

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 654**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/203 (2006.01)

A61K 31/327 (2006.01)

A61K 31/63 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 07825280 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2010133**

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:

14.09.2016

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 582 654 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 al suministro tópico de un principio activo que es moderadamente soluble a insoluble en agua, particularmente peróxido de benzoílo, en un gel en suspensión espumable acuoso.

Antecedentes de la invención

10 Existen muchos desafíos en la aplicación tópica de agentes farmacéuticamente activos. Un objetivo principal es lograr un suministro percutáneo del principio activo al sitio de tratamiento. La composición también debe tener características cosméticas deseables. La aplicación debe ser fácil y no debe dejar un residuo evidente en la superficie de la piel. Más aún, la composición no debe provocar irritación, incomodidad o inconveniencia.

15 Muchos agentes antifúngicos y antibacterianos se usan tópicamente para tratar infecciones epidérmicas. Algunos antibióticos, tales como tetraciclina y clindamicina, se usan también para tratar acné y otras enfermedades de la piel que se provocan, directa o indirectamente, por bacterias. Uno de los efectos secundarios de la clindamicina administrada sistémicamente es la colitis, que puede ser peligrosa e incluso fatal. De esta manera, al tratar el acné, es deseable administrar clindamicina tópicamente. Cleocin T[®], fabricado por Pharmacia-Upjohn, contiene fosfato de clindamicina, que es inactivo *in vitro*, pero se hidroliza *in vivo* a la clindamicina antibacterialmente activa. Cleocin T[®] está actualmente disponible como un gel, una loción y una solución tópica y se usa para el tratamiento tópico de acné común.

20 Otros han producido formulaciones tópicas que contienen un agente farmacéuticamente activo que es moderadamente 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[®] están actualmente 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 tensioactivo además de un emulsionante dispersor. Véase, Publicación de Patente de EE.UU. n.º 2005/0186147.

25 Las espumas basadas en lociones, geles y aceites tienen la desventaja de un frotamiento prolongado y pueden dejar residuos oleaginosos. El aceite también puede exacerbar el acné. La forma en solución escurre fácilmente del sitio de aplicación y por lo tanto es difícil aplicar cantidades controladas usando la forma en solución.

30 El documento WO 03/055472 A1 se dirige a una composición en gel acuosa que comprende un retinoide y peróxido de benzoílo.

El documento US 5.466.446 A se dirige a una composición en gel altamente estable que comprende una combinación de peróxido de benzoílo y clindamicina.

35 El documento US 6.013.637 A se dirige a composiciones para el tratamiento tópico de acné, que comprende un peróxido y un antibiótico de lincomicina. La patente describe realizaciones en polvo, suspensión, loción, crema, gel y pulverizador.

El documento WO 2007/002831 A2 se dirige a composiciones tópicas estables al almacenamiento para tratar diversas enfermedades y afecciones de la piel. Las composiciones comprenden una mezcla de peróxido de benzoílo, un antibiótico y un retinoide.

40 El documento WO 2007/092312 A2 se dirige a una composición para tratar un trastorno o una afección de la piel, que comprende una primera composición estable al almacenamiento que comprende peróxido de benzoílo y una segunda composición que comprende un antibiótico en solución y un retinoide en suspensión.

45 El documento US 2005/186147 A1 se dirige a una composición espumable que incluye agua, un disolvente hidrófobo no volátil líquido, opcionalmente un agente adyuvante de espuma seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos y alcoholes grasos, un agente tensioactivo y un agente de gelificación de agua y al menos un 2 % de partículas sólidas. Las composiciones espumables, cuando se colocan en un envase de aerosol y se combinan con un propulsor de gas licuado, crean una emulsión aceite en agua que hasta la liberación desde el envase de aerosol proporciona un producto espumoso terapéuticamente beneficioso.

50 El documento US 2004/167223 A1 se dirige al tratamiento de trastornos bacterianos tales como impétigo, foliculitis y eritrasma, administrando una composición tópica que comprende una dispersión de peróxido de benzoílo y clindamicina.

El documento US 2004/171561 A1 se dirige al tratamiento de rosácea, administrando una composición tópica que comprende una dispersión de peróxido de benzoílo y clindamicina.

El documento US 2004/151671 A1 se dirige a composiciones de espuma que comprenden un antibiótico (por ejemplo clindamicina) solo o en combinación con otros principios activos tales como un retinoide o peróxido de benzoílo.

5 El documento US 2004/043946 A1 se dirige a una composición tópica para tratar un trastorno o una afección de la piel, que comprende: una mezcla estable al almacenamiento de una dispersión de peróxido de benzoílo, clindamicina o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición tiene un pH final de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 y la composición tiene una viscosidad inferior a la viscosidad de la dispersión de peróxido de benzoílo antes de mezclar.

El documento WO 02/45662 A2 se dirige a cremas, lociones y geles anhidros.

10 La presente materia objeto proporciona una composición que tiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo, que es útil para su administración tópica como se describe en el presente documento, como un gel en suspensión espumable que no es muy fluido, fácil de aplicar y no deja un residuo evidente. La presente composición en gel espumable proporciona un buen control de la aplicación de una pequeña cantidad de producto al área deseada.

15 **Sumario de la invención**

La presente materia objeto proporciona un gel en suspensión espumable acuoso, que comprende:

20 peróxido de benzoílo como el principio activo único que es escasamente soluble a insoluble en agua, suspendido en una fase acuosa;
uno o más agentes espesantes; y
un propulsor de aerosol;

en el que el gel es acuoso, contiene menos del 1 % en peso de aceite y tiene una viscosidad de 1-20 Pa·s a 25 °C y forma una espuma homogénea cuando se dispensa desde un envase de aerosol y en el que el tamaño de partícula del principio activo tiene un diámetro medio en el intervalo de 0,5 a 100 µm.

25 En otro aspecto, la presente materia objeto proporciona el uso de un gel de suspensión espumable acuosa para la fabricación de un medicamento para usar tratando una enfermedad dermatológica en un paciente, preferentemente acné tal como el tratamiento percutáneo de acné.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

30 A menos que el contexto lo requiera de otra manera, las frases "principio activo", "compuesto activo," "al menos un compuesto farmacéuticamente activo" y "agente farmacéuticamente activo" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a una sustancia que tiene un efecto farmacéutico, farmacológico o terapéutico.

