medir con un dispositivo de medición de la viscosidad adecuado. Las técnicas incluyen: (i) viscosímetro de huso rotativo sincroeléctrico de Brookfield, en el que el huso se introduce en el gel en suspensión y la viscosidad se mide a un intervalo de temperaturas; y (ii) viscosímetro de cono y plato de Brookfield, en el que 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 y temperaturas de cizallamiento.

En una realización particularmente preferida, los presentes geles en suspensión espumables tienen una viscosidad que les permite liberarse a través de un accionador.

ii. Densidad

Los presentes geles en suspensión espumables tienen una densidad suficiente para mantener los agentes activos en una suspensión. Sin embargo, la densidad puede ser más o menos la de los agentes activos incluidos en el gel en suspensión.

En algunas realizaciones, la densidad a 25 °C del concentrado del gel en suspensión espumable es de al menos aproximadamente 0,8 g/ml, en el intervalo de aproximadamente 0,8 – 1,5 g/ml, por ejemplo, de aproximadamente 0,8 g/ml, 0,9 g/ml, 0,95 g/ml, 1 g/ml, 1,05 g/ml, 1,1 g/ml, 1,15 g/ml, 1,2 g/ml, 1,25 g/ml, 1,3 g/ml, 1,35 g/ml, 1,4 g/ml, 1,45 g/ml, o 1,5 g/ml a 25 °C.

Por el contrario, la densidad de la espuma de la espuma dispensada, después de la dispensación desde el recipiente, es preferible de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,9 g/ml a 25 °C.

La densidad los geles en suspensión espumables se puede medir con un dispositivo de medición de la densidad adecuado. Las técnicas incluyen: i) picnómetro/peso por taza de 3, 79 litros (un galón), en el que el gel en suspensión espumable a temperaturas fijas se introduce cuidadosamente dentro de un recipiente de volumen fijo de volumen y masa conocidos; y (ii) medidor de densidad electrónica/de gravedad específica, en el que una corriente del gel en suspensión espumable a temperaturas fijas se introduce en una celda de flujo continuo y la densidad se determina por el procedimiento de cuerpo oscilante.

iii. pH

El pH de los geles en suspensión espumables dependerá de los agentes activos incluidos en las formulaciones. El pH final promoverá la estabilidad química y física de los agentes activos.

En las realizaciones en las que el peróxido de benzoilo y la clindamicina se incluyen en el gel en suspensión espumable, el pH es ácido, en el intervalo de aproximadamente 4,0 – 5,1 or 4,2 – 4,6 o 4,4 – 5,1, por ejemplo, aproximadamente 4,00, 4,05, 4,10, 4,15, 4,20, 4,25, 4,30, 4,35, 4,40, 4,45, 4,50, 4,55, 4,60, 4,65, 4,70, 4,75, 4,80, 4,85, 4,90, 4,95, 5,00, 5,05, o 5,10.

Los valores de pH pueden medirse usando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de un peachímetro y una sonda apropiada.

iv. Tamaño de partícula de los agentes activos

El tamaño de partícula de los agentes activos incluidos en los geles en suspensión espumables debe ser suficientemente pequeño o fino o bien a permanecer suspendidas en el gel y no sedimentar, para permitir una sensación de suavidad tras la administración del gel espumable, y para liberarse del recipiente sin obstruir el canal de salida. Las partículas de agente activo no deben ser tan pequeñas que se conviertan en una aglomeración muy compactada que no se pueda redispersar con la agitación ni tan grandes que sedimenten en el gel en suspensión espumable o impartan un tacto arenoso a la espuma. Las partículas pueden ser de un tamaño uniforme o de diferentes tamaños dentro de un intervalo de diámetros. En una realización, más de aproximadamente 90 % de las partículas de agente activo son de un tamaño uniforme (es decir, monodispersas).

Los tamaños de partícula de los agentes activos tienen un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 0,5 – 100 μm , habitualmente menos de aproximadamente 20 or 15 μm , más a menudo un diámetro medio de menos de aproximadamente 10 μm , por lo general en el intervalo de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm , por ejemplo, con un diámetro medio de aproximadamente 5 μm , 6 μm , 7 μm , 8 μm , 9 μm , 10 μm , 20 μm , o 50 μm .

El tamaño de partícula puede medirse usando técnicas conocidas en la materia incluyendo, por ejemplo, la inspección visual usando un microscopio (ampliación por ejemplo, 100 X o 200 X).

