

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 956**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2004 E 10158720 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2289512**

54 Título: **Espuma farmacéutica**

30 Prioridad:

24.01.2003 US 442280 P

13.03.2003 US 454832 P

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

18.10.2017

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:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 637 956 T3

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

DESCRIPCIÓN

Espuma farmacéutica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la administración tópica de al menos un compuesto farmacéuticamente activo, especialmente una combinación de peróxido de benzoílo y fosfato de clindamicina.

Antecedentes de la invención

10 Existen muchos retos en la aplicación tópica de agentes farmacéuticamente activos. Un objetivo principal es lograr la penetración percutánea del agente activo en el sitio de tratamiento. La composición también debe tener características cosméticas deseables. La aplicación debe ser fácil, suave y no dejar ningún residuo apreciable sobre la superficie de la piel. Además, la composición no debe causar irritación, malestar ni molestias.

15 Muchos agentes antifúngicos y antibacterianos se utilizan tópicamente para tratar infecciones epidérmicas. Algunos antibióticos, tales como tetraciclina y clindamicina, se utilizan también para tratar el acné y otras enfermedades de la piel que son causadas, directa o indirectamente, por bacterias. Uno de los efectos secundarios de la clindamicina administrada sistémicamente es colitis, que puede ser peligrosa e incluso letal. Por tanto, en el tratamiento del 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 antibacterianamente activa. Cleocin T® está actualmente disponible como un gel, una loción y una solución tópica, y se utiliza para el tratamiento tópico del acné vulgar.

20 Las formas de dosificación tópicas en loción y gel tienen la desventaja de ser extendidas frotando y pueden dejar residuos oleosos. La forma en solución se escurre fácilmente del sitio de aplicación y, por tanto, es difícil aplicar cantidades controladas usando la forma en solución.

25 La presente invención supera estas desventajas proporcionando una composición que tiene una combinación de peróxido de benzoílo y fosfato de clindamicina, que es útil para administración tópica, como se describe en la presente memoria, en forma de una espuma que es no fluida, fácil de aplicar y usa un vehículo con baja producción de residuos. Cuando se aplica la espuma, el calor corporal hace que la estructura de la espuma se rompa y deposite el(los) ingrediente(s) activo(s) en forma de un vehículo que se asemeja a una solución. La composición en espuma proporciona un buen control de la aplicación de una pequeña cantidad de producto a la zona deseada.

Sumario de la invención

30 La presente invención supera las desventajas de la técnica anterior proporcionando una composición farmacéuticamente activa, que es útil para administración tópica, en forma de una espuma que es no fluida, fácil de aplicar y utiliza un vehículo con baja producción de residuos. Sorprendentemente, las composiciones en espuma de la presente invención proporcionan una mejor administración de un compuesto o compuestos activos a través de la piel en comparación con composiciones en gel y sin las desventajas concomitantes asociadas a las formulaciones en solución (por ejemplo, fluidez, dificultad para la aplicación de cantidades controladas).

35 En este sentido, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición para administración tópica en un recipiente presurizado que comprende:

hasta 15% p/p de al menos un compuesto farmacéuticamente activo,

en el que al menos un compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de peróxido de benzoílo y fosfato de clindamicina;

40 de aproximadamente 83% a aproximadamente 97,9% p/p de un agente espumante de rotura rápida que comprende: (a) agua, (b) un tensioactivo y (c) un agente ajustador del pH presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre 4 y 6,5; y

de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetilico, hidrofluorocarbonos y una de sus mezclas,

45 en el que la composición es una espuma sensible a la temperatura de rotura rápida después de su liberación del recipiente.

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

El fosfato de clindamicina, es un agente antibiótico que es inactivo *in vitro*, pero se hidroliza *in vivo* a la clindamicina antibacterianamente activa.

5 Las composiciones de la presente invención contienen preferiblemente una cantidad eficaz de cada agente activo, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% de fosfato de clindamicina, preferiblemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% de fosfato de clindamicina y cualquier cantidad eficaz de peróxido de benzoilo, preferiblemente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10% p/p. Sin embargo, las concentraciones de cada agente por encima o por debajo de la cantidad eficaz están también dentro del alcance de la presente invención.

10 Incluso en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para modular la temperatura de rotura de la espuma de una composición en espuma sensible a la temperatura de rotura rápida. En una realización particular, la temperatura de rotura de la espuma es modulada, por ejemplo, cambiando la relación entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua en la composición en espuma sensible a la temperatura de rotura rápida.

15 Incluso todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la composición de administración tópica para el tratamiento percutáneo del acné. El método de tratamiento del acné implica generalmente la aplicación de una composición en espuma sensible a la temperatura de rotura rápida, de acuerdo con la reivindicación 1, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En una realización preferida, la composición en espuma sensible a la temperatura de rotura rápida comprende además un retinoide (por ejemplo, tretinoína, tazaroteno). Preferiblemente, el retinoide está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% p/p. En otra realización preferida, la composición en espuma sensible a la temperatura de rotura rápida comprende peróxido de benzoilo en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% p/p.

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

25 hasta 15% p/p de al menos un compuesto farmacéuticamente activo, en el que el al menos un compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de peróxido de benzoilo y fosfato de clindamicina;

de aproximadamente 83% a aproximadamente 97,9% p/p de un agente espumante de rotura rápida que comprende: (a) agua, (b) un tensioactivo y (c) un agente ajustador del pH presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre 4 y 6,5; y

30 de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetilico, hidrofluorocarbonos y una de sus mezclas,

en el que la composición es una espuma sensible a la temperatura de rotura rápida después de su liberación del recipiente.

Estos y otros objetos, ventajas y realizaciones serán más evidentes cuando se lean con la descripción detallada y los dibujos siguientes.

35 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un gráfico que muestra el efecto de la temperatura sobre la estructura de la espuma de fosfato de clindamicina, que se determinó administrando en primer lugar aproximadamente 2 gramos de espuma a 20°C. La espuma se colocó luego en un ambiente controlado a las temperaturas indicadas y se determinó el tiempo requerido para que la espuma se fundiera formando un líquido.

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

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

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

45 La Figura 6 muestra la concentración en plasma de clindamicina en función del tiempo después de la aplicación de espuma de clindamicina y ClindaGel™.

50 La Figura 7 muestra un gráfico de la absorción percutánea acumulativa de espuma de clindamicina, ClindaGel™ y solución de Cleocin T® durante un periodo de 24 horas. Cada punto de tiempo representa la absorción media total ± error típico para 3 donantes de piel (3 repeticiones para cada uno). * p < 0,05 (gel frente a espuma); p < 0,06 (gel frente a solución); p > 0,1 (espuma frente a solución).

La Figura 8 muestra un gráfico del perfil de flujo para la absorción percutánea de espuma de clindamicina, ClindaGel™ y solución de Cleocin T® durante un periodo de 24 horas. Cada punto de tiempo representa la absorción media \pm error típico para 3 donantes de piel (3 repeticiones para cada uno).

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

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

10 A menos que el contexto lo requiera de otro modo, los términos "agente activo", "compuesto activo", "al menos un compuesto farmacéuticamente activo" y "agente farmacéuticamente activo" se usan indistintamente en la presente memoria y se refieren a una sustancia que tiene un efecto farmacéutico, farmacológico o terapéutico.

"Homogéneo" significa uniforme en toda la masa, es decir, una mezcla de una sola fase.

15 "Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto activo significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. 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 cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *terc*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor está sustituido por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o esté coordinado con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

25 "Profármaco" se refiere a cualquier compuesto que libere *in vivo* un agente activo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos de un agente activo se preparan modificando uno o más grupos funcionales presentes en el agente activo de tal manera que la modificación o modificaciones puedan escindirse *in vivo* liberando el compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en el agente activo está unido a cualquier grupo, por ejemplo, un grupo protector, que puede escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, aunque sin limitación, agentes activos cuyos grupos funcionales están protegidos por uno o más grupos protectores enumerados por T.W. Greene and P.G.M. Wuts, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, y por Harrison and Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996), que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. Los grupos protectores de hidroxilo representativos que son útiles en la preparación de profármacos incluyen grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y trifluoroacetilo), alquil-éteres, fosfato-éteres, fosfato-ésteres 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.

30 Los términos "antibiótico" y "antibacteriano" se usan en la presente memoria indistintamente para referirse a un compuesto que inhibe el crecimiento de células bacterianas, inhibe su virulencia, o las mata. Los antibióticos incluyen, por ejemplo, sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (por ejemplo, bacterias, hongos y actinomicetos), sus variantes y agentes antibacterianos sintéticos. Una lista completa de antibióticos es demasiado larga para ser incluida en la presente memoria y los expertos en la técnica son conscientes de la multitud de antibióticos que pueden ser usados en la presente invención. Véase, por ejemplo, Chambers and Sande, *Antimicrobial Agents: General Considerations* in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Hardman and Limbard eds., (1996); y Kucers, *et al.*, *The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs* Oxford Univ. Press (1997). Agentes antibióticos adecuados incluyen, aunque sin limitación, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, penicilina, ampicilina, carbenicilina, meticilina, cefalosporinas, vancomicina y bacitracina, estreptomycin, gentamicina, cloranfenicol, ácido fusídico, ciprofloxacina y otras quinolonas, sulfonamidas, trimetoprima, dapsona, isoniazida, teicoplanina, avoparcina, sinercid, virginiamicina, cefotaxima, ceftriaxona, piperacilina, ticarcilina, cefepima, cefpiroma, rifampicina, pirazinamida, ciprofloxacina, levofloxacina, enrofloxacin, ampicilina, netilmicina, imipenem, meropenem, inezolid, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos. Preferiblemente, el agente antibiótico es clindamicina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus profármacos. Más preferiblemente, el agente antibiótico es clindamicina, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

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

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

5 El término "pH" se define como el valor dado por un medidor de pH apropiadamente normalizado adecuado usando un electrodo apropiado.

II. Generalidades

10 La presente invención proporciona diversas composiciones farmacéuticamente activas para administración tópica. En una realización, una composición para administración tópica en un recipiente presurizado comprende: hasta 15% p/p de al menos un compuesto farmacéuticamente activo, en el que el al menos un compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de peróxido de benzoilo y fosfato de clindamicina; de aproximadamente 83% a aproximadamente 97,9% p/p de un agente espumante de rotura rápida que comprende: (a) agua, (b) un tensioactivo y (c) un agente ajustador del pH presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre 4 y 6,5; y de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetílico, hidrofluorocarbonos y una de sus mezclas, en la que la composición es una espuma sensible a la temperatura de rotura rápida después de su liberación del recipiente.

15 En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están presentes en un recipiente presurizado que comprende una mezcla homogénea: de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% p/p de una combinación de peróxido de benzoilo y fosfato de clindamicina; de aproximadamente 83% a aproximadamente 97,9% p/p de un agente espumante de rotura rápida que comprende: (a) agua, (b) un tensioactivo y (c) un agente ajustador del pH presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre 4 y 6,5; y de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% p/p de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetílico, hidrofluorocarbonos y una de sus mezclas. Cuando se libera la composición anterior, es decir, se administra, desde un recipiente presurizado, se forma una espuma sensible a la temperatura de rotura rápida.

20 La cantidad máxima de propulsor utilizada se determina con frecuencia por su miscibilidad con otros componentes en la composición para formar una mezcla, tal como una mezcla homogénea. El nivel mínimo de propulsor utilizado en la composición se determina con frecuencia por las características deseadas de la espuma, y su capacidad para evacuar sustancialmente el recipiente.

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

30 Los emolientes adecuados incluyen, aunque sin limitación, polioles. Los polioles preferidos incluyen propilenglicol y glicerol. La cantidad de emoliente utilizada en el agente espumante de rotura rápida varía de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% p/p, preferiblemente de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% p/p, y más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 7,5% p/p.

35 En una realización, el agente espumante de rotura rápida comprende un alcohol de C₁-C₆ y agua. En una realización preferida, el agente espumante de rotura rápida comprende un alcohol de C₁-C₆, un alcohol de C₁₄-C₂₂, agua y un tensioactivo. En una realización alternativa, el agente espumante de rotura rápida no contiene un alcohol de C₁-C₆.