Como se usa en el presente documento, los términos "administrando", "administración" y términos similares se refieren a cualquier procedimiento que, en la práctica médica o cosmética correcta, suministra la composición a un sujeto de tal manera que se proporcione un efecto positivo neto.

35 La frase "agente dispersante" como se usa en el presente documento se refiere a un agente tensioactivo añadido a un medio de suspensión para promover la separación uniforme y máxima de partículas sólidas extremadamente finas, a menudo de tamaño coloidal. Véase, Lewis, Hawley 's Condensed Chemical Dictionary, 14^a Edición, 2002. Un agente dispersante también puede expresarse en términos de su número de equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL). De manera similar, la frase "agente humectante" como se usa en el presente documento se refiere a un agente
40 tensioactivo que, cuando se añade a agua, provoca que penetre más fácilmente en, o se disperse sobre la superficie de, otro material al reducir la tensión superficial del agua. Véase, Lewis, Hawley 's Condensed Chemical Dictionary, 14^a Edición, 2002. Un agente humectante también puede expresarse en términos de su número de EHL. Como se contempla en el presente documento, un solo agente tensioactivo podría tener potencialmente actividad como cualquiera o todos de un tensioactivo, un agente dispersante y un agente humectante.

45 Como se usan en el presente documento, las frases una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente o ingrediente activo, o 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 tras la administración. Una cantidad terapéuticamente eficaz del agente farmacéuticamente activo provocará un alivio sustancial de los síntomas cuando se administra de manera repetida con el tiempo. Las
50 cantidades eficaces del agente farmacéuticamente activo variarán con la afección o las afecciones particulares a tratarse, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, los componentes específicos de la composición a usarse y factores similares.

El término "espumable" como se usa en el presente documento, se refiere a la composición que es capaz de formar una espuma. Puede hacerse funcionar o frotarse hasta hacer una espuma, por ejemplo, después de la aplicación a

piel húmeda o seca. Puede formar una espuma cuando se dispensa a partir de un dispositivo que permite que se atrape aire o vapor dentro del gel durante la dispensación, por ejemplo, un dispensador de espuma aspirado con aire. Puede formar una espuma cuando se dispensa a partir de un recipiente de aerosol, por ejemplo, en el que un propulsor licuado mezclado con la suspensión en gel facilita la producción de la espuma.

- 5 Como se usa en el presente documento, “homogéneo” u “homogénea” se refiere a sustancialmente uniforme en todo, es decir, una mezcla uniforme.

El término “pH” como se usa en el presente documento se refiere al valor dado por un instrumento potenciométrico (pHmetro) adecuado, normalizado de manera apropiada capaz de reproducir valores de pH a 0,02 unidades de pH usando un electrodo indicador sensible a la actividad de iones hidrógeno, un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia adecuado. Donde valores aproximados de pH sean suficientes, pueden utilizarse electrodos alternos, indicadores de pH y/o papeles tornasol.

Como se usa en el presente documento, la frase “Sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto activo significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición ácida, 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 cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, 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 por un ion metálico, por ejemplo, un ion metálico alcalino, un ion metálico alcalinotérreo o un ion aluminio; o (3) coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

El término “solubilidad” o “soluble” como se usa 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. Como se usan en el presente documento, los intervalos de solubilidad de soluto en líquido son como sigue:

muy soluble	1 en menos de 1
libremente 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 los 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 “tratando”, como se usa en el presente documento, se refiere al procedimiento para producir un efecto sobre la actividad biológica, la función, la salud o la condición de un organismo en el que tal actividad se mantiene, se intensifica, se disminuye o se aplica de forma coherente 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 tiene solamente excipientes o componentes requeridos para transportar un principio activo, pero que por sí mismo no tiene efecto farmacéutico o terapéutico.

Otros términos como se usan en el presente documento pretenden definirse por sus significados bien conocidos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas espumables

La presente materia objeto proporciona geles en suspensión espumables simples y elegantes que sorprendentemente mantienen la estabilidad química y física de al menos un principio activo en una suspensión que forma una espuma homogénea. Los geles en suspensión espumables son acuosos y opcionalmente, libres de alcohol y/o libres de aceite, Los presentes geles en suspensión son espumosos, se desintegran con la cizalla mecánica, pero no son las llamadas espumas alcohólicas “de desintegración rápida”.

Además, la formulación de gel en la lata o recipiente puede ser un gel de formación de espuma posterior, que forma espuma una vez que se libera de la lata. Esta formulación innovadora proporciona vida útil extendida acoplada a la facilidad de aplicación. La actual formulación de gel en suspensión espumable proporciona ventajosamente tanto estabilidad como facilidad de aplicación.

- 5 En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable es libre de aceite. A este respecto, la frase "libre de aceite" como se usa en el presente documento se refiere a composiciones que contienen menos del 1 % en peso de aceite. En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable es libre de alcohol. A este respecto, la frase "libre de alcohol" como se usa en el presente documento se refiere a composiciones que contienen menos del 1 % en peso de alcohol. El alcohol a este respecto incluye etanol, isopropanol, n-propanol, butanol o cualquier otro alcohol alifático de cadena corta. En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable es libre de aceite y libre de alcohol.

a. Componentes

- 15 Los presentes geles en suspensión espumables pueden comprender o consistir en un principio activo moderadamente soluble a insoluble en agua, una fase acuosa, un agente espesante y un propulsor de aerosol. Opcionalmente, los geles en suspensión espumables incluyen uno o más de un agente de ajuste de pH (por ejemplo, un ácido, una base, un agente tamponante, un par tamponante), un agente humectante/agente dispersante, un tensioactivo, un antioxidante, un agente formador de espuma adicional y un agente secuestrante quelante. Los geles en suspensión espumables pueden estar libres de alcohol y/o libres de aceite.

i. *Principio activo*

- 20 El principio activo en el gel en suspensión espumable es moderadamente soluble a insoluble en agua y se dispersa o se suspende en la fase acuosa. El peróxido de benzoílo es el único principio activo.

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

- 30 Preferentemente, el peróxido de benzoílo (BPO) está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 10 % por ejemplo, aproximadamente el 1 %, el 1,5 %, el 2 %, el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 % o el 25 %.

El Peróxido de Benzoilo (N.º CAS 94-36-0) puede adquirirse comercialmente de, por ejemplo, Sigma-Aldrich Chemicals, St. Louis, MO.

ii. *Agentes dispersantes/agentes humectantes*

- 35 Los agentes activos que son moderadamente solubles a insolubles en agua (es decir, son hidrófobos), pueden requerir un agente dispersante o un agente humectante para recubrir la superficie de las partículas hidrofóbicas, disminuyendo en consecuencia 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 auxiliar en la distribución del principio activo hidrófobo sobre la piel. La Patente de EE.UU. N.º 5.470.884 analiza los beneficios de un agente dispersante/humectante con referencia a formulaciones que contienen peróxido de benzoílo.