El grado y velocidad de sedimentación de las partículas pueden controlarse y cuantificarse usando técnicas conocidas en la materia, por ejemplo, sometiendo alícuotas a un análisis de Turbiscan. El equipo para la cuantificación de la turbidez o la estabilidad física de un gel en suspensión se puede comprar, por ejemplo, en Formulaction, l'Union (near Toulouse), Francia.

v. Presión

Los presentes geles en suspensión espumables pueden envasarse en un recipiente presurizado. La presión en el recipiente debe ser suficiente para permitir la expulsión eficaz del gel espumable. La presión en el recipiente a presión no debe ser tan alta que el gel se libere sin control en cuanto a aplicación o a cantidad. Además, las presiones más bajas proporcionan la post-formación de espuma del gel después de la liberación desde el recipiente a presión.

En algunas realizaciones de la presente materia objeto, el gel en suspensión espumable está en un solo recipiente. El recipiente es un recipiente presurizado. En otras realizaciones, el gel en suspensión espumable puede estar en múltiples recipientes.

En algunas realizaciones, el gel es un gel posterior a la formación de espuma que se espuma después de la liberación desde el recipiente presurizado.

El gel en suspensión espumable comprende un propelente de aerosol. En algunas realizaciones, el recipiente está presurizado, y, además, contiene un propelente. La presión en el recipiente a presión es de aproximadamente 34.474 Pa (5 psig) a aproximadamente 758.423 Pa (110 psig) a 21 – 25 °C.

vi. Estabilidad

Tal como se usa en el presente documento, la estabilidad se refiere a la integridad química y física de los agentes activos en los geles en suspensión espumables. Uno o más de los agentes activos pueden estar sujetos a, por ejemplo, oxidación o degradación química.

La oxidación de un agente activo puede controlarse y cuantificarse, por ejemplo, mediante el uso de un indicador de color que cambia de color en correlación con la presencia o ausencia de oxidación o el grado de oxidación, por ejemplo, yoduro de potasio. El yoduro de potasio es incoloro en ausencia de oxidación, se vuelve amarillo en presencia de oxidación, y se convierte en marrón con el aumento de la oxidación. Los cambios de color pueden cuantificarse usando un espectrofotómetro, por ejemplo, una ColorQuest Color Measurement System, comercializado por Hunter Associates Laboratory, Reston, Va.

La degradación química de un agente activo puede controlarse y cuantificarse, por ejemplo, usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Los procedimientos para llevar a cabo la HPLC son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, High Performance Liquid Chromatography: Fundamental Principles and Practice, Lough, et al., eds., 1996, Kluwer Academic Pub, y Meyer, Practical High-performance Liquid Chromatography, 2004, John Wiley & Sons. La degradación puede cuantificarse midiendo la disminución del tamaño del pico (por ejemplo, la altura de un pico o el área bajo un pico) en la salida de datos de los picos que indican que hay agente activo sin degradar (por ejemplo, peróxido de benzoilo o clindamicina), y / o el aumento del tamaño del pico de los picos que indican agente activo degradado (por ejemplo, los isómeros del ácido benzoico o sulfóxido de clindamicina).

La estabilidad puede depender del tiempo y la temperatura. Preferentemente, en la formulación de gel en suspensión se detecta al menos aproximadamente 90 %, 93 %, 95 %, o 97 % de agente activo sin degradar, tras al menos aproximadamente 3, 4, 5, 6 meses a 5 °C, 25 °C o 30 °C. Por ejemplo, los geles en suspensión espumables

pueden retener al menos aproximadamente 80 %, 85 %, 90 % de agente activo sin degradar durante al menos 6 meses a 25 °C. Los geles en suspensión espumables pueden retener al menos aproximadamente 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de agente activo sin degradar durante al menos 12 meses o al menos 24 meses a 5 °C. La cantidad de agente activo sin degradar se puede medir en comparación con el gel recién preparado o en comparación a la cantidad de agente activo degradado formado.

En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes activos dentro del gel en suspensión espumable son químicamente y físicamente estables durante al menos 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses a 5 °C, 25 °C o 30 °C. En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes activos dentro del gel en suspensión espumable son químicamente y físicamente estables durante al menos 12 meses, o durante al menos 24 meses a 5 °C.

Procedimientos de tratamiento de una afección dermatológica

La presente materia objeto también proporciona procedimientos para tratar terapéutica y profilácticamente acné (incluyendo acné vulgar y acné rosácea) aplicando tópicamente la espuma de las geles en suspensión espumables de la presente materia objeto a las zonas afectadas.