40 Además, el agente espumante de rotura rápida comprende un agente ajustador del pH. En una realización particular, el agente ajustador del pH es una base. Las bases ajustadoras del pH adecuadas incluyen bicarbonatos, carbonatos e hidróxidos, tales como hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo así como hidróxidos de metales de transición. Preferiblemente, el agente ajustador del pH es hidróxido de potasio. Alternativamente, el agente ajustador del pH puede ser también un ácido, una sal de ácido o sus mezclas. Además, el agente ajustador del pH puede ser también un tampón. Los tampones adecuados incluyen tampones de citrato/ácido cítrico, tampones de acetato/ácido acético, tampones de fosfato/ácido fosfórico, tampones de formiato/ácido fórmico, tampones de propionato/ácido propiónico, tampones de lactato/ácido láctico, tampones de carbonato/ácido carbónico, tampones de amonio/amoniaco y similares. El agente ajustador del pH está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente 6,5.

45 Preferiblemente, la composición de agente espumante de rotura rápida comprende un alcohol de C₁-C₆, más preferiblemente un alcohol de C₁-C₄, tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol y una mezcla de dos o más de ellos. Un alcohol de C₁-C₆ particularmente preferido es etanol o una mezcla de etanol con al menos otro alcohol. La cantidad de alcohol de C₁-C₆ usada en el agente espumante de rotura rápida varía de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% p/p, preferiblemente de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% p/p, y más preferiblemente de aproximadamente 58% a aproximadamente 60% p/p.

La cantidad de alcohol de C₁₄-C₂₂ en el agente espumante de rotura rápida varía de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% p/p, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5,0% p/p. En ciertos aspectos, el agente espumante de rotura rápida comprende preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 2,5% p/p del alcohol de C₁₄-C₂₂. Una cantidad especialmente preferida de alcohol de C₁₄-C₂₂ en el agente espumante de rotura rápida es de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2% p/p.

Un alcohol de C₁₄-C₂₂ preferido en el agente espumante de rotura rápida es un alcohol de C₁₆-C₂₀. En particular, se prefiere particularmente alcohol cetílico, alcohol estearílico o una de sus mezclas. Se prefiere especialmente una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico. La relación entre el alcohol cetílico y el alcohol estearílico puede variar de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 80:20, siendo la relación de aproximadamente 70:30 una relación de mezcla preferida.

En composiciones de la presente invención es útil una amplia variedad de tensioactivos que incluye, por ejemplo, tensioactivos iónicos etoxilados y no iónicos etoxilados. Tensioactivos adecuados para uso en composiciones de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, etoxilatos de ácidos grasos, etoxilatos de alcoholes grasos, polisorbatos, etoxilatos de ésteres de glicerol y copolímeros de bloques, tal como poloxámero. Ejemplos de estos incluyen polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, laureth-4, laureth-23, monolaurato de POE(15)-glicerol y similares. En una realización particularmente preferida, el tensioactivo es polisorbato 60, laureth-4, monolaurato de POE(15)-glicerol o sus mezclas. La cantidad de tensioactivo presente en el agente espumante de rotura rápida varía generalmente de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% p/p, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% p/p, más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 6% p/p, siendo las cantidades especialmente preferidas de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% p/p y siendo especialmente preferidas de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% p/p.

El agua, comprende generalmente la parte remanente del agente espumante de rotura rápida. La cantidad de agua presente en el agente espumante de rotura rápida varía entre aproximadamente 10% y aproximadamente 95% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 20% y aproximadamente 90% p/p, siendo especialmente preferida entre aproximadamente 30% y aproximadamente 40% p/p, o alternativamente entre aproximadamente 80% y aproximadamente 95% p/p.

Aunque se proporciona anteriormente una cantidad típica de cada componente del agente espumante de rotura rápida, debe apreciarse que una cantidad particular de cada componente del agente espumante de rotura rápida depende de las características deseadas de la espuma. Por tanto, el alcance de la presente invención no se limita a los valores proporcionados en la presente memoria.

En ciertos aspectos, la espuma sensible a la temperatura de rotura rápida se formula de tal manera que la temperatura de rotura de la espuma sea la temperatura de la piel o próxima a ella. La temperatura de rotura de la espuma se puede modular modificando la relación de los diversos componentes del agente espumante de rotura rápida, por ejemplo, la relación entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua. En una realización particular, la temperatura de rotura de la espuma se puede ajustar para que sea entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 36°C, tal como 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C y 36°C. Por ejemplo, una temperatura de rotura de la espuma particularmente preferida para la espuma de clindamicina es 35°C.

Preferiblemente, el recipiente presurizado es un envase de aluminio de una pieza en el que la superficie interior está revestida con un recubrimiento químicamente inerte. Un recubrimiento de la superficie interna preferido es la laca de poliamida-imida (PAM), suministrada por HOBA Lacke und Farben GmbH. Típicamente, el recipiente está equipado con una válvula vertical o invertida y un accionador de boca para espuma convencional.

Además, la presente invención proporciona diversos aspectos relacionados con dichas composiciones, que incluyen: métodos para modular una característica de la espuma; métodos para mejorar el periodo de validez de un compuesto farmacéuticamente activo o su sal farmacéuticamente aceptable o un de sus profármacos; métodos para el tratamiento percutáneo de diversas dolencias, infecciones y enfermedades; y métodos para evaluar las características de la espuma.

III. Formulación de antibiótico

La clindamicina es un antibiótico conocido también como 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirrolidincarboxamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octo-piranósido de metilo o 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-6-[[1-metil-4-propil-2-pirrolidinil]carbonil]amino]-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octo-piranósido de metilo. Se prefiere usar fosfato de clindamicina en las composiciones de la presente invención.

Los intervalos de concentración adecuados de la combinación de peróxido de benzoílo y fosfato de clindamicina incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50% p/p, preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% p/p, tal como hasta 15% p/p, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% p/p. Se prefiere especialmente alrededor de 1% p/p.

Los usos, propiedades y métodos de síntesis de clindamicina se exponen en la Patente de EE.UU. N° 3.969.516 de Stoughton, expedida el 13 de julio de 1976; la Patente de EE.UU. N° 3.475.407 de Bierkenmeyer, expedida en 1969;

la Patente de EE.UU. N° 3.487.068, expedida en 1969; las patentes de EE.UU. números 3.509.127 y 3.544.551, de Kagan and Magerlein, expedidas en 1970; la Patente de EE.UU. N° 3.513.155 de Birkenmeyer and Kagan, expedida en 1970; la Patente de EE.UU. N° 3.580.904, de Morozowich and Sinkula expedida en 1971 y la patente de EE.UU. N° 3.655.885, expedida en 1972; la Patente de EE.UU. N° 3.714.141, expedida en 1973; la Patente de EE.UU. N° 4.568.741, expedida en 1986; y la Patente de EE.UU. N° 4.710.565, expedida en 1984. Todas las patentes anteriores se incorporan en la presente memoria como referencia.

Conocimientos adicionales en la técnica concernientes a la clindamicina se encuentran, por ejemplo, en Magerlein, *et al.*, *Antimicro. Ag. Chemother.* 727 (1966); Birkenmeyer and Kagan, *J. Med. Chem.*, 13, 616 (1970); Oesterling, *J. Pharm Sci.* 59, 63 (1970); McGehee *et al.*, *Am. J. Med. Sci.* 256, 279 (1968); D. A. Leigh, *J. Antimicrob. Chemother.* 7 (Supplement A), 3 (1981); J E Gray *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21, 516 (1972) y L W Brown and W F Beyer en *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 10, K. Florey, editor (Academic Press, New York, 1981), pp. 75-91.

Será particularmente evidente para los expertos en la técnica que el desarrollo de una composición en espuma de clindamicina es especialmente sorprendente. En primer lugar, la clindamicina, tal como fosfato de clindamicina, es un agente farmacéutico soluble en agua. Con el fin de hacer que la composición en espuma sea una composición en espuma de rotura rápida, el punto de fusión de la composición necesita estar en los intervalos de temperatura ya establecidos (por ejemplo, a la temperatura de la piel o próxima a ella). En ciertos casos, el punto de fusión necesitaba ser ajustado y elevado, lo cual era difícil debido a la solubilidad en agua de la clindamicina y las altas concentraciones de clindamicina utilizadas. Estas dificultades se superaron en parte ajustando las relaciones entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua, tal como la relación entre etanol y agua.

Además, altas concentraciones de compuestos activos también pueden afectar a la estructura de la espuma y la calidad de la espuma, así como causar una cristalización no deseada. Los compuestos activos solubles en agua pueden, de hecho, eliminar el agua del sistema, cambiando virtualmente la relación entre el agua y el alcohol de C₁-C₆, y por tanto las características de la espuma, incluyendo el punto de fusión. Esto puede requerir la intervención para lograr una calidad de espuma aceptable. El alcohol de C₁-C₆ puede no ser un buen disolvente para los compuestos activos solubles en agua, permitiendo la cristalización a temperaturas más bajas. Aumentar simplemente el contenido de agua para evitar la cristalización alterará las características de la espuma y cambiará la solubilidad de los alcoholes grasos, posiblemente haciéndolos precipitar. La cristalización puede conducir a la pérdida de compuestos farmacéuticamente activos y/o al bloqueo de la válvula de aerosol.

La adición de un tampón se usa con frecuencia para mejorar la estabilidad de un compuesto activo y, en el caso de recipientes de aerosol, para reducir la corrosión del metal. En ciertos casos, el tampón puede hacer que la formulación sea menos estable en lugar de más estable. En estos casos, por ejemplo, para composiciones de fosfato de clindamicina, puede ser más eficaz un ajuste de pH en lugar de un tamponamiento completo. Esto se muestra en la Figura 3, donde los mayores niveles de tampón causan más degradación en lugar de menos degradación.

En ciertas realizaciones preferidas, una combinación de peróxido de benzoilo y fosfato de clindamicina es el agente activo y el agente espumante de rotura rápida comprende una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico, que están disueltos en una solución de agua/etanol. Preferiblemente, esta composición se envasa en un bote de aluminio revestido de poliamida-imida y se presuriza con una mezcla de propano/butano como propulsor. Bajo la presión de envasado, el propulsor hidrocarbonado se licúa y se hace miscible con la solución de agua/etanol. Esta solución licuada de hidrocarburo/agua/etanol permite aumentar la solubilidad de los alcoholes cetílico y estearílico en comparación con las soluciones de agua/etanol solas. A temperaturas superiores a 11°C, el contenido del bote a presión permanece como una solución homogénea transparente. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que la estructura de la espuma, es decir, las características, que se forma cuando la composición se libera del bote, es controlada por la solubilidad de los alcoholes grasos (por ejemplo, una mezcla de alcohol cetílico y estearílico) en la solución acuosa/etanólica. Durante la administración, el propulsor se expande y vaporiza, permitiendo que los alcoholes grasos (por ejemplo, una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico) formen una estructura de espuma estable. Por tanto, las relaciones y la elección de estos componentes (por ejemplo, agua:etanol:alcohol cetílico:alcohol estearílico) afectan a las características físicas de la espuma.

Preferiblemente, los niveles de agua, etanol y propulsor se seleccionan para proporcionar la mínima solubilidad de los alcoholes grasos en el bote. En ciertos aspectos, los autores de la presente invención han descubierto que un cambio en la relación agua:etanol altera las características de la espuma. Por ejemplo, un aumento en la relación agua:etanol conduce a una disminución de la solubilidad de los alcoholes grasos y a una posterior solidificación de la estructura de la espuma. Por el contrario, una disminución de la relación agua:etanol conduce a un aumento de la solubilidad de los alcoholes grasos y da como resultado la formación de una espuma más fluida.

Se utiliza polisorbato como tensioactivo preferido, siendo polisorbato 60 un tensioactivo especialmente preferido. Sin estar vinculado a ninguna teoría, además de su papel en la formación de espuma, se cree que el polisorbato 60 mejora la solubilidad del alcohol cetílico y/o el alcohol estearílico.

La composición para administración tópica de fosfato de clindamicina se consigue típicamente disolviendo en primer lugar los componentes en agua o etanol. Debido a su solubilidad limitada en agua, el alcohol cetílico y el alcohol

estearílico se disuelven en la fase etanólica. El polisorbato 60 y el propilenglicol (es decir, un emoliente que también puede actuar como un humectante) son solubles tanto en etanol como en agua, pero por conveniencia se disuelven en la fase etanólica. El fosfato de clindamicina y el hidróxido de potasio (es decir, un agente ajustador del pH) se disuelven en agua. A continuación se añaden las fases acuosa y etanólica en la relación apropiada a los botes individuales durante la operación de llenado. Se montan las válvulas en los botes y se engarzan en su lugar. A continuación, se inyecta una cantidad dosificada de propulsor a través de la válvula para completar la formulación. Otro medio de llenado de los botes implica un llenado de una sola fase líquida, en el que la composición se mantiene caliente para asegurar la homogeneidad, seguido por engarzado e inyección del propulsor. Todavía otro medio implica formular toda la composición, incluyendo el propulsor, a granel, bajo presión, y luego inyectar la formulación en el bote de aerosol engarzado.