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

- 45 En los geles en suspensión espumables de la presente materia objeto, el peróxido de benzoílo que es moderadamente soluble a insoluble en agua se suspende en la fase acuosa. La suspensión puede facilitarse por la inclusión de un agente dispersante/humectante en la fase acuosa. El agente dispersante/humectante permite que el peróxido de benzoílo moderadamente soluble a insoluble se disperse o humedezca con agua.

- 50 Los agentes dispersantes/humectantes pueden tener propiedades tensioactivas. Los agentes dispersantes/humectantes adecuados desintegran la mayoría de las partículas hidrófobas del principio activo moderadamente soluble a insoluble en agua en forma de partículas primarias 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 ejemplificados para su uso en los presentes geles en suspensión espumables incluyen sulfosuccinato de dioctilo sódico, Brij®-30 (Lauret-4), Brij®-58 (Cetet-20) y Brij®-78 (Estearet-20), Brij®-721

- (Estearat-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 (Poloxámero 288), Pluronic® L62 (Poloxámero 182), 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 comercialmente obtenibles de BASF, EE.UU. y Alemania.
- Una amplia diversidad de otros tensioactivos puede emplearse también en las presentes composiciones de espuma, si se desea. Estos tensioactivos pueden incluir, por ejemplo, éteres grasos de polioxi-etileno, ésteres grasos de polioxi-etileno, ácidos grasos, ácidos grasos sulfatados, ácidos grasos fosfatados, sulfosuccinatos, tensioactivos anfóteros, poloxámeros no iónicos, meroxapoles no iónicos, derivados de petróleo, aminas alifáticas, derivados de polisiloxano, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En realizaciones particularmente preferidas a este respecto, el tensioactivo puede seleccionarse del grupo que consiste en lauriet-4, dilaurato de PEG-2, ácido esteárico, sulfato de laurilo sódico, sulfosuccinato sódico de dioctilo, 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 comúnmente conocidos como útiles en la preparación de composiciones espumables se contemplan adicionalmente dentro del ámbito de la materia presente objeto. Estos otros tensioactivos incluyen, por ejemplo, aquellos listados en 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 un 1 %, un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 % (p/p) de agente dispersante/humectante, por ejemplo en el intervalo del 0,2-5 %, 0,5-3 %. En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables contienen aproximadamente un 0,2 %, un 0,5 %, un 0,8 %, un 1 %, un 15 %, un 2 %, un 2,5 %, un 3 %, un 4 % o un 5 % de agente dispersante/humectante.
- En algunas realizaciones, los agentes dispersantes/humectantes poseen propiedades tensioactivas y los geles en suspensión espumantes no requieren un tensioactivo adicional. Generalmente, la inclusión de un tensioactivo es opcional.
- En algunas realizaciones, el agente espesante puede utilizarse como un agente dispersante además de un agente espesante. En formulaciones tales, los geles en suspensión espumantes no requieren un agente dispersante/humectante distinto o un tensioactivo adicional. La adición de un agente dispersante/humectante distinto o un tensioactivo adicional es opcional.
- Un agente dispersante y/o humectante no se considera generalmente un agente formador de espuma. De hecho, la formación de espuma puede ser un atributo desfavorable para estos tipos de tensioactivos. La humectación eficiente de una superficie ocurre cuando se minimizan las fuerzas cohesivas entre las regiones hidrófobas de las moléculas adsorbidas de tensioactivo. La cohesión entre las regiones hidrófobas se minimiza aumentando el tamaño de la región o regiones hidrófilas respecto a la región o regiones hidrófobas para un agente humectante dado. De manera similar, disminuir el tamaño de la región o regiones hidrófobas respecto a la región o regiones hidrófilas minimiza la cohesión entre las regiones hidrófobas. Para que ocurra una buena formación de espuma, las fuerzas cohesivas entre las moléculas adsorbidas de tensioactivo deben ser mayores a las fuerzas cohesivas requeridas para una buena humectación. Por lo tanto un buen agente humectante se considera típicamente un pobre agente formador de espuma y viceversa. Véase, página 218 de Schönfeldt, Surface Active Ethylene Oxide Adducts, 1969, Pergamon Press.
- 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 en una suspensión el principio activo que es moderadamente soluble a insoluble en agua. El agente espesante puede ser químicamente inerte de manera sustancial. El agente espesante puede ser sintético o de origen natural.
- La cantidad de agente espesante es suficiente para mantener en suspensión el principio activo que es moderadamente soluble a insoluble en agua, mientras se mantiene un gel con capacidad de verterse que puede liberarse de eficaz y uniformemente de un recipiente. Los geles en suspensión espumables pueden contener hasta aproximadamente un 5 % de agente espesante, normalmente hasta aproximadamente un 3 % o un 2 % de agente espesante. En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables contienen en el intervalo de aproximadamente un 0,1-2 %, un 0,8-1,5 %, por ejemplo, aproximadamente un 0,1, un 0,2, un 0,5, un 0,8, un 1, un 1,3, un 1,5, un 2 % de agente espesante. La cantidad de agente espesante incluido dará como resultado un gel espumable que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 Pa·s.

El agente espesante puede ser químicamente inerte de manera sustancial 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, arabinosilano, carragenina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, curdlano, gelatina, gelano, P-glucano, goma guar, goma arábica, goma de algarrobo, pectina, almidón, un carbómero, copolímeros de acrilato, sílice, goma xantana, sales o derivados de los mismos y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente espesante es una goma natural, por ejemplo, seleccionada del grupo que consiste en goma arábica, goma tragacanto, goma xantana, carragenina (goma de alginato), pectina, goma guar, sales o derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

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 puede seleccionarse del grupo que consiste en un hidrocoloide, una goma natural y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente espesante es goma xantana. La goma xantana puede ser de calidad alimenticia o de calidad farmacéutica (USP/NF). Las gomas xantana ejemplificadas 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 alimenticia y de calidad farmacéutica/cosmética están disponibles en el mercado de, por ejemplo, CP Kelco, Atlanta, GA.

iv. Agua

Los presentes geles en suspensión espumables son acuosos.