El acné se trata tanto terapéutica como profilácticamente mediante la aplicación de la espuma del gel en suspensión espumable a la piel en las zonas en las que hay presentes lesiones de acné o que puedan estar presentes. La espuma es generalmente frota en la piel hasta que la espuma desaparezca totalmente. La espuma se puede aplicar uno, dos, tres, cuatro o más veces al día, en caso necesario, o como indique un proveedor sanitario. La espuma deshecha se puede dejar sobre la piel o eliminar mediante lavado como se desea dependiendo del propósito de aplicación. Como alternativa, la espuma se puede aplicar como una mascarilla facial y lavar después de su uso.

Terapia de combinación

En otra realización preferida, las presentes composiciones preferidas se pueden usar en combinación con una forma de dosificación farmacéutica adicional para mejorar su eficacia en el tratamiento del acné. En este sentido, las presentes composiciones preferidas pueden administrarse como parte de un régimen que incluye adicionalmente cualquier otra sustancia farmacéutica y/o forma de dosificación farmacéutica conocida en la técnica como eficaz para el tratamiento del acné. Del mismo modo, un ingrediente farmacéuticamente activo distinto de los especificados en el presente documento se puede añadir a las presentes composiciones preferidas para mejorar su eficacia en el tratamiento del acné. De acuerdo con lo anterior, este ingrediente farmacéuticamente activo adicional o forma de dosificación farmacéutica adicional se pueden aplicar a un paciente, ya sea directa o indirectamente, y concomitantemente o secuencialmente, con las composiciones preferidas descritas en este documento.

En una realización en este sentido, la presente composición preferida y la forma de dosificación farmacéutica adicional se pueden administrar a un paciente al mismo tiempo. En una realización alternativa, una de las presentes composiciones preferidas y la forma de dosificación farmacéutica adicional pueden administrarse por la mañana y la otra se puede administrar por la noche.

Procedimientos de producción de un gel en suspensión espumable

El proceso de fabricación para la presente base de gel en suspensión espumable implica la preparación de varias fases que se combinan posteriormente. Esto es debido en gran parte a la naturaleza particulada del primer agente activo que es de moderadamente soluble a insoluble en agua.

En un enfoque, un "concentrado de gel" se prepara mediante la combinación de agua y un agente espesante. A partir de entonces, el primer agente activo se mezcla con un agente dispersante / humectante para formar una dispersión homogénea mientras se mezcla. La mezcla de la dispersión que contiene el primer agente activo sigue evitando que el primer agente activo sedimente en la base del recipiente de mezcla y cree una "torta" sólida.

A continuación, el concentrado de gel se mezcla con la dispersión que contiene el primer agente activo durante la agitación para producir un gel físicamente estable que tiene el primer agente activo en suspensión. El tamaño de partículas del primer agente activo (y otros agentes activos) en el gel se puede reducir a través de un proceso de molienda.

Si está previsto que el gel en suspensión incluya uno o más segundos agentes activos, se llevan a cabo las siguientes etapas posteriores. En un recipiente separado, se prepara un gel que contiene un agente espesante y el segundo agente activo.

Después, el gel que contiene el primer agente activo se mezcla con un gel que contiene el segundo agente activo, dando como resultado una base de gel en suspensión espumable que contiene los agentes activos primero y segundo (y otros agentes activos).

Después, la base del gel en suspensión espumable se puede añadir a los recipientes individuales durante la operación de llenado. Las válvulas se ajustan a las latas y se engarzan en su lugar. En recipientes a presión, se puede inyectar una cantidad medida de propelente a través de la válvula para completar la formulación. Otro medio

de llenar las latas implica un único llenado de fase líquida líquido, en el que la composición se mantiene caliente para asegurar la homogeneidad, seguido de engaste y la inyección propelente. Otro medio más implica la formulación de la composición entera, incluyendo el propelente, a granel, bajo presión, y después inyectar la formulación en una lata de aerosol sellada.

- 5 Las composiciones hechas de acuerdo con este procedimiento están preferentemente en una forma de dosificación de aerosol adecuada para la aplicación tópica. De acuerdo con lo anterior, dicho procedimiento de producción puede comprender adicionalmente la etapa adicional de cargar el recipiente con un propelente adecuado para efectuar la liberación en aerosol de la composición desde el recipiente.