En la presente memoria se describe una composición de fosfato de clindamicina para administración tópica, excluyendo la cantidad de propulsor, como se muestra en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1. Una composición de fosfato de clindamicina para administración tópica.

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

La cantidad de fosfato de clindamicina se basa en su pureza (típicamente, 800 mg/g calculada como clindamicina) y se ajusta para proporcionar 1,00% calculada como clindamicina en la composición final, como se muestra en la Tabla 1. De este modo, la cantidad exacta de fosfato de clindamicina puede variar dependiendo de su pureza.

En un aspecto preferido, la cantidad de propulsor añadida a la composición de fosfato de clindamicina para administración tópica es aproximadamente 2,8 g de propulsor de propano/butano por cada aproximadamente 50 g de la mezcla anterior. Además de su función como propulsor y para crear la microestructura de la espuma al administrarla, el hidrocarburo o sus mezclas ayuda a disolver el alcohol cetílico y el alcohol estearílico en el sistema acuoso/etanólico para producir un sistema transparente de una fase (es decir, homogéneo) en el recipiente. Típicamente, el intervalo de concentración del propulsor es de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% p/p con relación a la cantidad total de composición, preferiblemente de aproximadamente 3% a aproximadamente 6% p/p, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 4,6% a aproximadamente 5,4% p/p.

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

La Tabla 2 siguiente resume algunas de las funciones de cada componente en las composiciones de fosfato de clindamicina descritas en la presente memoria.

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

Componente	Finalidad
Fosfato de clindamicina	Ingrediente activo; antimicrobiano tópico
Alcohol cetílico, NF	Mantiene las características de la espuma
Alcohol estearílico, NF	Mantiene las características de la espuma
Polisorbato 60, NF	Potencia la solubilidad del alcohol cetílico y el alcohol estearílico y potencia la formación de espuma.
Alcohol deshidratado (etanol), USP	Disolvente para el ingrediente activo y para el alcohol cetílico y el alcohol estearílico
Agua purificada, USP	Disolvente, hidratante
Propilenglicol, USP	Humectante
Hidróxido de potasio, USP	Controla el pH
Propulsor de propano/butano (4,92 kg/cm ² manométricos)	Disuelve el alcohol cetílico y el alcohol estearílico en el sistema acuoso/etanólico para producir un sistema transparente de una sola fase, propulsa el producto desde el bote y crea la microestructura de la espuma después de su administración

5 Típicamente, el recipiente presurizado está equipado con un tubo de inmersión; por tanto, la composición se administra sujetando el bote en posición vertical y presionando el botón de accionamiento. La espuma administrada es termolábil, es decir, una espuma sensible a la temperatura de rotura rápida. Preferiblemente, la estructura de la espuma se colapsa, es decir, la temperatura de rotura de la espuma es, aproximadamente, la temperatura de la piel, preferiblemente entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 36°C, siendo especialmente preferida una temperatura de rotura de la espuma de aproximadamente 35°C. Esto permite la administración de una espuma relativamente rígida a la temperatura ambiente y la posterior rotura de la estructura de la espuma al ponerse en contacto con la piel. Por tanto, la espuma sensible a la temperatura de rotura rápida de fosfato de clindamicina (es decir, espuma de fosfato de clindamicina) de la presente invención se puede aplicar directamente a zonas fácilmente accesibles.

15 Para zonas menos accesibles, la espuma de fosfato de clindamicina se extiende generalmente sobre una superficie conveniente antes de la aplicación tópica. La naturaleza termolábil de la espuma de fosfato de clindamicina requiere la distribución de la composición sobre un platillo, la tapa del bote u otra superficie fría de modo que se mantenga la integridad de la estructura de la espuma. La espuma de fosfato de clindamicina se puede aplicar entonces con la mano o un aplicador.

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

25 La calidad de la espuma de fosfato de clindamicina también se ve afectada por la temperatura ambiente. Por ejemplo, los recipientes conservados a temperaturas más altas (es decir, entre 28°C y 34°C) expulsan una espuma de fosfato de clindamicina más blanda que la expulsada a temperaturas más bajas (es decir, por debajo de 25°C). Una descripción general de la calidad de la espuma de fosfato de clindamicina en función de la temperatura del recipiente se muestra en la Tabla 3 siguiente.

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

Temperatura	Descripción de la calidad de la espuma
Temperaturas ambientes inferiores a 25°C	Cremosa, seca, forma bien mantenida. La espuma tiene burbujas muy finas. Una cucharada pequeña tomada de la espuma crea un agujero con bordes bien definidos. La espuma no se desliza cuando se inclina la superficie.
31°C	Suave, ligeramente fluente. La espuma tiene burbujas finas. Una cucharada pequeña tomada de la espuma crea un agujero con los bordes redondeados, más suaves. La espuma no se desliza cuando se inclina la superficie.
34°C	Muy suave, moderadamente fluente. La espuma tiene burbujas visiblemente mayores. Una cucharada pequeña tomada de la espuma crea un agujero que fluye lentamente. La espuma se desliza lentamente cuando se inclina la superficie.
37°C	Deslizante, débil, fluente. Espuma compuesta de burbujas relativamente grandes. La recogida con una cuchara tiende a interrumpir las burbujas rompiendo la estructura de la espuma. La espuma se desliza fácilmente cuando se inclina la superficie.

5 Como se muestra en la Tabla 3, una temperatura preferida de administración de espuma de fosfato de clindamicina está entre aproximadamente 23°C y aproximadamente 27°C, tal como 25°C o inferior. Sin embargo, los efectos de la temperatura sobre la formación de espuma son reversibles. Por tanto, el enfriamiento de un recipiente calentado que expulsa una espuma de fosfato de clindamicina blanda por debajo de 25°C proporcionará una espuma seca y cremosa aceptable.

10 El propulsor preferido para uso en las composiciones de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención comprende una mezcla de propano y butano. Un propulsor particularmente preferido comprende una mezcla de propano, n-butano e isobuteno. Se prefiere especialmente una composición propulsora que comprenda aproximadamente 55% de propano, aproximadamente 30% de n-butano y aproximadamente 15% de isobuteno.

15 Sin estar vinculado a ninguna teoría en particular, se cree que al expulsar la composición del recipiente, el propulsor en la solución se evapora o vaporiza y crea las burbujas de la estructura de la espuma. Parte de este propulsor vaporizado se libera rápidamente y se dispersa a la atmósfera mientras el resto queda atrapado dentro de la estructura de la espuma.

IV. Modificación de las características de la espuma

20 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para modular una característica de la espuma de una composición en espuma sensible a la temperatura de rotura rápida cambiando la relación entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua en el agente espumante de rotura rápida. De esta manera, se pueden modificar una variedad de características de la espuma, incluyendo, aunque sin limitación, transparencia, densidad, viscosidad, tamaño de burbujas de la espuma, velocidad de expansión de la espuma, caudal de la espuma y/o temperatura de rotura de la espuma.

25 En una realización, la relación entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua varía de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1,8:1, preferiblemente de aproximadamente 1,55:1 a aproximadamente 1,75:1, y más preferiblemente de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 1,7:1. En otra realización, la relación entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua es menor que aproximadamente 1:7. Incluso en otra realización, la relación entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua varía de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:16, y preferiblemente es aproximadamente 1:7 o aproximadamente 1:16.

30 En una realización adicional, la relación entre el alcohol de C₁-C₆ y el agua en el agente espumante de rotura rápida se modifica para conseguir una temperatura de rotura de la espuma deseada. La Tabla 4 siguiente muestra el efecto de la relación entre el etanol y el agua sobre el punto de fusión (es decir, la temperatura de rotura de la espuma) de espuma de fosfato de clindamicina. Como se muestra en la Tabla 4, se consigue una temperatura de rotura de la espuma de 35°C ajustando la relación entre el etanol y el agua a 1,60:1. Esta formulación se usó para determinar la calidad termolábil como se muestra en la Figura 1.

35

Tabla 4. Temperatura de rotura de la espuma frente a la relación entre etanol y agua

Relación etanol:agua	1,66:1	1,64:1	1,62:1	1,60:1	1,58:1
Punto de fusión (°C)	32	33	34	35	36

V. Utilidad

5 Las composiciones de espuma de fosfato de clindamicina de la presente invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos o enfermedades mediados por bacterias por aplicación tópica, por ejemplo, en el tratamiento del acné vulgar y la vaginosis bacteriana. Análogamente, en lugar de clindamicina se pueden usar otros agentes antibacterianos o sus profármacos correspondientes para tratar otros trastornos o enfermedades mediados por bacterias. Agentes antibacterianos adicionales adecuados incluyen, aunque sin limitación, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos. Además, se pueden usar
10 agentes antifúngicos, tales como ketoconazol, para tratar infecciones fúngicas, tales como pie de atleta y similares.

Objetos, ventajas y nuevos aspectos adicionales de esta invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de los siguientes ejemplos, que no se pretende que sean limitativos.

VI. Ejemplos

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

15 Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra el efecto del pH sobre la estabilidad del fosfato de clindamicina usando una solución de tampón de citrato y un recipiente revestido con una resina epoxi-fenólica.

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

25 Como se muestra en la Figura 3, los mayores niveles de tampón (por ejemplo, 0,5%, 0,3%) dan como resultado una mayor cantidad de degradación de fosfato de clindamicina que los menores niveles de tampón (por ejemplo, 0,1%, 0,0%). Además, el fosfato de clindamicina es más estable a un nivel de pH inferior.

Ejemplo 2

30 Este ejemplo ilustra el efecto del pH sobre la estabilidad del fosfato de clindamicina usando diferentes materiales de revestimiento interior del recipiente. Generalmente, se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto como se indica a continuación.

Se analizaron niveles bajos de tampón a un pH de 4,5 o 6,5, incluyendo pH 4,5 sin tampón, en botes con recubrimientos epoxi-fenólico, de poliamida-imida (PAM) o de Micoflex. Algunos de los botes revestidos con PAM se rasparon en su interior para comprobar la corrosión del aluminio descubierto. Los botes se conservaron a 4°C, 40°C y 50°C durante 4 semanas y después se examinaron. Los resultados se muestran en la Figura 4.

35 Como se muestra en la Figura 4, la presencia de una solución tampón no es necesaria para la estabilidad del fosfato de clindamicina. Además, el recipiente revestido con PAM proporcionó inesperadamente una alta estabilidad del fosfato de clindamicina. Además, los recipientes raspados intencionadamente en su interior dieron como resultado una fuga eventual del contenido del bote. Por tanto, la integridad del revestimiento del recipiente es importante para mantener la estabilidad del fosfato de clindamicina.

40 En general, se observó una degradación relativamente intensa del fosfato de clindamicina a 50°C, y se observó una degradación moderada del fosfato de clindamicina a 40°C. Sin embargo, puesto que el fosfato de clindamicina es inestable a 50°C (datos no mostrados), no se pueden realizar ensayos a esta temperatura para predecir su estabilidad a temperatura ambiente. Como era de esperar, en general, la degradación del fosfato de clindamicina es más rápida a las temperaturas más altas.

45

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra el efecto del pH sobre la estabilidad del fosfato de clindamicina usando hidróxido de potasio como agente ajustador del pH. Generalmente se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto como se indica a continuación.

- 5 Se analizaron dos niveles de pH de la composición en espuma de fosfato de clindamicina: un pH "natural" no ajustado de 4,5; y un pH ajustado de 5,5 utilizando hidróxido de potasio. Los botes de ensayo se revistieron con revestimientos de PAM o Micoflex. También se analizaron los botes revestidos con PAM que fueron raspadas en su interior. Las muestras se conservaron a 4°C, 25°C, 40°C y 50°C durante un máximo de 12 meses.

- 10 Este ensayo condujo a la selección de la formulación mostrada en la Tabla 1 anterior, con un pH diana de 5,0 (pH de la base formulada a 40°C). Este pH se ajusta con hidróxido de potasio. Se confirmó PAM como revestimiento preferido del recipiente para composiciones en espuma de fosfato de clindamicina.