Los geles en suspensión espumables contienen al menos aproximadamente un 20 %, un 30 %, un 40 %, un 50 %, un 60 %, un 65 %, un 70 %, un 75 %, un 80 %, un 85 %, un 86 %, un 87 %, un 88 %, un 89 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % de agua. En algunas realizaciones, los geles en suspensión espumables contienen en el intervalo de aproximadamente el 86-95 %, el 87-94 %, el 87-95 %, el 88-93 % o el 89-92 % de agua. En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable comprende al menos aproximadamente un 30 % de agua.

El contenido de agua puede medirse usando técnicas bien conocidas en la técnica, incluyendo por ejemplo, usar un coulombímetro (Metrohm KF, Herisau, Suiza).

v. Agentes de ajuste de pH

Los geles en suspensión espumables pueden comprender un agente de ajuste de pH, por ejemplo, un ácido, una base, un par tamponante o un agente tamponante. En algunas realizaciones, el agente de ajuste de pH es un agente tamponante, por ejemplo, un par tamponante para mantener de forma estable un pH deseado. El agente tamponante elegido o el par tamponante seleccionado dependerá de los ingredientes activos incluidos en el gel. Un tampón apropiado puede tener un valor de pKa que esté en o cerca del pH deseado.

En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH ácido. Los agentes tamponantes ejemplificados 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 tamponantes ejemplificados para mantener un pH neutro incluyen HEPES, TRIS, ácido fosfórico/fosfato, Trizma. En algunas realizaciones, el pH deseado es un pH básico. Los agentes tamponantes ejemplificados para mantener un pH básico incluyen TRIS, Trizma, HEPES, carbonato/bicarbonato. Estos y tampones biológicos adicionales están disponibles de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO o Merck, Darmstadt, Alemania. El agente tamponante también puede ser un aminoácido, por ejemplo, glicina, histidina, arginina, lisina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico. En ciertas ocasiones, puede ser apropiado añadir un ácido o una base, por ejemplo, HCl, NaOH, KOH para llegar al valor correcto de pH.

El agente tamponante o el par tamponante puede incluirse en una concentración de hasta aproximadamente el 1 %, normalmente hasta aproximadamente el 0,3 %, el 0,5 %, el 0,7 % o en un intervalo de aproximadamente el 0,1-1,0 %, el 0,3-0,8 %. Los geles en suspensión espumables pueden contener aproximadamente el 0,1 %, el 0,2 %, el 0,3 %, el 0,4 %, el 0,5 %, el 0,6 %, el 0,8 %, el 0,9 % o el 1,0 % (p/p) de un agente tamponante o de un par tamponante.

En algunas realizaciones, el agente de ajuste de pH es un agente tamponante o un par tamponante, 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 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 depuradores de radicales libres para mantener las propiedades físicas y químicas deseadas. Los antioxidantes adecuados no inician por sí mismos la descomposición de un principio activo y son solubles en las presentes formulaciones. Los antioxidantes ejemplificados incluyen oxígeno, quinonas, coenzima Q, monómeros

polimerizables, hidroxianisol butilado (HAB), hidroxitolueno butilado (HTB), ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, t-butilhidroquinona, ácido etilendiaminotetracético disódico (EDTA), ácido eritórbico, aceite de oliva (*Olea europaea*), penetetato pentasódico, ácido pentético, galato de propilo, ascorbato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico, tocoferilo y acetato de tocoferilo.

- 5 Un antioxidante puede incluirse en una concentración de hasta aproximadamente un 0,5 %, más usualmente hasta aproximadamente un 0,1 % o un 0,2 % (p/p), por ejemplo, aproximadamente un 0,1 %, un 0,15 %, un 0,2 %, un 0,25 %, un 0,3 %, un 0,4 % o un 0,5 %.

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

10 *vii. Agentes quelantes/secuestrantes*

Los agentes quelantes y secuestrantes pueden ayudar a retrasar el inicio de la formación de radicales libres con cationes de metales traza divalentes. Incluir un agente quelante en la formulación puede ser ventajoso en formulaciones que se envasan en un recipiente de metal. Un agente quelante/secuestrante ejemplificado es ácido etilendiaminotetracético (EDTA).

- 15 Un agente quelante/secuestrante puede incluirse en una concentración de hasta aproximadamente un 0,5 %, más usualmente hasta aproximadamente un 0,1 % o un 0,2 % (p/p), por ejemplo, aproximadamente un 0,1 %, un 0,15 %, un 0,2 %, un 0,25 %, un 0,3 %, un 0,4 % o un 0,5 %.

viii. Disolventes

- 20 En ciertas realizaciones opcionales, los geles en suspensión espumables de la presente materia objeto comprenden además un disolvente volátil, por ejemplo, un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen alcoholes inferiores (alcoholes C₁-C₆). Los alcoholes pueden ser butanol, isobutanol, propanol, isopropanol, etanol, metanol y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el alcohol es etanol. En una realización, el disolvente volátil (por ejemplo, alcohol) está presente en una cantidad de hasta un 5 % p/p, por ejemplo, un 1 %, un 2 %, un 3 %, un 4 % o un 5 % de la composición total. En ciertas realizaciones, un disolvente volátil o alcohol es opcional, de modo que la formulación no es alcohólica.

ix. Propulsores

- 30 Los presentes geles en suspensión espumables contienen un propulsor. Dependiendo de las densidades relativas de la base de gel en suspensión espumable y del propulsor, el propulsor puede dispersarse dentro del gel, disolverse dentro del gel o estratificarse sobre o bajo el gel. Los propulsores en aerosol de uso ejemplificados incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, clorofluorocarburos, éter de dimetilo, hidrofluorocarburos, gases comprimidos o mezclas de los mismos.

- 35 La cantidad máxima de propulsor usado puede determinarse 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 puede determinarse por las características deseadas de la espuma y su capacidad para evacuar sustancial o completamente el recipiente.

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

- 45 En una realización, el propulsor es una mezcla de propano y butano. Las presentes composiciones pueden envasarse en una lata de aluminio revestida de poliamida-imida y presurizarse con una mezcla de propano/butano como el propulsor. En una realización, el propulsor puede comprender o consistir en una mezcla de propano, n-butano, isobutano y pentano. En una realización ejemplificada, el gas propulsor puede comprender o consistir en aproximadamente un 55 % de propano, aproximadamente un 30 % de n-butano y aproximadamente un 15 % de isobutano.