- 10 La eficacia de las presentes formulaciones farmacéuticas depende de la consecución de la combinación apropiada de formulación, recipiente y conjunto de válvula.

El recipiente

Las presentes composiciones farmacéuticas espumables se envasan preferentemente en un recipiente en forma de aerosol. Las composiciones se pueden envasar en el recipiente utilizando un proceso de llenado de una sola etapa o de múltiples etapas habitualmente conocidas por los expertos normales en la técnica.

- 15 El recipiente debe seleccionarse para proporcionar la formulación de aerosol con una vida útil larga. De acuerdo con lo anterior, el recipiente debe ser químicamente inerte con respecto a la composición contenida en el mismo a fin de no interferir con la estabilidad de la formulación o con la integridad y el funcionamiento del recipiente. Además, el recipiente debe ser capaz de soportar la presión requerida por el producto, debe ser resistente a la corrosión, y debe ser resistente a los cambios físicos o químicos en el producto contenido en su interior, que pueden, por ejemplo, formar partículas que obstruyen el orificio. Esto es particularmente importante ya que las presentes composiciones contienen un agente tensioactivo y un ácido, dos componentes que se sabe que aumentan el potencial de corrosión.

- 20 La selección de un recipiente adecuado para el producto de aerosol se basa en su capacidad de adaptación a los procedimientos de producción, la compatibilidad con los componentes de la formulación, la capacidad para mantener la presión prevista para el producto, el interés en el diseño y el atractivo estético por parte del fabricante, y los costes. Los recipientes adecuados pueden estar hechos de, por ejemplo, acero, aluminio, vidrio, plástico, o mezclas de los mismos. Los recipientes pueden emplear además uno o más recubrimientos protectores tales como, por ejemplo, recubrimientos de nitrato de sodio, benzoato de sodio, amonio m-nitrobenzoato de metilo, morfina, 2-metil-butinoilo, Expoxol 9-5, n-lauroilsarcosinato de sodio, fenólico, epoxi o vinilo, para mejorar la compatibilidad formulación o una manipulación segura. Cualquier otro recipiente de aerosol conocido y los recubrimientos protectores se contemplan además como útiles en este sentido.

- 30 El recipiente también puede comprender dos o más compartimentos que permiten que la composición final se descomponga en porciones separadas que están separadas físicamente hasta su dispensación desde el recipiente a través del conjunto de válvula.

- 35 Los procedimientos conocidos para llenar recipientes de aerosol con composiciones espumables incluyen procesos conocidos como llenado en frío, bajo de la taza, y llenado a presión (a través de la válvula). Tales procedimientos para el llenado de un recipiente de aerosol son bien conocidos por los expertos normales en la técnica y se pueden encontrar en *The Aerosol Handbook* (Wayne E. Dorland, Caldwell, NJ) y el *Handbook of Aerosol Technology*, (R.E. Krieger, Malabar, FL).

- 40 En el procedimiento de llenado en frío, tanto el concentrado del producto como el propelente deben enfriarse a temperaturas de 233 a 239 K (−30° a −40 °C). El concentrado de producto refrigerado se mide cuantitativamente a un recipiente de aerosol igualmente en frío, a continuación, se añade el gas licuado frío. Cuando se ha añadido suficiente propelente, el conjunto de válvula se coloca en el recipiente.

- 45 En el procedimiento de llenado bajo la tapa, se utiliza un cabezal de llenado que forma un sello hermético en el hombro del recipiente. El cabezal de llenado mantiene la válvula por encima del recipiente mientras se añade el propelente bajo presión a través de la abertura en el recipiente.

En el procedimiento de llenado a presión, el concentrado de producto se coloca cuantitativamente en el recipiente, el conjunto de válvula se coloca en el recipiente, y el gas licuado, bajo presión, se dosifica a través del vástago de la válvula en el recipiente. El llenado a presión se utiliza para la mayoría de los aerosoles farmacéuticos.

Conjunto de la válvula

- 50 La función del conjunto de válvula es permitir la expulsión del contenido de la lata en la forma deseada, a la velocidad deseada, y, en el caso de válvulas de medidas, en la cantidad o dosis apropiada. De acuerdo con lo anterior, el conjunto de la válvula debe contribuir a la forma del producto que se va a emitir. En particular, las válvulas de aerosol de espuma tienen típicamente un conducto de salida de gran diámetro para permitir la liberación de la espuma. Además, el conjunto de la válvula permite que la composición de aerosol se libere desde el recipiente a través de la liberación continua o como una dosis medida.