Ensayos adicionales revelaron que se necesitaron aproximadamente 0,11% de una solución de hidróxido de potasio al 10%, como se muestra en la Tabla 1, para conseguir un pH de aproximadamente 5.

Ejemplo 4

- 15 Este ejemplo muestra la estabilidad del fosfato de clindamicina en diversas condiciones.

En cada punto de momento/temperatura para los experimentos de estabilidad anteriores (es decir, Ejemplos 1, 2 y 3), se midieron también los siguientes parámetros: pérdida de peso, velocidad de pulverización, presión, pH (pH de la base desgasificada a 40°C), potencia (concentración de fosfato de clindamicina por HPLC), aspecto en el momento de la administración y fusión, e interacciones del revestimiento del bote y la válvula.

- 20 En el transcurso del estudio se observaron cambios insignificantes en la velocidad de pulverización, la presión o el aspecto durante la administración y fusión, entre las temperaturas a lo largo del tiempo. Interacciones del revestimiento del bote solamente se observaron en los primeros estudios con revestimientos epoxi-fenólicos; no se observaron interacciones de la válvula.

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

- 30 Ambas formulaciones, pH 4,5 (pH natural) y pH 5,5 (pH ajustado), mostraron una ligera pérdida de peso a 4°C y 25°C, pero aumentaron los índices de pérdida de peso a medida que aumentaba la temperatura. Después de tres meses de conservación, se registraron pérdidas de aproximadamente 0,10 g, 0,25 g, y 0,45 g a 25°C, 40°C y 50°C, respectivamente.

Ejemplo 5

- 35 Este ejemplo ilustra la estabilidad del fosfato de clindamicina en las composiciones en espuma de fosfato de clindamicina de la presente descripción.

- 40 Las composiciones en espuma de fosfato de clindamicina similares a las mostradas en la Tabla 1 anterior se conservaron a 25°C y 40°C. Cada composición en espuma se analizó cada mes para determinar su aspecto (por ejemplo, las características de la espuma tal como el color), pH y la cantidad relativa de fosfato de clindamicina, que se analizó usando HPLC. Los resultados del ensayo de estabilidad a diversos intervalos de tiempo, es decir, a 0-9 meses, se muestran en la Tabla 5.

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

Recipiente: bote de aluminio de 35 x 125 mm

Cierre: tubo de inmersión en el bote de aluminio de 2,54 cm

Métodos		Aspecto	pH aparente	Interacción del producto con el envase	Clindamicina total (% p/p)	Clindamicina (% p/p)	Sustancias relacionadas (% del área máxima)
Conservación	Meses	Especificaciones					
		Véase A	Informe	Véase B	0,90-1,10	≤0,10	Informe
25°C/HR 50%	0	Pasa	5,0	Pasa	0,97	0,004	1,23
	1	Pasa	5,0	Pasa	1,03	0,004	0,89
	2	Pasa	5,3	Pasa	1,02	0,006	1,26
	3	Pasa	5,0	Pasa	1,01	0,008	0,45
	6	Pasa	4,9	Pasa	1,00	0,009	1,37
	9	Pasa	5,4	Pasa	1,01	0,013	0,54
40°C/HR 75%	0	Pasa	5,0	Pasa	0,97	0,004	1,23
	1	Pasa	5,0	Pasa	1,02	0,013	1,06
	2	Pasa	5,3	Pasa	1,04	0,025	0,79
	3	Pasa	4,9	Pasa	1,01	0,032	0,37
	6	Pasa	4,8	Pasa	0,99	0,062	1,92
	9	Pasa	5,2	Pasa	0,99	0,097	0,76

5 A = En cada descarga se produce una espuma blanca. A 40°C, el producto es una solución transparente de incolora a amarilla pálida sin materia extraña visible.

B = Sin prueba visible de interacción del producto con el bote, revestimiento o válvula

Ejemplo 6

10 Este ejemplo ilustra un ensayo clínico para evaluar la eficacia de la espuma de fosfato de clindamicina de la presente descripción.

15 El ensayo clínico se realizó en múltiples centros. Se seleccionó un total de 125 sujetos varones y hembras, de 12 años o mayor, con acné vulgar de leve a moderado para un ensayo doble ciego aleatorio. Cada sujeto recibió uno de los tres tratamientos: espuma de fosfato de clindamicina al 1%, espuma de vehículo (es decir, placebo) o gel tópico de fosfato de clindamicina al 1%. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una relación de 2:1:2 (espuma de fosfato de clindamicina:placebo:gel de fosfato de clindamicina).

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento. Los sujetos y las enfermeras/coordinadores conocían la forma del medicamento en estudio asignada (espuma o gel). La asignación al grupo de tratamiento con espuma (activa o placebo) era desconocida para sujetos, enfermeras/coordinadores e investigadores. Los investigadores/designados (es decir, la persona que ha sido entrenada y asignada para realizar evaluaciones de

eficacia) desconocían la forma de la medicación en estudio asignada (espuma o gel) y a los sujetos se les instruyó para no comentar esta información con el investigador/designado.

La duración del estudio fue de 12 semanas con visitas al inicio (semana 0, día 1), semana 3, semana 6, semana 9 y semana 12. Todos los tratamientos se administraron una vez al día (mañana o tarde) durante 12 semanas. Aproximadamente cincuenta sujetos fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con espuma de fosfato de clindamicina, aproximadamente veinticinco sujetos fueron asignados aleatoriamente al placebo y aproximadamente cincuenta sujetos fueron asignados aleatoriamente al gel de fosfato de clindamicina. A los sujetos se aplicó una cantidad suficiente de medicamento en estudio para cubrir toda la cara. Si el sujeto tenía acné en el cuello, parte superior del pecho y/o parte superior de la espalda, se le permitió aplicar el medicamento en estudio también a esas zonas. Sin embargo, en la evaluación de la eficacia no se incluyeron las zonas de cuello, parte superior del pecho y parte superior de la espalda.

La eficacia del medicamento en estudio se evaluó basándose en los recuentos de las lesiones (totales, inflamatorias y no inflamatorias) y la valoración global estática del investigador (escala de 5 puntos) al inicio y a las 3, 6, 9 y 12 semanas. La semana 12, un investigador realizó una evaluación global estática adicional utilizando una escala de 6 puntos. Además, al inicio y a las 3, 6, 9 y 12 semanas se realizó una valoración global del sujeto. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 6 siguiente e ilustran que la espuma de la invención tiene una eficacia superior.

Tabla 6. Resultados del estudio de eficacia.

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

Como muestran los resultados del estudio de eficacia, la composición en espuma de fosfato de clindamicina de la presente descripción es significativamente más eficaz que la composición en gel de clindamicina que está actualmente disponible.

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra un segundo ensayo clínico con más sujetos para evaluar la eficacia de la espuma de fosfato de clindamicina de la presente descripción.

Se realizó un estudio de 12 semanas, multicéntrico (18 sitios), aleatorizado, doble ciego, doble simulación, con vehículo controlado, de 1026 sujetos varones y hembras, de 12 años o mayores, con acné vulgar de leve a moderado. Los sujetos presentaban una valoración global estática del investigador (ISGA, por la expresión en inglés *Investigator's Static Global Assessment*) de 2 o mayor (véase la Tabla 7), 17-40 lesiones inflamatorias faciales (pápulas más pústulas) incluidas las lesiones nasales y 20-150 lesiones faciales no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) excluidas las lesiones nasales.

Los sujetos tenían buena salud general. Se excluyeron de la participación los que tenían cualquier lesión nódulo-quistística activa o antecedentes de enteritis regional o enfermedad inflamatoria intestinal. También fueron excluidos de la participación los sujetos si habían utilizado los siguientes tratamientos para su acné: antibiótico sistémico o terapia con esteroides las 4 semanas anteriores; retinoides sistémicos los 3 meses previos; o medicamentos anti-acné tópicos o antibióticos tópicos las 4 semanas anteriores. También fueron excluidos los sujetos si su uso de estrógenos o andrógenos había cambiado en las 12 semanas o menos, o si tenían la intención de usar cualquiera de los siguientes tipos de productos o procedimientos simultáneamente: peróxido de benzoílo, ácido salicílico, retinol, α -o β -hidroxiácidos, agentes bloqueadores neuromusculares, cabinas de bronceado, baños solares, procedimientos faciales (por ejemplo, exfoliaciones químicas o con láser) o medicamentos conocidos por exacerbar el acné.

Los sujetos se enrolaron y aleatorizaron para recibir uno de cuatro tratamientos en una relación 3:3:1:1: (1) espuma de fosfato de clindamicina al 1%; (2) gel de fosfato de clindamicina al 1%; (3) espuma de vehículo; o (4) gel de vehículo. La duración del estudio fue de 12 semanas con visitas al inicio y a las 3, 6, 9 y 12 semanas. Todos los tratamientos se administraron una vez al día (es decir, por la mañana o por la noche) durante 12 semanas.

La eficacia de cada tratamiento se evaluó realizando recuentos de las lesiones de acné (totales, inflamatorias y no inflamatorias), una evaluación global estática del investigador del acné vulgar facial y una evaluación global del sujeto en cada visita. La seguridad se evaluó a partir de signos vitales, evaluaciones clínicas en el laboratorio y episodios adversos documentados. Además, en todas las visitas se realizaron evaluaciones de la gravedad de los signos (por ejemplo, descamación, sequedad, eritema, oleosidad) y los síntomas (por ejemplo, ardor, picazón) del acné vulgar. La escala utilizada para la evaluación global estática del investigador del acné vulgar facial se muestra en la Tabla 7 siguiente. Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 8 (evaluación global estática del investigador), Tabla 9 (porcentaje de reducción en los recuentos de las lesiones inflamatorias), Tabla 10 (porcentaje de reducción en los recuentos de las lesiones no inflamatorias) y Tabla 11 (porcentaje de reducción en los recuentos de las lesiones totales) siguientes.

Tabla 7. Escala de la evaluación global estática del investigador de acné vulgar facial:

Puntuación	Definición
Grado 0	Piel clara, normal , sin evidencia de acné vulgar
Grado 1	Piel casi clara; presentes raras lesiones no inflamatorias, con raras pápulas no inflamadas (las pápulas deben estar resueltas y pueden estar hiper-pigmentadas, aunque no rosadas-rojas) que no requieren más tratamiento en opinión del investigador.
Grado 2	Están presentes algunas lesiones no inflamatorias, con pocas lesiones inflamatorias (sólo pápulas/pústulas, sin lesiones nódulo-quisticas)
Grado 3	Predominan las lesiones no inflamatorias, con evidentes múltiples lesiones inflamatorias; varios a muchos comedones y pápulas/pústulas, y puede haber o no 1 pequeña lesión nódulo-quistica
Grado 4	Las lesiones inflamatorias son más evidentes; muchos comedones y pápulas/pústulas, y puede haber o no algunas lesiones nódulo-quisticas
Grado 5	Predominan las lesiones altamente inflamatorias; número variable de comedones, muchas pápulas/pústulas y lesiones nódulo-quisticas

Tabla 8. Evaluación global estática del investigador: sujetos con éxito a la semana 12.

	Espuma de clindamicina	Clindagel™		Gel de vehiculo
Número de sujetos	386	385	127	128
Éxito	120 (31%)	105 (27%)	23 (18%)	26 (20%)
Límite de confianza ¹		-2,60%, 10,23%		
Valor p ²			0,0025	
Nota: El éxito se define como la proporción de sujetos que tienen una puntuación en la evaluación global estática del investigador de 0 o 1, la semana 12 (o al final del tratamiento).				
¹ Intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en la tasa de éxito entre la espuma de clindamicina y Clindagel™				
² El valor de p se obtiene por el ensayo de Cochran-Mantel-Haenszel ($\alpha = 0,05$) estratificado por sitios y se compara la espuma de clindamicina con la espuma de vehículo.				

Tabla 9. Porcentaje de reducción en los recuentos de lesiones inflamatorias desde el inicio hasta la semana 12.

	Espuma de clindamicina	Clindagel™	Espuma de vehículo	Gel de vehículo
Número de sujetos	386	385	127	128
Porcentaje de reducción desde el inicio				
n	385	384	127	128
Valor medio (estándar)	49,0 (37,1)	45,0 (37,6)	34,7 (37,5)	36,6 (40,5)
Mediana	57,9	50,0	40,5	45,9
Min, máx	(-93, 100)	(-135, 100)	(-112, 100)	(-111, 96)
Límite de confianza ¹		-0,97%, 9,17%		
Valor de p ²		0,1096 0,0478	0,0001 <0,0001	
¹ Intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en el porcentaje de reducción medio entre la espuma de clindamicina y Clindagel™. Interacción tratamiento-por sitio: p = 0,7291.				
² Los valores de p se obtienen por un modelo ANOVA paramétrico (arriba) y un modelo de rango transformado (abajo)				

Tabla 10. Porcentaje de reducción en los recuentos de lesiones no inflamatorias desde el inicio hasta la semana 12.