- 50 Aunque los clorofluorocarburos (CFCs) también pueden usarse como propulsores, debido a cuestiones ambientales los gases propulsores pueden ser hidrocarburos, en particular, propano, butano, pentano o mezclas de los mismos. Otros propulsores adecuados incluyen éter de dimetilo, nitrógeno, argón, hidrofluorocarburos 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 técnica.

5 Además de aquellos enumerados anteriormente, cualquier otro excipiente dermatológicamente aceptable comúnmente conocido por los expertos en la materia como útiles en composiciones tópicas se contemplan como útiles en las composiciones descritas en el presente documento. Además, cualquier vehículo tópico no tóxico, inerte y eficaz puede usarse para formular las composiciones descritas en el presente documento. Los vehículos bien conocidos usados para formular otras composiciones terapéuticas tópicas para su administración a humanos serán útiles en estas composiciones. Los ejemplos de estos componentes que se conocen bien por los expertos en la materia se describen en The Merck Index, Decimotercera Edición, Budavari y col., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ. (2001); el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook de la CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association), Décima Edición (2004); y la "Inactive Ingredient Guide", U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management, enero 1996.

10 Los ejemplos de tales excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de sales de Hank y DMSO, que están entre aquellos preferidos para usar en el presente documento.

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

20

b. Propiedades fisicoquímicas

i. *Viscosidad*

Los geles en suspensión espumables tienen una viscosidad apropiadamente equilibrada, esto es son suficientemente viscosos para mantener el principio activo en suspensión, pero no tan viscosos como para ser incapaces de expulsarse de un recipiente. Los geles en suspensión pueden tener una viscosidad que logra un gel con capacidad de verterse y que permite que el gel se expulse fácil y uniformemente de un recipiente. Un gel que tiene una viscosidad suficiente para mantener uno o más agentes activos en suspensión también ayuda a mantener la estabilidad química y física de los agentes activos.

25

Los geles en suspensión espumables tienen una viscosidad final de 1-20 Pa·s a 25 °C. En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable tiene una viscosidad de aproximadamente 5 Pa·s, 6 Pa·s, 7 Pa·s, 8 Pa·s, 9 Pa·s, 10 Pa·s, 12 Pa·s, 15 Pa·s, 18 Pa·s o 20 Pa·s a 25 °C. En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable tiene una viscosidad de aproximadamente 5-15 Pa·s, 6-12 Pa·s o 7-10 Pa·s a 25 °C. En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable tiene una viscosidad de aproximadamente 5-15 a 25 °C.

30

La viscosidad de los geles en suspensión espumables puede medirse con un dispositivo de medición de viscosidad adecuado. Las técnicas incluyen: (i) viscosímetro de eje giratorio Brookfield Synchro-lectric, donde el eje se introduce en el gel en suspensión y la viscosidad se mide en un Intervalo de temperaturas; y (ii) Viscosímetro Brookfield Cone & láate, donde se introducen muestras de espuma entre el cono y placa y la reología de la espuma se determina sobre un intervalo de tasas de cizalla y temperaturas.

35

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

40

ii. *Densidad*

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

45 En algunas realizaciones, la densidad a 25 °C del concentrado de gel en suspensión espumable es al menos aproximadamente 0,8 g/ml, en el intervalo de aproximadamente 0,8-1,5 g/ml, por ejemplo, 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.

En contraste, la densidad de espuma de la espuma distribuida, después de dispensarse del recipiente, es preferible de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,9 g/ml a 25 °C.

50

La densidad de los presentes geles en suspensión espumables puede medirse con un aparato adecuado de determinación de densidad. Las técnicas incluyen: (i) picnómetro/peso por recipiente de galón, donde el gel en suspensión espumable a temperaturas fijas se introduce cuidadosamente en un recipiente de volumen fijado, de volumen y masa conocidos; y (ii) Medidor de densidad electrónica/gravedad específica, donde una corriente lenta de

gel en suspensión espumable a temperaturas fijadas se introduce en una celda de flujo directo y la densidad se determina por el procedimiento del cuerpo oscilante.

iii. pH

5 El pH de los geles en suspensión espumables dependerá del principio activo incluido en las formulaciones. El pH final promoverá la estabilidad química y física de los principios activos.

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

iv. Tamaño de partícula del principio activo

10 El tamaño de partícula de los principios activos incluidos en los geles en suspensión espumables debe ser suficientemente pequeño o fino para permanecer suspendidos en el gel y no sedimentar, para permitir una sensación suave con la administración del gel espumable y para liberarse del recipiente sin obstruir el canal de salida. Las partículas de principio activo no deben ser tan pequeñas para volverse una aglomeración estrechamente envasada que no pueda redispersarse con la agitación o tan grandes que se sedimenten fuera del gel en suspensión espumable o impartan una sensación arenosa a la espuma. Las partículas pueden ser de un tamaño uniforme o de
15 tamaños variables dentro de un intervalo de diámetros. En una realización, más de aproximadamente el 90% de las partículas de principio activo son de un tamaño uniforme (es decir, monodispersadas).

20 El tamaño de partícula de los agentes activos tienen un diámetro promedio en el intervalo de aproximadamente 0.5-100 µm, normalmente menos de aproximadamente 20 o 15 µm, más a menudo un diámetro promedio de menos de aproximadamente 10 µm, normalmente en el intervalo de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 10 µm, por ejemplo, con un diámetro promedio 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 utilizando técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, inspección visual utilizando un microscopio (por ejemplo, magnificación de 100X o 200X).

25 El grado y la velocidad de sedimentación de las partículas pueden monitorizarse y cuantificarse usando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, sometiendo alícuotas a un análisis Turbiscan. El equipo para cuantificar la turbidez o estabilidad física de un gel en suspensión puede adquirirse, por ejemplo, de Formulacion, l'Union (cerca de Toulouse), Francia.

v. Presión

30 Los presentes geles en suspensión espumables pueden envasarse en un recipiente. En algunas realizaciones, el recipiente se presuriza. La presión en el recipiente debe ser suficiente para permitir la expulsión eficaz del gel espumable. La presión en el recipiente presurizado no debe ser tan alta de modo que el gel se libere sin control en cuanto a aplicación o cantidad. También, las presiones inferiores hacen posible la formación de espuma posterior del gel con la liberación del recipiente presurizado.

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

En algunas realizaciones, el gel es un gel de formación de espuma posterior, que forma espuma después de liberarse de un recipiente, por ejemplo, una bomba o recipiente presurizado.