Los materiales utilizados en la fabricación del conjunto de la válvula deben ser inertes frente a las formulaciones de aerosol que pasan a su través. Entre los materiales que pueden usarse en la fabricación de las diversas piezas de la válvula se incluyen plástico, caucho, aluminio, acero inoxidable, y mezclas de los mismos. El conjunto de válvula de aerosol habitual se compone de las siguientes partes: Accionador, vástago, cestillo, muelle, copa de montaje, carcasa y tubo de inmersión. También se pueden emplear válvulas que permitan la emisión de producto con el recipiente en posición vertical o invertida. Se contempla que todos los tipos de conjuntos de válvula conocidos por los expertos normales en la técnica, incluidas válvulas de pulverización, válvulas de junta de deslizamiento, las válvulas de cestillo de desviación y las válvulas de acción de inclinación son capaces de liberar las presentes composiciones de la invención.

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para liberar cantidades específicas de un producto cada vez que la válvula se acciona. Las válvulas dosificadoras se emplean generalmente cuando la formulación es un medicamento potente o en otros casos en los que se desea una dosificación precisa. En los sistemas de válvula dosificadora, una cámara de válvula auxiliar regula la cantidad de material descargado en virtud de su capacidad o dimensiones.

El conjunto de válvula puede acomodar más una fijación para facilitar la liberación de las presentes composiciones farmacéuticas espumables de la invención.

Dosificación

Los niveles de dosificación apropiados para cualquiera de los ingredientes activos descritos en el presente documento son bien conocidos por los expertos en la técnica y se seleccionan para maximizar el tratamiento de las afecciones microbianas y/o fúngicas descritas anteriormente. Se sabe que los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg por kilogramo de peso corporal de los componentes de ingredientes activos son útiles en el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones que se contemplan en el presente documento. Típicamente, esta cantidad eficaz del agente activo generalmente comprenderá de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del paciente al día. Por otra parte, se entenderá que esta dosificación de ingredientes puede administrarse en una o varias unidades de dosificación para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Si se desea, se pueden usar otros agentes terapéuticos se junto con los proporcionados en las composiciones descritas anteriormente. La cantidad de ingredientes farmacéuticamente activos que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado, la naturaleza de la enfermedad, trastorno, o afección, y la naturaleza de los ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas preferidas se pueden administrar en una sola o varias dosis diarias. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se administran de una a tres veces al día. Comenzando con una dosis baja dos veces al día y el procesamiento lento hasta dosis más altas si es necesario es una estrategia preferida. La cantidad de ingredientes farmacéuticamente activos que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado, la naturaleza de la enfermedad, trastorno, o afección, y la naturaleza de los ingredientes activos.

Se entenderá, sin embargo, que un nivel de dosis específico para cualquier paciente particular variará en función de diversos factores, que incluyen la actividad del agente activo farmacéuticamente específico, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, las posibles combinaciones de fármacos, la gravedad de la afección particular que se está tratando y la forma de administración. Un experto en la técnica apreciaría la variabilidad de tales factores y será capaz de establecer los niveles de dosis específicos utilizando nada más que experimentación de rutina.

Las formulaciones farmacéuticas óptimas las determinará un experto en la técnica dependiendo de consideraciones tales como la combinación de agente farmacéuticamente activo concreto y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), pp. 1435 – 1712. Dichas formulaciones pueden influir sobre el estado físico, la estabilidad, la velocidad de la liberación in vivo y la velocidad del aclaramiento in vivo de los lípidos esenciales.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la materia objeto reivindicada.

Ejemplo de referencia 1

Gel en suspensión espumable ejemplar que contiene peróxido de benzoilo y clindamicina

Este ejemplo demuestra la fabricación de una realización de referencia de los geles en suspensión espumables, que contienen peróxido de benzoilo y clindamicina.