	Espuma de clindamicina	Clindagel™	Espuma de vehículo	Gel de vehículo
Número de sujetos	386	385	127	128
Porcentaje de reducción desde el inicio				
n	386	384	127	128
Valor medio (estándar)	38,3 (31,7)	30,2 (38,8)	27,1 (38,4)	20,8 (45,8)
Mediana	41,3	33,3	31,0	26,3
Min, máx	(-82, 100)	(-183, 100)	(-192, 90)	(-200, 100)
Límite de confianza ¹		3,25%, 13,03%		
Valor de p ²		0,0013 0,0037	0,0018 0,0038	
¹ Intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en el porcentaje de reducción medio entre la espuma de clindamicina y Clindagel™. Interacción tratamiento-por sitio: p = 0,6922.				
² Los valores de p se obtienen por un modelo ANOVA paramétrico (arriba) y un modelo de rango transformado (abajo) ($\alpha = 0,05$) con términos para el tratamiento y el sitio y comparan la espuma de clindamicina con Clindagel™ y la espuma de vehículo, respectivamente.				

Tabla 11. Porcentaje de reducción en los recuentos de lesiones totales desde el inicio hasta la semana 12.

	Espuma de clindamicina	Clindagel™	Espuma de vehículo	Gel de vehículo
Número de sujetos	386	385	127	128
Porcentaje de reducción desde el inicio				
n	385	384	127	128
Valor medio (estándar)	42,8 (27,5)	35,7 (31,6)	30,5 (29,6)	27,6 (34,4)
Mediana	45,7	39,9	33,7	34,0
Min, máx	(-43, 100)	(-93, 100)	(-87, 85)	(-77, 91)
Límite de confianza ¹		3,03%, 11,20%		
Valor de p ²		0,0007 0,0014	<0,0001 <0,0001	
¹ Intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en el porcentaje de reducción medio entre la espuma de clindamicina y Clindagel™. Interacción tratamiento-por sitio: p=0,6782.				
² Los valores de p se obtienen por un modelo ANOVA paramétrico (arriba) y un modelo de rango transformado (abajo) ($\alpha = 0,05$) con términos para el tratamiento y el sitio y comparan la espuma de clindamicina con Clindagel™ y la espuma de vehículo, respectivamente.				

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

Como muestran los resultados del estudio de la eficacia (véase las Tablas 8-11), la composición en espuma de fosfato de clindamicina de la presente descripción es estadísticamente superior en eficacia clínica al gel de fosfato de clindamicina al 1% basándose en el porcentaje medio de reducción para los recuentos de las tres lesiones (totales, inflamatorias y no inflamatoria) y es estadísticamente superior a la espuma de vehículo basándose en el porcentaje medio de reducción para los recuentos de las tres lesiones (totales, inflamatorias y no inflamatorias) y un éxito del tratamiento basándose en la evaluación global estática del investigador al final del tratamiento.

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

Ejemplo 8

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

Métodos: Se comparó el perfil de absorción farmacocinética de una formulación en espuma de fosfato de clindamicina al 1% (espuma de clindamicina) con el de una formulación en gel de fosfato de clindamicina al 1% (gel

de clindamicina). Este estudio fue un estudio en un solo centro, aleatorizado, abierto, de sujetos varones y hembras, de 12 años o mayores, con acné vulgar leve a moderado. Para cada tratamiento, se administró espuma de clindamicina o gel de clindamicina una vez al día por la mañana durante 5 días. A los sujetos se les aplicaron 4 gramos del medicamento en estudio a la cara, cuello, parte superior del pecho y parte superior de la espalda en cada aplicación de tratamiento. La evaluación de la absorción se produjo el quinto día de tratamiento e incluyó la determinación de clindamicina en plasma y orina recogidos durante un período de 12 horas después de la aplicación de la última dosis. Las muestras de plasma se obtuvieron antes de la dosis (es decir, antes del inicio del tratamiento con el fármaco en estudio), el día 1 del tratamiento y el día 5 antes de 30 minutos de la aplicación del tratamiento y 1, 2, 4, 8 y 12 horas después de la aplicación del tratamiento. Se recogió orina durante 12 horas el día 5 para determinar la excreción de clindamicina. La tolerancia al tratamiento se evaluó por experiencias adversas documentadas.

Demografía: Se enrolaron veinticuatro sujetos y se aleatorizaron para recibir uno de los dos tratamientos (22 sujetos eran caucásicos, 1 era negro y 1 era hispano). La edad media de los sujetos era de 19 años (intervalo: 13-46 años), la altura media era de 1,70 metros (66,9 pulgadas) (intervalo: 1,57-1,80 metros (62-71 pulgadas)) y el peso medio era de 66,27 kilogramos (146,1 libras) (51,25-83,91 kilogramos (113-185 libras)).

Resultados farmacocinéticos: Las concentraciones de clindamicina fueron detectables en 11 de los 12 sujetos después de la administración de espuma de clindamicina y en los 12 sujetos después de la administración de gel de clindamicina. En total, los valores medios de C_{max} y $AUC_{(0-12)}$ fueron menores para la espuma de clindamicina en comparación con el gel de clindamicina, y con un C_{max} medio menor del 25% y una $AUC_{(0-12)}$ menor del 9%; los valores medios de T_{max} fueron similares entre los 2 tratamientos (véase las Tabla 12 y la Figura 6). La fracción de dosis de clindamicina excretada en la orina fue marginal después de ambos tratamientos, 0,24% después de la aplicación de espuma de clindamicina en comparación con 0,30% después de la aplicación de gel de clindamicina.

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos para la clindamicina (concentración de clindamicina en plasma)

Parámetros farmacocinéticos	Espuma de clindamicina		Gel de clindamicina	
	Media aritmética	Desviación típica	Media aritmética	Desviación típica
C_{max} (ng/mL)	1,562	0,813	2,075	1,239
T_{max} (h)	6,18	2,08	6,66	2,46
$AUC_{(0-12)}$ (ng-h/mL)	13,69	6,248	15,12	10,26

Seguridad: Se documentaron pocos episodios adversos durante el estudio, documentando sólo 4 de 24 sujetos un total de cuatro episodios adversos entre el momento en que los sujetos iniciaron el tratamiento del estudio y la terminación del estudio. Dos sujetos asignados al tratamiento con espuma de clindamicina presentaron un episodio adverso cada uno (es decir, sequedad en el sitio de aplicación y cefalea NOS) y dos sujetos asignados al gel de clindamicina presentaron un episodio adverso cada uno (es decir, ampollas y mareos). La mayoría de los episodios adversos fueron de gravedad leve y se consideraron no relacionados con el tratamiento del fármaco en estudio; sólo el informe de sequedad en el sitio de aplicación estaba probablemente relacionado con el tratamiento con el fármaco en estudio. No se produjeron muertes, experiencias adversas graves, episodios de diarrea u otras experiencias adversas significativas documentadas y ningún sujeto interrumpió el estudio antes de completar todas las extracciones de sangre el día 5 (terminación del estudio).

Conclusiones: El grado de absorción de clindamicina después de la administración de espuma de clindamicina fue menor, pero comparable a la administración de gel de clindamicina siguiente. Los valores de C_{max} medio y $AUC_{(0-12)}$ media en plasma el día 5 fueron 25% y 9% menores, respectivamente, después del tratamiento con espuma de clindamicina en comparación con el tratamiento con gel de clindamicina. La cantidad de clindamicina excretada en la orina durante las 12 primeras horas después de la dosis fue un 21% menor para el grupo de tratamiento con espuma de clindamicina. La espuma de clindamicina administrada tópicamente durante 5 días consecutivos en dosis de 4 gramos pareció ser segura y bien tolerada por los sujetos.

Ejemplo 9

Este ejemplo muestra un estudio comparativo sobre la penetración en la piel de varias formulaciones de fosfato de clindamicina *in vitro* usando un sistema modelo de piel humana.

45

Sumario

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

Métodos: Se analizaron las formulaciones (espuma, gel y solución) para determinar la absorción percutánea de clindamicina en secciones de piel de tres donantes de piel diferentes. Las secciones de piel se dosificaron durante 24 horas, durante las cuales se recogió la solución receptora dérmica cada 4 horas y se reservó para análisis subsiguiente. Al final del período de dosificación, se lavó la superficie de la piel y se dividió la piel en epidermis y dermis. El lavado de la superficie de la piel, la epidermis, la dermis y las muestras del fluido receptor se analizaron después para determinar la clindamicina usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas (CL/EM).

Resultados: Al final del período de dosificación de 24 horas, la formulación en solución contenía la mayor cantidad de clindamicina en el fluido receptor, seguido por la formulación en espuma y finalmente la formulación en gel (véase la Tabla 13, siguiente). Como se muestra en la Tabla 13, no hubo diferencia significativa ($p > 0,1$) en la cantidad acumulada de clindamicina en el fluido receptor de las formulaciones en espuma y en solución 24 horas después de la dosificación. En ese momento, tanto las formulaciones en espuma como en solución suministraban más clindamicina al fluido receptor que la formulación en gel ($p < 0,1$). Se encontraron cantidades similares de clindamicina en la epidermis de todas las formulaciones. Sin embargo, la formulación en gel dio como resultado una mayor cantidad de clindamicina en la dermis que las formulaciones en espuma y en solución. Tanto las formulaciones en espuma como en solución dieron como resultado cantidades similares de clindamicina en la dermis.

Tabla 13. Clindamicina en el fluido receptor y en la piel a las 24 horas después de la dosificación (valor medio \pm error estándar)

Formulación	Espuma	Gel	Solución
Distribución	(n = 3x3)	(n = 3x3)	(n = 3x3)
En el receptor	0,16% \pm 0,02%	0,05% \pm 0,04%	0,39% \pm 0,16%
En la dermis	3,08% \pm 0,71%	5,45% \pm 1,33%	3,33% \pm 0,83%
En la epidermis	5,35% \pm 0,69%	5,48% \pm 1,25%	5,78% \pm 1,54%

Los perfiles de flujo de las tres formulaciones tenían formas muy similares, con la tasa máxima alcanzada ya en el primer momento (es decir, entre 0 a 4 horas después de la aplicación) y disminuyendo constantemente después. La mayor tasa máxima se produjo a partir de la formulación en solución, seguida por la formulación en espuma y finalmente por la formulación en gel.

Conclusión: La formulación en espuma suministró clindamicina con un perfil similar al de la formulación en solución, que produjo la mayor administración de clindamicina en el estudio de permeación cutánea *in vitro* actual. La cantidad de clindamicina en la epidermis, dermis y el fluido receptor fue muy similar y no mostró diferencias significativas entre las formulaciones en espuma y en solución.

Ejemplo 10

Introducción

La formulación en espuma de clindamicina al 1% descrita en la presente memoria es adecuada como tratamiento tópico para el acné. En contraste con los productos actualmente disponibles en el mercado, la formulación en espuma proporciona una administración del fármaco elegante, rápida y sin manchar, dejando muy poco residuo sobre la piel. El presente estudio investigó y comparó la administración, el perfil de permeación cutánea y la distribución en la piel de clindamicina a partir de formulaciones en espuma, en gel y en solución.

El modelo de penetración *in vitro* en la piel humana ha demostrado ser una valiosa herramienta para el estudio de la absorción percutánea y la determinación de la farmacocinética de los fármacos aplicados tópicamente. Este método tiene un precedente histórico para predecir con precisión *in vivo* la cinética de absorción percutánea. El modelo utiliza piel humana extirpada montada en cámaras o celdas de difusión especialmente diseñadas que permiten que

la piel sea mantenida a una temperatura y humedad que se igualan a las condiciones típicas *in vivo*. Se aplica una dosis finita (por ejemplo, 4-6 mg/cm²) de la formulación a la superficie externa de la piel y se mide la absorción del fármaco monitorizando su velocidad de aparición en la solución receptora que baña la superficie interna de la piel. El contenido de la piel se puede determinar por extracción y análisis del fármaco de diferentes capas de piel. Por lo tanto, usando este modelo se pueden determinar con precisión los datos que definen la absorción total, la velocidad de absorción y la distribución del fármaco en la piel y sobre su superficie.