En algunas realizaciones, el recipiente es un recipiente no presurizado, por ejemplo, una bomba, tubo, botella, tarro o cualquier envase o dispositivo adecuado de distribución.

40 En algunas realizaciones, el gel en suspensión espumable comprende un propulsor en aerosol. En algunas realizaciones, el recipiente se presuriza y contiene adicionalmente un propulsor. La presión en el recipiente presurizado es de aproximadamente 34,474 kPa a aproximadamente 758,423 kPa a 21-25 °C, por ejemplo, aproximadamente 34,474, 68,948, 103,421, 137,895, 172,369, 206,843, 241,317, 275,79, 310,264, 344,738, 379,212, 413,686, 448,159, 482,633, 517,107, 551,581, 586,055, 620,528, 689,476 o 758,424 kPa a 21-25 °C.

45 En algunas realizaciones, el recipiente presurizado se presuriza a aproximadamente 434,37-551,581 kPa, por ejemplo, aproximadamente 434,37 kPa, 441,265 kPa, 448,159 kPa, 455,054 kPa, 461,949 kPa, 468,844 kPa, 475,738 kPa, 482,633 kPa, 489,528 kPa, 496,423 kPa, 503,317 kPa, 510,212 kPa, 517,107 kPa, 524,002 kPa, 537,791 kPa, 544,686 kPa o 551,581 kPa, como se mide a 21-25 °C.

vi. Estabilidad

50 Como se usa en el presente documento, estabilidad se refiere a la integridad química y física del principio activo en los geles en suspensión espumables. El principio activo puede someterse, por ejemplo, a oxidación o degradación química.

La oxidación de un principio activo puede monitorearse y cuantificarse, por ejemplo, usando un indicador de color que cambia de color en correlación con la presencia o ausencia de oxidación o el grado de la oxidación, por ejemplo, yoduro potásico. El yoduro potásico es incoloro en ausencia de oxidación, se toma amarillo en presencia de oxidación y se vuelve marrón con la oxidación creciente. Los cambios de color pueden cuantificarse usando un espectrofotómetro, por ejemplo, un ColorQuest Color Measurement System, disponible en el mercado de Hunter Associates Laboratory, Reston, VA.

La degradación química de un principio activo puede monitorearse y cuantificarse, por ejemplo, usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los procedimientos para llevar a cabo la HPLC se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, High Performance Liquid Chromatography: Fundamental Principles and Practice, Lough, y col. 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 de pico (por ejemplo, altura de un pico o área bajo un pico) en la salida de datos de los picos que indican principio activo sin degradar (por ejemplo, peróxido de benzoílo) y/o el incremento del tamaño de pico de los picos que indican principio activo degradado (por ejemplo, ácido benzoico).

La estabilidad puede depender de tiempo y temperatura. Preferentemente, al menos aproximadamente un 90 %, un 93 %, un 95 % o un 97 % de principio activo sin degradar se detecta en la formulación de gel en suspensión después de 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 un 80 %, un 85 %, un 90 % de principio activo sin degradar durante al menos 6 meses a 25 °C. Los geles en suspensión espumables pueden retener al menos aproximadamente un 90 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % de principio activo sin degradar durante al menos 12 meses o al menos 24 meses a 5 °C. La cantidad de principio activo sin degradar puede medirse en comparación con el gel recién preparado o en comparación con la cantidad formada de principio activo degradado.

En algunas realizaciones, el principio activo dentro del gel en suspensión espumable es química y físicamente estable durante al menos 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses a 5 °C, 25 °C o 30 °C. En algunas realizaciones, el principio activo dentro del gel en suspensión espumable es química y físicamente estable durante al menos 12 meses o durante al menos 24 meses, a 5 °C.

Procedimientos para tratar una afección dermatológica

La presente materia objeto también proporciona procedimientos para tratar terapéutica y profilácticamente una afección dermatológica aplicando tópicamente la espuma de los geles en suspensión espumables de la presente materia objeto a las áreas afectadas. Las afecciones dermatológicas ejemplificadas adecuadas para el tratamiento por los presentes geles en suspensión espumables incluyen sarpullidos, eczema, dermatitis de contacto, acné (incluyendo acné común y acné rosácea), infecciones fúngicas e infecciones bacterianas. Los geles en suspensión espumables son particularmente adecuados para tratar acné.

El acné se trata tanto terapéutica como profilácticamente aplicando la espuma del gel en suspensión espumable a la piel en áreas donde las lesiones por acné están presentes o probablemente estén presentes. La espuma generalmente se unta frotando la piel hasta que la espuma se colapsa totalmente. La espuma puede aplicarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día, según se necesite, o tal como se indica por un proveedor de servicios médicos. La espuma colapsada puede dejarse en la piel o lavarse según se desee, dependiendo del fin de la aplicación. Alternativamente, la espuma puede aplicarse como una mascarilla facial y lavarse después de su uso.

Terapia de combinación

En otra realización preferida, las presentes composiciones preferidas pueden usarse en combinación con una forma de dosificación farmacéutica adicional para potenciar su eficacia al tratar una enfermedad o trastorno dermatológicos, particularmente acné. A este respecto, las presentes composiciones preferidas pueden administrarse como parte de un régimen incluyendo adicionalmente cualquier otro producto farmacéutico y/o forma de dosificación farmacéutica conocidos en la técnica como eficaces para el tratamiento de un trastorno dermatológico. En consecuencia, este producto farmacéutico y/o forma de dosificación farmacéutica adicionales pueden aplicarse a un paciente bien directa o indirectamente y de manera concomitante o secuencialmente, con las composiciones preferidas descritas en el presente documento.

En una realización a este respecto, la presente composición preferida y la forma de dosificación farmacéutica adicional pueden administrarse 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 en la mañana y la otra pueden administrarse en la tarde.

Procedimientos para producir un gel en suspensión espumable

El procedimiento de fabricación para la presente base de gel en suspensión espumable implica la preparación de varias fases que se combinan posteriormente. Esto se debe en gran medida a la naturaleza particulada del principio activo que es moderadamente soluble a insoluble en agua.

En una aproximación, un "concentrado de gel" se prepara combinando agua y un agente espesante. A partir de entonces, el principio activo se mezcla con un agente dispersante/humectante para formar una dispersión homogénea mientras se mezcla. La mezcla de la dispersión que contiene el principio activo se continúa para prevenir que el primer principio activo se sedimente a la base del recipiente de mezcla y crear una "torta" sólida.