ES 2 560 540 T3

Componentes

N.º de elemento	Nombre del ingrediente	Grado	Nombre comercial	Fabricante/Proveedor	% p/p
Dispersión de peróxido de benzoílo					
1	Agua purificada	USP	Agua purificada	–	4,330
2	Poloxámero 188	USP	Lutrol® F68	BASF	1,000
3	Ácido cítrico anhidro ácido cítrico	USP	Polvo anhidro de ácido cítrico EMPROVE®	Merck	0,150
4	Citrato sódico dihidrato	USP	Quiste de citrato trisódico cristal dihidratado EMPROVE®	Merck	0,350
5	Peróxido de benzoílo hidroso	USP	Luperox® A75FP / peróxido de benzoílo, 75 %, USP, agua	Arkema (Atofina) Chemical/Sigma – Aldrich	6,670
Subtotal (elementos 1 – 5)					12,500
2 % de goma xantana					
6	Agua purificada	USP	Agua purificada	–	36,675
7	Edetato disódico	USP	Dissolvine®, NA2–P	Akzo Nobel	0,075
8	Goma xantana	USP	Xantural® 11K	CP Kelco	0,750
Subtotal (elementos 6 – 8)					37,500
Gel de fosfato clindamicina					
9	Agua purificada	USP	Agua purificada	–	48,475
10	Clindamicina fosfato	USP	Clindamicina fosfato, USP	Abbott Laboratories	1,250
11	Goma xantana	USP	Xantural® 11K	CP Kelco	0,250
12	Edetato disódico	USP	Dissolvine®, NA2–P	Akzo Nobel	0,025
Subtotal (elementos 9 – 12)					50,000
				Total	100,00

Concentraciones finales de los componentes en la base de gel:

Ingredientes	Ejemplo 1
Agua purificada	89,48 %
Ácido cítrico	0,12 – 0,20 %
Citrato trisódico	0,30 – 0,38 %
EDTA Disódico	0,10 %
Poloxámero 188	1,00 %
Clindamicina fosfato	1,25 %
Peróxido de benzoílo	6,67 %
Goma xantana	1,00 %

pH a temperatura ambiente	4,0 – 5,5

Ejemplo de referencia 2

Bases de gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoilo y clindamicina

Ingredientes	Ejemplo 2A	Ejemplo 2B	Ejemplo 2C	Ejemplo 2D
Agua purificada	89,48 %	89,48 %	89,48 %	89,48 %
Ácido cítrico	0,12 %	0,15 %	0,18 %	0,20 %
Citrato trisódico	0,38 %	0,35 %	0,32 %	0,30 %
EDTA Disódico	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %
Poloxámero 188	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Clindamicina fosfato	1,25 %	1,25 %	1,25 %	1,25 %
Peróxido de benzoilo	6,67 %	6,67 %	6,67 %	6,67 %
Goma xantana	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
pH a temperatura ambiente	4,5 – 5,5	4,5 – 5,5	4,0 – 5,0	4,0 – 5,0

5 Ejemplo de referencia 3

Bases de gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoilo y clindamicina y un filtro solar

Ingredientes	Ejemplo 3A	Ejemplo 3B	Ejemplo 3C
Agua purificada	85,48 %	87,48 %	84,48 %
Ácido cítrico	0,12 – 0,20 %	0,12 – 0,20 %	0,12 – 0,20 %
Citrato trisódico	0,30 – 0,38 %	0,30 – 0,38 %	0,30 – 0,38 %
EDTA Disódico	0,10 %	0,10 %	0,10 %
Poloxámero 188	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Clindamicina fosfato	1,25 %	1,25 %	1,25 %
Peróxido de benzoilo	6,67 %	6,67 %	6,67 %
Goma xantana	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Protector solar de grado TiO₂ (absorbente de UV)	4,00	–	–
PEG–25 PABA (absorbente de UV)	–	2,00	–
Tinosorb® M (absorbente de UV)	–	–	5,00
pH a temperatura ambiente	4,0 – 5,5	4,0 – 5,5	4,0 – 5,5

Los ingredientes absorbentes de UV en los Ejemplos 3A, 3B y 3C son los últimos ingredientes añadidos al gel en suspensión espumable. Los geles en suspensión espumables que contienen uno o más filtros solares se mezclan

hasta que los absorbentes de UV se dispersan uniformemente por todo el gel.

Ejemplo 4

Bases de gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoílo y clindamicina y un retinoide

Ingredientes	Ejemplo 4A	Ejemplo 4B	Ejemplo 4C
Agua purificada	89,455 %	89,38 %	89,43 %
Ácido cítrico	0,12 – 0,20 %	0,12 – 0,20 %	0,12 – 0,20 %
Citrato trisódico	0,30 – 0,38 %	0,30 – 0,38 %	0,30 – 0,38 %
EDTA Disódico	0,10 %	0,10 %	0,10 %
Poloxámero 188	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Clindamicina fosfato	1,25 %	1,25 %	1,25 %
Peróxido de benzoílo	6,67 %	6,67 %	6,67 %
Goma xantana	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Tretinoína (retinoide)	0,025	0,10	0,05
pH a temperatura ambiente	4,0 – 5,5	4,0 – 5,5	4,0 – 5,5

5

El retinoide en los Ejemplos 4A, 4B y 4C es el último ingrediente añadido al gel en suspensión espumable. La concentración final de retinoide puede ser de entre aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,10% p/p. La suspensión en gel espumable que contiene un retinoide se mezcla hasta que el retinoide se dispersa uniformemente por todo el gel.