Desviaciones

Una celda (1G) no pasó el ensayo de integridad de la piel y por tanto se usó como un control no tratado. Ninguna de las otras celdas se excluyó de los resultados.

10 Artículos de ensayo

Los patrones analíticos se obtuvieron de Sigma Chemicals y United States Pharmacopeia (USP).

Las formulaciones analizadas fueron las siguientes:

1. Espuma: espuma de fosfato de clindamicina al 1% de la presente descripción; Lote del fabricante nº SEAX-C
- 15 2. Gel: gel tópico de Clindagel™ al 1% (gel tópico de fosfato de clindamicina equivalente a 1% de clindamicina; Galderma Laboratories, L.P. Fort Worth, TX); Lote del fabricante nº RFDA.
3. Solución: solución de Cleocin T® al 1% (solución tópica de fosfato de clindamicina, USP; equivalente al 1% (10 mg/mL) de clindamicina; Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI); Lote del fabricante nº 89FTK.

Métodos y procedimientos

20 **Metodología:** La absorción percutánea se midió utilizando la técnica de dosis finita en piel *in vitro*. En este estudio se utilizó piel de abdomen humano sin signos evidentes de enfermedad cutánea, obtenida por cirugía cosmética. Las muestras de piel se dermatomizaron hasta aproximadamente 0,25 mm, se sellaron en un recipiente impermeable al agua y se conservaron a ~ -80°C hasta el día del experimento. Antes de su uso, las muestras de piel se descongelaron exponiendo el recipiente a la temperatura ambiente.

25 La piel de un solo donante se cortó en múltiples secciones más pequeñas, pero permaneciendo lo suficientemente grande como para presentar una zona de exposición de 0,64 cm² de las celdas de difusión en línea (PermeGear Inc. Bethlehem, PA). La cámara dérmica se llenó hasta su capacidad con una solución receptora de solución salina isotónica tamponada con fosfato (PBS) diluida 10 veces, pH 7,4 ± 0,2, y la cámara epidérmica se dejó abierta al medio ambiente del laboratorio. Las celdas se colocaron entonces en un soporte calentador de celdas en el que la temperatura de la cámara dérmica se mantuvo a 37°C ± 0,2°C.

30 Para asegurar la integridad de cada sección de piel, se determinó su permeabilidad al agua tritiada antes de la aplicación de la formulación de ensayo (Franz et al., *Abst. J. Invest. Derm.* 94: 525 (1990)). Después de un breve periodo de equilibrio (0,5-1 hora), se aplicaron capas de 100 µL de ³H₂O (Moravek, CA, sp Act. ~ 5 µCi/mL) a través de la parte superior de la piel usando una pipeta de modo que se cubriera toda la superficie expuesta. Después de 5 minutos, se retiró la capa acuosa de ³H₂O. A los 30 minutos, se recogió la solución receptora y se analizó el contenido radiactivo por recuento de centelleo líquido. Se consideraron aceptables muestras de piel en las que la penetración de ³H₂O era inferior al 1,75% de la dosis aplicada.

40 **Dosificación y muestreo:** La formulación en espuma se introdujo primero en forma de espuma en un vial de 20 mL y se calentó a 37°C en un baño de agua para licuar completamente la espuma. Todas las formulaciones se aplicaron luego a las secciones de piel usando una pipeta de desplazamiento positivo ajustada para que suministrara 5 µL. Cada formulación de ensayo se aplicó a tres secciones repetidas de la misma piel de donante a una dosis diana de 5 µL/0,64 cm². La dosis se extendió por toda la superficie con la punta de la pipeta. Las secciones de piel se dosificaron durante 24 horas, durante las cuales se recogió la solución del receptor dérmico cada 4 horas y se reservó para análisis. Se utilizó una cámara de repuesto con piel no tratada para analizar cualquier sustancia interferente durante el ensayo analítico.

45 Al final del periodo de dosificación de 24 horas, después de la última recogida de muestras de la solución receptora, se lavó la superficie de la piel aplicando 50 µL de acetonitrilo, se limpió con papel de seda previamente cortado dos veces consecutivas y se retiró dos veces consecutivamente con una cinta transparente. Los papeles de seda y la cinta se colocaron en un vial. La piel se colocó en un bloque de calor a 50°C durante 1,5 minutos, luego se arrancó cuidadosamente la epidermis de la piel y se colocó en un vial, mientras que el resto de la piel (dermis) se colocó en otro vial. A cada uno de estos tres viales se añadieron 5 mL de acetonitrilo para extraer el fármaco de las muestras.

50 **Preparación de muestras:** La clindamicina se extrajo de las soluciones receptoras haciendo circular 3,0 mL de las muestras (con adición de 200 µL de un patrón interno: hidrocloreuro de lincomicina) a través de una extracción en fase sólida (cartuchos C18 SPE) y eluyendo la clindamicina con 0,5 mL de metanol. Después de agitar con vórtice, se colocaron 100 µL de solución en viales de HPLC que contenían 900 µL de agua purificada en un sistema Milli-Q y

se mezclaron bien antes del análisis. A partir de las muestras a base de acetonitrilo, se mezclaron 100 µL de solución con 100 µL de solución de patrón interno en tubos de ensayo. Después de la adición de 800 µL de agua Milli-Q, los tubos se centrifugaron y el líquido sobrenadante se transfirió a viales de HPLC para su análisis.

5 **Métodos analíticos:** La cuantificación de clindamicina se realizó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento combinada con espectrometría de masas (CL/EM/EM) en un sistema CL/EM/EM de Micromass. La fase móvil consistente en acetonitrilo, metanol, agua y ácido fórmico (33%:33%:33%:0,1%) se bombeó a través de una columna Keystone Aquasil C18 (1,0 x 30 mm, 3 µ) a temperatura ambiente a un caudal de 0,05 mL/min (duración de funcionamiento de 5 minutos). Se inyectaron cuarenta microlitros de muestra. Los picos de elución se monitorizaron a MZ de 425 > 126 Da. Las áreas de los picos se cuantificaron para determinar la concentración usando un patrón externo de hidrocloreuro de clindamicina correlacionado con un patrón interno de hidrocloreuro de lincomicina.

10 **Detalles del estudio fundamental:** Este estudio fue diseñado para evaluar los efectos de diferentes formulaciones sobre la absorción percutánea de clindamicina. Tres muestras de donantes de piel, cada una cortada en 9-10 secciones repetidas, se prepararon y montaron en cámaras. Las muestras de la solución receptora se recogieron a intervalos de tiempo de 4 horas, hasta 24 horas después de su aplicación. La solución receptora utilizada durante todo el proceso fue PBS (es decir, solución tampón de fosfato 1 mM, pH 7,4 a 25°C, BioChemika). Se analizaron extractos del lavado de la superficie, de la epidermis y de la dermis para obtener el equilibrio de masas del fármaco aplicado. Se compararon y evaluaron los datos de las diferentes formulaciones para determinar las diferencias estadísticas utilizando una prueba t de Student para comparaciones múltiples.

Resultados

20 Tabla 14. Resultados del ensayo de integridad de la piel.

ID del donante	Sexo	Resultados del ensayo de integridad*	
2003.001	Hembra	0,05 ± 0,02	Pasa**
2003.002	Hembra	0,04 ± 0,05	Pasa
2003.003	Hembra	0,03 ± 0,02	Pasa

* Los resultados se expresan en % de ³H₂O aplicada ± desviación típica;
 Aceptación: < 1,75%. Todas las muestras de piel se obtuvieron de cirugías abdominoplásticas. La edad del donante es desconocida
 ** Excluyendo 1 celda que no paso el ensayo

25 **Contenido y distribución del fármaco:** Los resultados de la absorción percutánea media de clindamicina en las formulaciones analizadas se resumen gráficamente en la Figura 7 como la cantidad penetrada acumulativa (es decir, la absorción total media) en 24 horas y en la Figura 8 como el perfil de flujo durante un periodo de 24 horas. Los datos numéricos se presentan en la Tabla 15 siguiente. La Figura 9 muestra la distribución de clindamicina en diferentes capas de piel.

Tabla 15. Distribución de clindamicina sobre la superficie de la piel, en las capas de piel y en el fluido receptor a las 24 horas de la dosificación (media ± error estándar).

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

En la Figura 7, la cantidad acumulada de clindamicina que penetró a través de la piel durante 24 horas aumentó bruscamente para todas las formulaciones ya en el primer momento, alcanzando gradualmente una meseta a las 24 horas. La formulación en solución administró la mayor cantidad de clindamicina, seguida por la formulación en espuma y finalmente la formulación en gel. Tanto las formulaciones en solución como en espuma proporcionaron significativamente más clindamicina al fluido receptor que la formulación en gel ($p < 0,06$ y $p < 0,05$, respectivamente) hasta las 24 horas. No hubo diferencias significativas ($p > 0,1$) en la cantidad acumulada de clindamicina en el fluido receptor de las formulaciones en espuma y en solución hasta las 24 horas.

Esto se puede observar además por el perfil de flujo. Las gráficas de flujo de la Figura 8 muestran que la tasa máxima de liberación se alcanzó en el primer punto de tiempo establecido (0 a 4 horas después de su aplicación) para todas las formulaciones, y disminuyó de forma constante después. Los perfiles de flujo de las tres formulaciones tenían formas muy similares. La tasa máxima más alta se obtuvo de la formulación en solución, seguida de la formulación en espuma y, finalmente, de la formulación en gel.

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

La cantidad recuperada del lavado fue muy baja, debido a la alta afinidad de la clindamicina con el material adhesivo en la cinta, que se filtró durante la preparación de la muestra. En la Tabla 15 también se presenta el equilibrio de masas de los experimentos.

Conclusiones

Los datos de este estudio demostraron que:

1. El vehículo en espuma facilita un mayor nivel de liberación de clindamicina a través de la piel que la formulación en gel, pero un menor nivel que la formulación en solución;
2. El caudal máximo se logró poco después de la aplicación de todas las formulaciones, siendo el orden de magnitud de mayor a menor: solución > espuma > gel; y
3. La distribución en la piel a las 24 horas mostró una cantidad igual de clindamicina en la epidermis para todas las formulaciones y una cantidad ligeramente superior en la dermis para la formulación en gel en comparación con las formulaciones en espuma y en solución.

Por tanto, este estudio muestra que la formulación en espuma de fosfato de clindamicina de la presente descripción es superior a una formulación en gel de clindamicina en cuanto a una mejor liberación de clindamicina a través de la piel a un mayor caudal. Además, a diferencia de una formulación en solución de clindamicina, la formulación en espuma de fosfato de clindamicina de la presente descripción no se elimina fácilmente del sitio de aplicación, proporcionando la administración de una cantidad más controlada de clindamicina.

Ejemplo 11

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

ESPUMA NO ALCOHÓLICA DE CLINDAMICINA/TRETINOÍNA			
ÍTEM	INGREDIENTES	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	86,90	82,545
2	Propilenglicol	7,50	7,13
3	EDTA disódico	0,10	0,10
4	Fosfato de clindamicina	1,255	1,191
5	Laureth-4	2,00	1,90
6	Monolaurato de POE (15)-glicerilo	2,00	1,90
7	Hidroxitolueno butilado	0,02	0,02

ESPUMA NO ALCOHÓLICA DE CLINDAMICINA/TRETINOÍNA			
ÍTEM	INGREDIENTES	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
8	Ácido retinoico (tretinoína)	0,025	0,024
9	Metilparabeno	0,20	0,19
10	Base de aerosol (ítems 1-9)	100,00	95,00
11	Propulsor hidrocarbonado	nada	5,00
	Total	100,00	100,00

- 5 Los ítems 1-4 se añaden escalonadamente al recipiente de mezcla A. Los ítems 5-9 se añaden escalonadamente al recipiente de mezcla B. Cada fase se calienta a aproximadamente 60°C. Mientras se agita, la fase B se añade a la fase A, se mezcla hasta uniformidad y se enfría hasta 30°C. A continuación, se añade la base de aerosol (ítem 10) a un bote de aerosol y se le fija una válvula. Se añade un propulsor (ítem 11) al envase de aerosol (es decir, un bote de aerosol con una válvula que contiene la base de aerosol). El envase de aerosol se coloca en un baño de agua a 55°C durante 1-2 minutos, después se agita bien y se enfría hasta la temperatura ambiente. El envase de aerosol se agita inmediatamente antes de administración.