- 5 Después, el concentrado de gel se mezcla con la dispersión que contiene el principio activo durante agitación para producir un gel físicamente estable manteniendo el primer principio activo en suspensión. El tamaño de las partículas del principio activo en el gel puede reducirse a través de un procedimiento de molienda.

10 La base de gel en suspensión espumable puede añadirse después a los recipientes individuales durante la operación de llenado. Las válvulas se adaptan a las latas y se doblan en su lugar. En recipientes presurizados, una cantidad medida de gas propulsor puede inyectarse a través de la válvula para terminar la formulación. Otro medio para llenar las latas implica un solo relleno en fase líquida, en el que la composición se mantiene caliente para asegurar la homogeneidad, seguido de plegamiento e inyección de propulsor. Todavía otro medio implica formular la composición completa, incluyendo el propulsor, en masa, bajo presión y después inyectar la formulación en una lata doblada de aerosol.

- 15 Las composiciones elaboradas de acuerdo con este procedimiento están preferentemente en forma de dosificación en aerosol adecuado para la aplicación tópica. En consecuencia, dicho procedimiento de producción adicionalmente comprende la etapa adicional de cargar el recipiente con un propulsor adecuado para efectuar el suministro en aerosol de la composición desde el recipiente.

20 La eficacia de las presentes formulaciones farmacéuticas depende de lograr la combinación apropiada de formulación, recipiente y ensamble de válvula.

El recipiente

Las composiciones farmacéuticas espumosas instantáneas se envasan preferentemente en un recipiente como un aerosol. Las composiciones pueden envasarse en el recipiente usando un procedimiento de llenado de una sola etapa o uno de etapas múltiples comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

- 25 El recipiente debe seleccionarse para proporcionar una larga vida útil a la formulación en aerosol. En consecuencia, el recipiente debe ser químicamente inerte con respecto a la composición contenida en el mismo de tal manera que no interfiera 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 corrosión y debe ser resistente a cambios físicos o químicos para el producto contenido en el mismo que, por ejemplo, puede formar partículas que obstruyen el orificio. Esto es particularmente importante ya que las presentes composiciones contienen un tensioactivo y un ácido, dos componentes que se sabe que aumentan el potencial para corrosión.

30 La selección de un recipiente adecuados para el producto en aerosol se basa en su adaptabilidad a los procedimientos de producción, su compatibilidad con los componentes de la formulación, su capacidad para sostener la presión destinada para el producto, el interés en el diseño y la atracción estética en la parte del fabricante, y costo. Los recipientes adecuados pueden estar hechos, por ejemplo, de acero, aluminio, vidrio, plástico o mezclas de los mismos. Los recipientes además pueden emplear uno o más recubrimientos protectores tales como, por ejemplo, nitrato de sodio, benzoato de sodio, m-nitrobenzoato de amonio, morfina, 2-metilbutinoilo, Expoxol 9-5, n-lauroilsarcosinato sódico, recubrimientos fenólicos, epóxicos o vinílicos, para intensificar la compatibilidad de la formulación o un manejo seguro. Cualquier otro recipiente para aerosol y recubrimientos protectores conocidos se contemplan además como útiles a este respecto.

40 El recipiente también puede comprender dos o más compartimentos que permiten que la composición final se subdivida en porciones separadas que se separan físicamente hasta que se dispensan del recipiente a través del ensamble de válvula.

- 45 Los procedimientos conocidos para llenar recipientes para aerosol con composiciones espumosas incluyen procedimientos conocidos como relleno en frío, bajo la copa, y relleno a presión (a través de la válvula). Tales procedimientos para llenar un recipiente de aerosol se conocen bien por los expertos en la materia y pueden encontrarse en *The Aerosol Handbook* (Wayne E. Dorland, Caldwell, NJ) y en *Handbook of Aerosol Technology*, (R.E. Krieger, Malabar, FL).

50 En el procedimiento de llenado en frío, el concentrado de producto y el propulsor deben enfriarse a temperaturas de -34,44 ° a -40 °C. El concentrado de producto refrigerado se mide cuantitativamente en un recipiente de aerosol igualmente enfriado, después se añade el gas licuado frío. Cuando se ha añadido suficiente gas propulsor, el ensamble de válvula se coloca en el recipiente.

55 En el procedimiento de llenado bajo la tapa, se utiliza un cabezal de llenado que forma un sello hermético en el soporte del recipiente. El cabezal de llenado mantiene la válvula por arriba del recipiente mientras se añade gas propulsor 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 ensamble de válvula se coloca en el recipiente y el gas licuado, bajo presión, se mide a través del vástago de válvula hacia el recipiente. El llenado a presión se utiliza para la mayor parte de los aerosoles farmacéuticos.

Ensamble de Válvula

- 5 La función del ensamble de válvula es permitir la expulsión de los contenidos de la lata en la forma deseada, a la velocidad deseada y, en el caso de válvulas dosificadoras, en la cantidad o dosis apropiada. En consecuencia, el ensamble de válvula debe contribuir a la forma del producto que se emitirá. En particular, las válvulas para espuma en aerosol típicamente tienen un surtidor de suministro de diámetro grande para permitir el suministro de la espuma. Además, el ensamble de válvula permite que la composición en aerosol se libere del recipiente mediante suministro continuo o como una dosis medida.

- 10 Los materiales usados en la fabricación del ensamble de válvula deben ser inertes para las formulaciones en aerosol que pasan a través del mismo. Entre los materiales que pueden utilizarse en la fabricación de las diversas partes de las válvulas están plástico, caucho, aluminio, acero inoxidable y mezclas de los mismos. El ensamble usual de válvula para aerosol se compone de las siguientes partes: activador, vástago, empaque, resorte, copa de montaje, alojamiento y tubo de Inmersión. También pueden emplearse válvulas que permiten la emisión del producto mientras el recipiente se encuentra erguido o invertido. Todos los tipos de ensambles de válvula conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo válvulas de aspersión, válvulas de empaque deslizable, válvulas de empaque desviador y válvulas de acción inclinada, se contemplan como capaces de suministrar las presentes composiciones de la invención.

- 15 Las válvulas de dosificación se diseñan para suministrar cantidades específicas de un producto cada vez que se activa la válvula. Las válvulas dosificadoras se emplean usualmente cuando la formulación es un medicamento potente o, en otras ocasiones, donde se desea una dosificación precisa. En los sistemas de válvulas dosificadoras, una cámara de válvula auxiliar regula la cantidad de material descargado en virtud de su capacidad o dimensiones.