10 Ejemplos de referencia 5 - 9

Bases de gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoílo; peróxido de benzoílo y sulfacetamida sódica; metronidazol y sulfacetamida sódica; y un agente antimicrobiano de azol y ácido salicílico

Número de ejemplo:	5	6	7	8a	8b	9
	Espuma de peróxido de benzoilo 10 %	Espuma de peróxido de benzoilo 2,5 % / sulfacetamida sódica 10 %	Espuma de azufre 5 % / sulfacetamida sódica 10 %	Espuma de metronidazol 0,75 % / sulfacetamida sódica 10 %	Espuma de clotrimazol 1 % / sulfacetamida sódica 10 %	Espuma de nitrato de miconazol 2 % / ácido salicílico 2 %
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Agua purificada	84,17	62,4	82,4	86,65	85,40	93,4
EDTA Disódico	0,50	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Fosfato sódico dibásico/fosfato sódico monobásico	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0
Ácido cítrico/citrato potásico	0	0	0	0	0	0,5
Poloxámero 188	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ácido salicílico	0	0	0	0	0	2,00
Azufre	0	0	5,00	0	0	0
Nitrato de miconazol	0	0	0	0	2,00	2,00
Metronidazol	0	0	0	0,75	0	0
Sulfacetamida sódica	0	10,00	10,00	10,00	10,00	0
Peróxido de benzoilo (10 %) encapsulado	0	25,00	0	0	0	0
Peróxido de benzoilo (75 %)	13,33	0	0	0	0	0
Goma xantana	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total de base de aerosol	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
pH a 25 °C	4 a 5	6,8 a 7,5	6,8 a 7,5	6,8 a 7,5	6,5 a 7,5	5 a 6,5
Detalles del llenado:	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Base de aerosol (anterior)	95,00	95,00	95,00	95,00	95,00	95,00
Propelente de hidrocarburo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplo de referencia 10

Datos de estabilidad de un gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoílo y

	pH 5 almacenado a 5 °C						
Punto de tiempo	INICIAL	1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES
Contenido en peróxido de benzoílo (BPO) % p/p	4,98	4,98	4,95	4,99	4,90	5,05	5,08
% de BPO restante en comparación con el contenido inicial	100,00	100,00	99,40	100,20	98,39	101,41	102,00
Contenido en clindamicina (fosfato de clindamicina + clindamicina) % p/p	1,044	1,039	1,045	1,047	1,044	1,037	1,028
% de clindamicina total restante en comparación con el contenido inicial	100,00	99,52	100,10	100,29	100,00	99,33	98,47
Clindamicina que tiene un pH de 5,0 y almacenada a 5 °C							

Ejemplo de referencia 11

- 5 **Datos de estabilidad de un gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoílo y clindamicina que tiene un pH de 5,0 y almacenada a 25 °C.**

	pH 5 almacenado a 25 °C				
Punto de tiempo	INICIAL	1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES
Contenido en peróxido de benzoílo (BPO) % p/p	4,98	4,97	4,90	4,96	4,87
% de BPO restante en comparación con el contenido inicial	100,00	99,80	98,39	99,60	97,79
% de BPO restante en comparación con la muestra a 5 °C	100,00	99,80	98,99	99,40	99,39
Contenido en clindamicina (fosfato de clindamicina + clindamicina) % p/p	1,044	1,027	1,018	0,993	0,936
% de clindamicina restante en comparación con el contenido inicial	100,00	98,37	97,51	95,11	89,66

Ejemplo de referencia 12

- 10 **Datos de estabilidad de un gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoílo y clindamicina que tiene un pH de 4,5 y almacenada a 5 °C.**

	pH 4,5 almacenado a 5 °C						
Punto de tiempo	INICIAL	1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES
Contenido en peróxido de benzoílo (BPO) % p/p	4,97	4,93	N/A	4,94	4,81	4,91	4,98
% de BPO restante en comparación con el contenido inicial	100,00	99,20	N/A	99,40	96,78	98,79	100,20
Contenido en clindamicina (fosfato de clindamicina + clindamicina) % p/p	1,037	1,035	1,037	1,045	1,041	1,034	1,023
% de clindamicina total restante en comparación con el contenido inicial	100,00	99,81	100,00	100,77	100,39	99,71	98,65