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

- 10 Los ítems 1-5 se añaden escalonadamente al recipiente de mezcla A. Los ítems 6-10 se añaden escalonadamente al recipiente de mezcla B. Mientras se agita, la fase B se añade a la fase A y se mezclan hasta uniformidad. La base de aerosol (ítem 11) se añade a un bote de aerosol y se le fija una válvula. Se añade un propulsor (ítem 12) al envase

de aerosol (es decir, un bote de aerosol con una válvula que contiene una base de aerosol). El envase de aerosol se coloca en un baño de agua a 55°C durante 1-2 minutos, después se agita bien y se enfría hasta la temperatura ambiente. El envase de aerosol se agita inmediatamente antes de administración.

Ejemplo 12

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

ESPUMA NO ALCOHÓLICA DE CLINDAMICINA/PERÓXIDO DE BENZOILO			
ÍTEM	INGREDIENTES	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	86,39	82,07
2	EDTA disódico	0,50	0,47
3	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
4	Laureth-4	4,00	3,80
5	Metilparabeno	0,20	0,19
6	Peróxido de benzoilo (75%)	6,66	6,33
7	Goma de xantano	1,00	0,95
8	Base de aerosol (ítems 1-7)	100,00	95,00
9	Propulsor hidrocarbonado	nada	5,00
	Total	100,00	100,00

ESPUMA ALCOHÓLICA DE CLINDAMICINA/PERÓXIDO DE BENZOILO			
ÍTEM	INGREDIENTES	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	76,38	72,56
2	Etanol	10,00	9,50
3	EDTA disódico	0,50	0,48
4	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
5	Laureth-4	4,00	3,80
6	Metilparabeno	0,20	0,19
7	Peróxido de benzoilo (75%)	6,67	6,33
8	Goma de xantano	1,00	0,95
9	Base de aerosol (ítems 1-7)	100,00	95,00
10	Propulsor hidrocarbonado	nada	5,00
	Total	100,00	100,00

ES 2 637 956 T3

ESPUMA NO ALCOHÓLICA DE CLINDAMICINA/PERÓXIDO DE BENZOILO			
ÍTEM	INGREDIENTES	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	79,72	75,73
2	EDTA disódico	0,50	0,48
3	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
4	Laureth-4	4,00	3,80
5	Metilparabeno	0,20	0,19
6	Peróxido de benzoilo (75%)	13,33	12,66
7	Goma de xantano	1,00	0,95
8	Base de aerosol (ítems 1-7)	100,00	95,00
9	Propulsor hidrocarbonado	nada	5,00
	Total	100,00	100,00

ESPUMA ALCOHÓLICA DE CLINDAMICINA/PERÓXIDO DE BENZOILO			
ÍTEM	INGREDIENTES	% p/p (sin propulsor)	% p/p (con propulsor)
1	Agua purificada	69,72	66,23
2	Etanol	10,00	9,50
3	EDTA disódico	0,50	0,48
4	Fosfato de clindamicina	1,25	1,19
5	Laureth-4	4,00	3,80
6	Metilparabeno	0,20	0,19
7	Peróxido de benzoilo (75%)	13,33	12,66
8	Goma de xantano	1,00	0,95
9	Base de aerosol (ítems 1-7)	100,00	95,00
10	Propulsor hidrocarbonado	nada	5,00
	Total	100,00	100,00

Ejemplo 13

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

5 Se usaron dos recipientes de mezclamiento para la combinación y fabricación. Se utilizó un depósito de acero inoxidable para preparar una solución de fase etanólica que contenía los excipientes (alcohol cetílico, alcohol estearílico, polisorbato 60 y propilenglicol). Se utilizó un segundo depósito de acero inoxidable para preparar una solución acuosa del agente activo e hidróxido de potasio. En primer lugar se introdujeron agua y etanol en sus depósitos respectivos, se pesaron y se añadieron entonces los componentes. Las soluciones se mezclaron hasta que cada componente se había disuelto antes de añadir el siguiente. Ambas fases se transfirieron luego a recipientes de llenado. La fase acuosa se filtró por un filtro de 0,2 micrómetros antes de transferirla al recipiente de llenado. Cada recipiente de llenado se conectó a un filtro de 10 micrómetros antes del pistón de llenado en la tubería de llenado y el suministro se controló por medio de una bomba de diafragma de desplazamiento positivo. En cada bote se introdujo independientemente una parte alícuota de cada fase de la solución y posteriormente el bote se engarzó y selló al vacío. A continuación se inyectó una cantidad dosificada de propulsor a través de la válvula para completar la formulación. A continuación se analizó la fuga de cada bote antes de la colocación final de la tapa, el etiquetado con chorro de tinta y el envasado secundario.

20 Como se ha indicado anteriormente, se utilizaron preparaciones separadas de una solución etanólica y una solución acuosa para la preparación de la composición en espuma de fosfato de clindamicina. El etanol se utiliza para la disolución rápida y completa del alcohol cetílico y el alcohol estearílico, que tienen baja solubilidad en agua. El polisorbato 60 y el propilenglicol son líquidos que son miscibles en etanol y agua. El compuesto activo es un sólido seco y se disuelve fácilmente en agua. La solución de hidróxido de potasio se añade para ajustar el pH.

25 La descripción anterior de la invención se ha presentado con fines de ilustración y descripción. Lo anterior no pretende limitar la invención a la forma o formas descritas en la presente memoria. Aunque la descripción de la invención ha incluido la descripción de una o más realizaciones y de ciertas variaciones y modificaciones, otras variaciones y modificaciones están dentro del alcance de la invención, por ejemplo, como pueden abarcar la habilidad y el conocimiento de los expertos en la técnica, después de comprender la presente descripción. Se pretende obtener derechos que incluyan realizaciones alternativas en la medida permitida, incluyendo estructuras, funciones, intervalos o etapas alternas, intercambiables y/o equivalentes a las reivindicadas, independientemente de si dichas estructuras, funciones, intervalos o etapas alternas, intercambiables y/o equivalentes, están descritos en la presente memoria, y sin pretender dedicar públicamente ningún sujeto patentable.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición para administración tópica en un recipiente presurizado, comprendiendo dicha composición:
- 5 hasta 15% p/p de al menos un compuesto farmacéuticamente activo, en el que el al menos un compuesto farmacéuticamente activo comprende una combinación de peróxido de benzoilo y fosfato de clindamicina;
- de 83% a 97,9% de un agente espumante de rotura rápida que comprende: (a) agua, (b) un tensioactivo y (c) un agente ajustador del pH presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre 4 y 6,5; y
- de 2% a 7% de un propulsor de aerosol seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetílico, hidrofluorocarbonos y una de sus mezclas,
- 10 en donde dicha composición es una espuma de rotura rápida después de su liberación de dicho recipiente.
2. La composición para administración tópica de la reivindicación 1, en donde dicho tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de bloques, etoxilatos de ácidos grasos, etoxilatos de alcoholes grasos, polisorbatos y etoxilatos de ésteres de glicerol.
3. La composición para administración tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el tensioactivo está presente en una cantidad de 0,1% a 10% p/p, preferiblemente de 0,1% a 6% p/p.
- 15 4. La composición para administración tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el contenido de agua es de 80% a 95% p/p.
5. La composición para administración tópica de la reivindicación 1, en donde el agente ajustador del pH es un tampón.
- 20 6. La composición para administración tópica de la reivindicación 5, en donde el tampón se selecciona del grupo que consiste en tampón de citrato/ácido cítrico, acetato/ácido acético, fosfato/ácido fosfórico, formiato/ácido fórmico, propionato/ácido propiónico, lactato/ácido láctico, carbonato/ácido carbónico y amonio/amoniaco.
7. Uso de una composición para administración tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la preparación de un medicamento para el tratamiento percutáneo del acné en un sujeto que lo necesite.

25

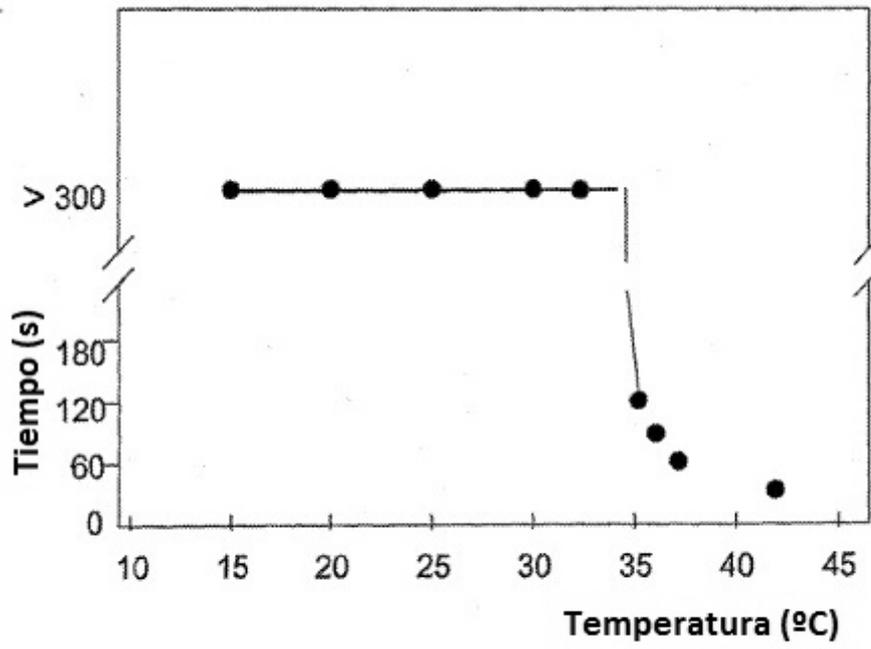


FIG. 1

ESCALA DE CALIDAD DE LA ESPUMA

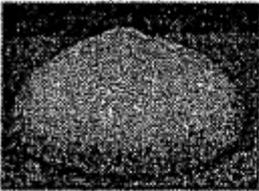
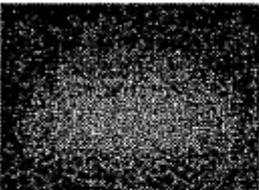
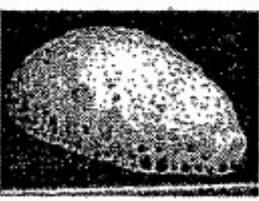
Clasific.		Descripción
0		<p>Completa, fina y estable (retiene la estructura o solo un colapso muy pequeño durante 30-60 segundos)</p>
1		<p>Mayoritariamente fina con un par de burbujas más gruesas en la superficie, luego estable, o fina luego ligeramente más gruesa con el tiempo</p>
2		<p>Ligeramente gruesa inicialmente, pero razonablemente estable o fina (posiblemente algunos ligeros hoyuelos) con un par de burbujas más grandes que aparecen en la superficie, o plana pero fina y razonablemente estable</p>
3		<p>Burbujas ligeramente gruesas que luego crecen más grandes en toda la masa, o muy gruesa pero estable, o fina (posiblemente con hoyuelos), luego muchas burbujas más grandes que aparecen en la superficie, o luego fina que colapsa rápidamente</p>
4		<p>Burbuja gruesa que crece rápidamente a más grande en toda la masa, o fina pero de superficie rugosa y que crece rápidamente a burbujas grandes en toda la masa. o fina con muchas burbujas grandes inmediatamente en la superficie</p>
5		<p>Produce burbujas grandes, o inmediatamente se rompen en burbujas grandes</p>