- 20 El ensamble de válvula además puede acomodar un accesorio para facilitar el suministro de las presentes composiciones farmacéuticas espumosas inventivas.

Dosificación

- 25 Los niveles apropiados de dosificación para el principio activo descrito en el presente documento se conocen bien por los expertos en la materia y se seleccionan para maximizar el tratamiento de los padecimientos microbianos y/o fúngicos descritos previamente. Los niveles de dosificación en el orden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg por kilogramo de peso corporal de los componentes del principio activo se conocen como útiles en el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones contemplados en el presente documento. Típicamente, esta cantidad eficaz del principio activo comprenderá generalmente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día. Además, se entenderá que esta dosificación de ingredientes puede administrarse en una sola o múltiples unidades de dosificación para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La cantidad de principio farmacéuticamente activo que puede combinarse con los materiales vehículos 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 principios activos.

- 40 Las composiciones farmacéuticas preferidas pueden darse en una sola o múltiples dosis al día. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se dan de una a tres veces al día. Iniciando con una dosis baja dos veces al día y aumentando lentamente a dosis mayores si se necesita es una estrategia preferida. La cantidad de principio farmacéuticamente activo que puede combinarse con los materiales vehículos 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 principios activos.

- 45 Se entiende, sin embargo, que un nivel específico de dosis para cualquier paciente particular variará dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del agente farmacéuticamente activo específico; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la velocidad de excreción; posibles combinaciones de fármacos; la gravedad de la afección particular que se trata; y la forma de administración. Un experto en la técnica apreciará la variabilidad de tales factores y puede ser capaz de establecer niveles específicos de dosificación utilizando no más que experimentación rutinaria.

Ejemplos

El siguiente ejemplo se ofrece para ilustrar, pero no para limitar la materia objeto reivindicada.

Ejemplo 1

Base ejemplificada de gel en suspensión espumable que contiene peróxido de benzoílo

Número de ejemplo:	1
	Espuma de peróxido de benzoílo al 10 %
Ingrediente	% p/p
Agua, purificada	84,17
EDTA, Disódico	0,50
Poloxámero 188	1,00
Peróxido de Benzoílo (75 %)	13,33
Goma Xantana	1,00
Total de Base de Aerosol	100,00
pH @ 25 °C	4 a 5
Detalles de Llenado:	% p/p
Base de Aerosol (arriba)	95,00
Propulsor de hidrocarburo	5,00
	100,00

REIVINDICACIONES

1. Un gel en suspensión espumable, que comprende:
 - peróxido de benzoílo como el único principio activo que es de escasamente soluble a insoluble en agua, suspendido en una fase acuosa;
 - 5 uno o más agentes espesantes; y
 - un propulsor de aerosol;
 - en el que el gel es acuoso, contiene menos del 1 % en peso de aceite y tiene una viscosidad de 1-20 Pa·s a 25 °C y forma una espuma homogénea cuando se dispensa desde un envase de aerosol y
 - en el que el tamaño de partícula del principio activo tiene un diámetro medio en el intervalo de 0,5 a 100 µm.
- 10 2. El gel en suspensión espumable acuoso de la reivindicación 1, en el que el agente espesante es un hidrocoloide, preferentemente goma xantana o un carbómero y está preferentemente presente en una cantidad del 0,1-2 % p/p.
3. El gel en suspensión espumable acuoso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el agente espesante es goma xantana del 0,5 % al 2 %.
- 15 4. El gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el peróxido de benzoílo está presente en una cantidad del 2 % al 8 % p/p o del 4 % al 10 % p/p.
5. El gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el gel comprende al menos un 70 % p/p de agua.
6. El gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un agente de ajuste de pH.
- 20 7. El gel en suspensión espumable acuoso de la reivindicación 6, en el que el agente de ajuste de pH es un agente tamponante, preferentemente un agente tamponante seleccionado del grupo que consiste en un aminoácido, un tampón citrato, un tampón fosfato, un tampón bicarbonato, un tampón TRIS y un tampón HEPES.
8. El gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un tensioactivo.
- 25 9. el gel en suspensión espumable acuoso de la reivindicación 8, en el que el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en 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, aminas alifáticas, derivados de polisiloxano, ésteres de ácido graso de sorbitán, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos, preferentemente un éter graso de polioxietileno.
- 30 10. El gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el pH de la espuma es 4-9, preferentemente 4-5,5.
11. El gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el peróxido de benzoílo es química y físicamente estable durante aproximadamente 24 meses a aproximadamente 5 °C, preferentemente durante aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25 °C.
- 35 12. El gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el propulsor de aerosol se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos, clorofluorocarburos, éter de dimetilo, hidrofluorocarburos, gases comprimidos y mezclas de los mismos, preferentemente un hidrocarburo.
13. El gel en suspensión espumable acuoso de la reivindicación 12, en el que el propulsor de aerosol está presente en una cantidad del 3 % al 10 % en peso.
- 40 14. Uso de un gel en suspensión espumable acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad dermatológica en un paciente, preferentemente acné.

FIGURA 1

Punto en el tiempo	pH 5 almacenado @ 5 °C						
	INICIAL	1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES
Peróxido de Benzoilo (BPO) Contenido % p/p	4,98	4,98	4,95	4,99	4,90	5,05	5,08
% de BPO restante comparado con el Contenido inicial	100,00	100,00	99,40	100,20	98,39	101,41	102,00
Contenido de Clindamicina (Fosfato de Clindamicina + Clindamicina) % p/p	1,044	1,039	1,045	1,047	1,044	1,037	1,028
% Total de Clindamicina restante comparado con el Contenido inicial	100,00	99,52	100,10	100,29	100,00	99,33	98,47

FIGURA 2

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

FIGURA 3

Punto en el tiempo	INICIAL	pH 4,5 almacenado @ 5 °C					
		1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES
Peróxido de Benzoilo (BPO) Contenido % p/p	4,97	4,93	N/A	4,94	4,81	4,91	4,98
% de BPO restante comparado con el Contenido inicial]	100,00	99,20	N/A	99,40	96,78	98,79	100,20
Contenido de Clindamicina (Fosfato de Clindamicina + Clindamicina) % p/p	1037	1,035	1,037	1,045	1,041	1,034	1,023
% Total de Clindamicina restante comparado con el Contenido inicial	100,00	99,81	100,00	100,77	100,39	99,71	98,65

FIGURA 4

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