Ejemplo de referencia 13

Datos de estabilidad de un gel en suspensión espumable ejemplares que contiene peróxido de benzoílo y clindamicina que tiene un pH de 4,5 y almacenada a 25 °C.

	pH 4,5 almacenado a 25 °C				
Punto de tiempo	INICIAL	1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES
Contenido en peróxido de benzoílo (BPO) % p/p	4,97	4,75	4,86	4,87	4,83
% de BPO restante en comparación con el contenido inicial	100,00	95,57	97,79	97,99	97,18
% de BPO restante en comparación con la muestra a 5 °C	100,00	96,35	N/A	98,58	100,42
Contenido en clindamicina (fosfato de clindamicina + clindamicina) % p/p	1,037	1,027	1,012	0,992	0,941
% de clindamicina restante en comparación con el contenido inicial	100,00	99,04	97,59	95,66	90,74

REIVINDICACIONES

1. Un gel en suspensión acuosa espumable para el tratamiento de una afección dermatológica, que comprende:
al menos 30 % p/p de agua;
hasta 40 % p/p de un primer agente activo que es de moderadamente soluble a insoluble en agua, suspendido
5 en una fase acuosa, en el que el primer agente activo es peróxido de benzoílo;
hasta 40 % p/p de un segundo agente activo que es un retinoide;
de 0,1 % a 2 % p/p de un agente espesante; y
un propelente de aerosol;
10 en el que el gel en suspensión acuosa l espumable tiene una viscosidad de 5.000 a 15.000 mPa.s a 25 °C y contiene menos de 1 % p/p de un alcohol seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, n-propanol y butanol, y menos del 1 % p/p de aceite,
en el que los agentes activos tienen un diámetro medio de 0,5 – 100 µm, y
en el que el gel en suspensión acuosa espumable está en un recipiente a presión y forma una espuma homogénea tras su actuación.
- 15 2. El gel en suspensión acuosa espumable de la reivindicación 1, en el que el agente espesante es un hidrocoloide, preferentemente goma xantano o un carbómero.
3. El gel en suspensión acuosa espumable de la reivindicación 1 o 2, en el que el peróxido de benzoílo está presente en una cantidad de 1 % a 8 % p/p; el retinoide está presente en una cantidad de 0,025 % a 2 %; y el agente
20 espesante es un hidrocoloide, preferentemente de 0,5 % a 2 % de goma xantana o un carbómero.
4. El gel en suspensión acuosa espumable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el retinoide es tretinoína.
5. El gel en suspensión acuosa espumable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además uno o más seleccionados del grupo que consiste en un tensioactivo, un agente humectante, un filtro solar, un agente
25 quelante, y un agente de ajuste del pH.
6. El gel en suspensión acuosa espumable según la reivindicación 5, en el que el agente de ajuste de pH es un agente tampón, preferentemente un agente tampón seleccionado del grupo que consiste en un aminoácido, un
30 tampón citrato, un tampón fosfato, un tampón bicarbonato, un tampón TRIS y un tampón HEPES.
7. El gel en suspensión acuosa espumable según la reivindicación 5, en el que el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en éteres grasos de polioxietileno, ésteres grasos de polioxietileno, ácidos grasos, ácidos
35 grasos sulfatados, ácidos grasos fosfatados, sulfosuccinatos, tensioactivos anfóteros, poloxámeros no iónicos, meroxapoles no iónicos, aminas alifáticas, derivados de polisiloxano, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
8. El gel en suspensión acuosa espumable según la reivindicación 7, en el que el agente humectante está presente en una cantidad de 0,2 % a 5 % en peso.
9. El gel en suspensión acuosa espumable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el pH de la
40 espuma es 4 – 9.
10. El gel en suspensión acuosa espumable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el primero y segundo agentes activos están química y físicamente estables durante 24 meses a 5 °C, preferentemente durante 6
meses a 25 °C.
11. El gel en suspensión acuosa espumable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el propelente
45 de aerosol se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos, clorofluorocarbonos, éter de dimetilo, hidrofluorocarbonos, gases comprimidos y mezclas de los mismos.
12. Un gel en suspensión acuosa espumable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el
tratamiento de acné en un paciente.