FIG. 2

Degradación del fosfato de clindamicina vs pH y nivel de tampón

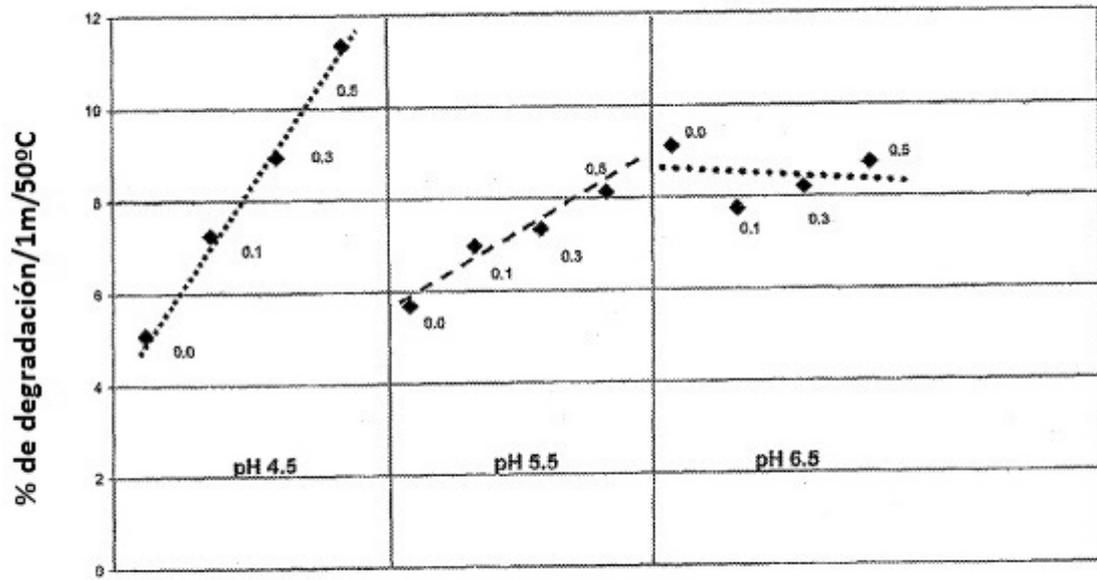


FIG. 3

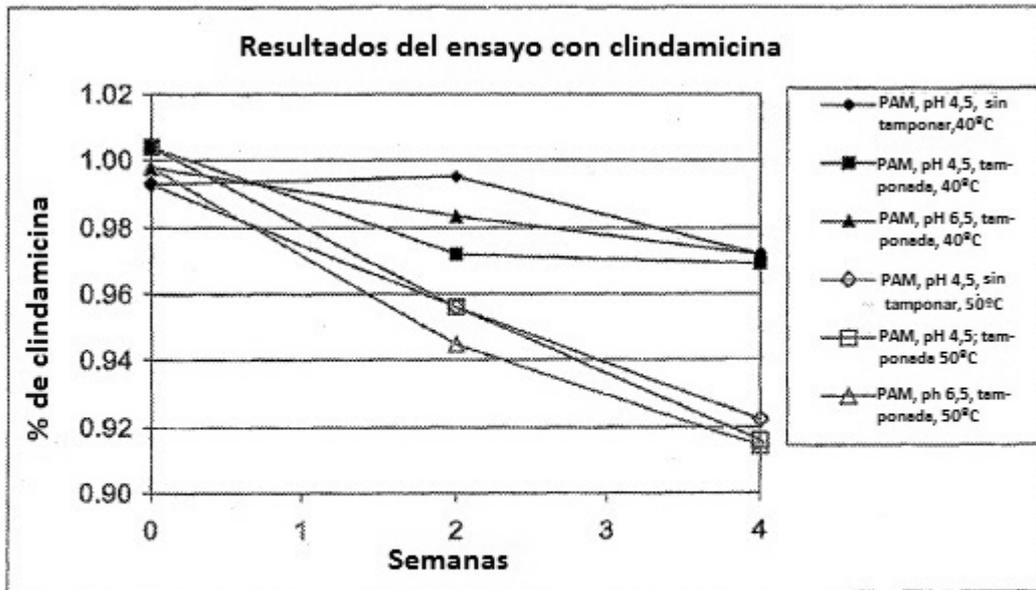


FIG. 4

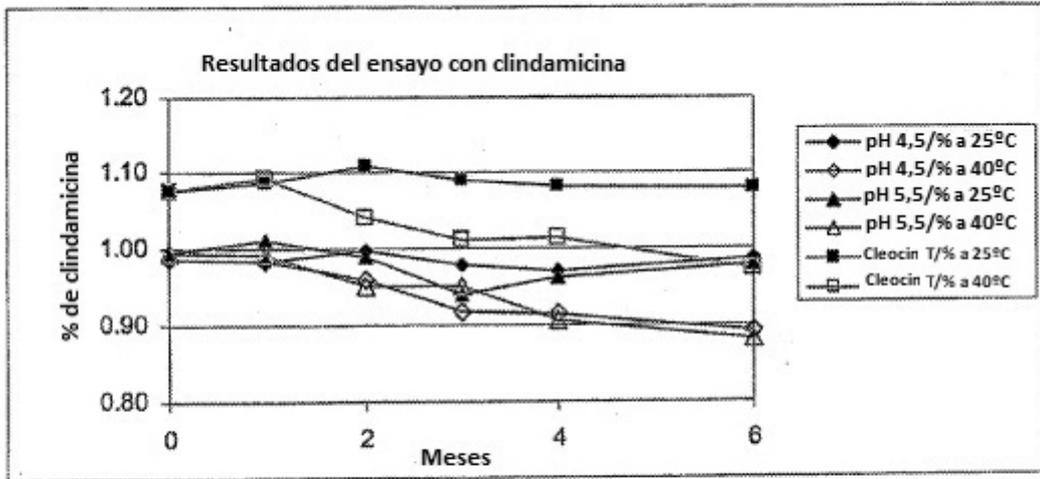


FIG. 5

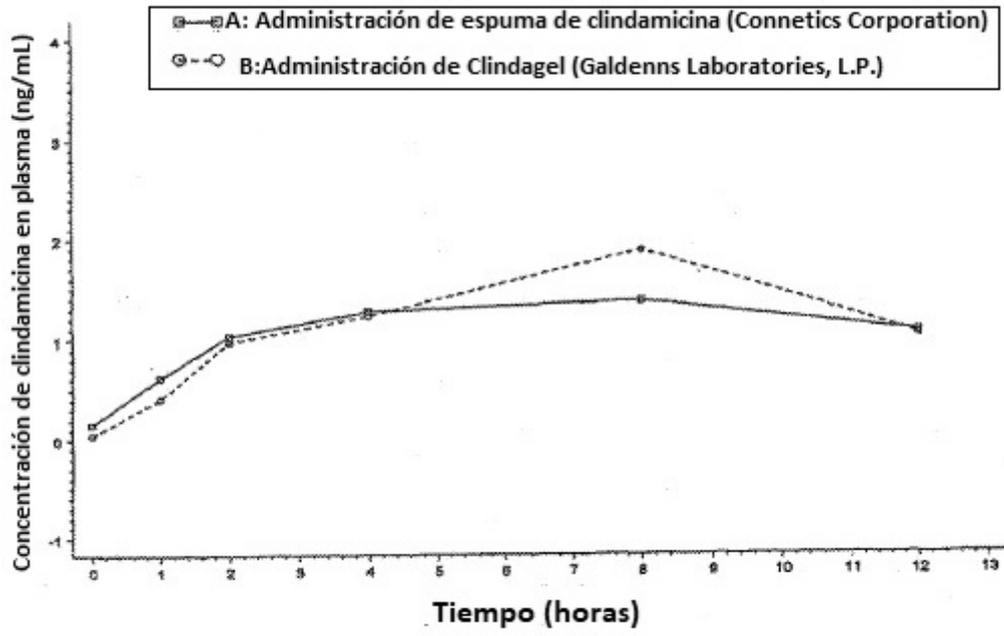


FIG. 6

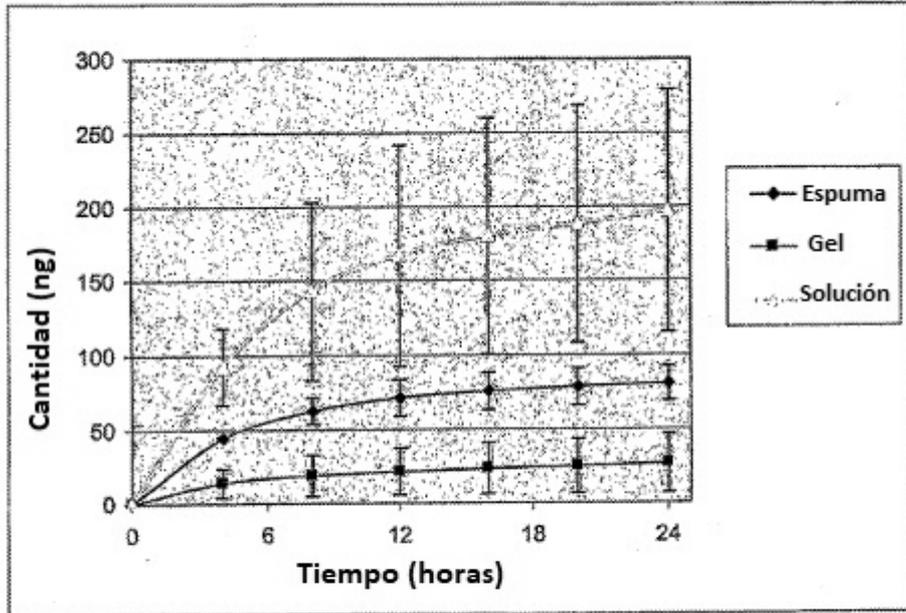


FIG. 7

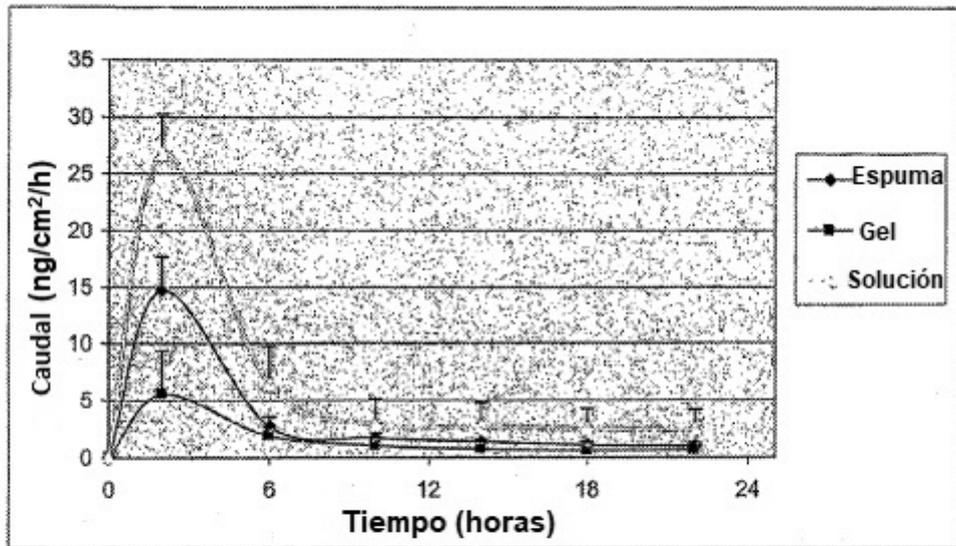


FIG. 8

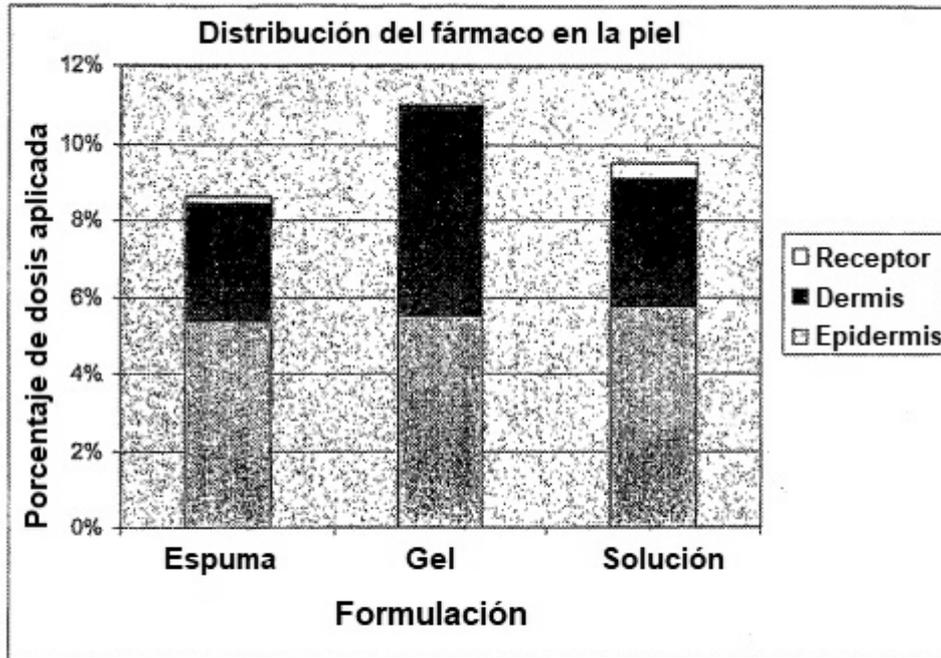


FIG. 9