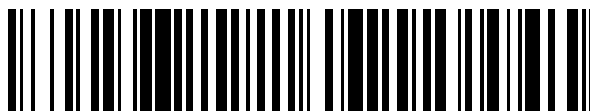


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 646**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01)
A61K 8/38 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/327 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/EP2015/056784**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144906**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15712387 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3122322**

54 Título: **Espuma química no enjuagada que contiene adapaleno y peróxido de benzoílo**

30 Prioridad:

28.03.2014 US 201461971649 P

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

04.03.2019

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**BUGE, JEAN-CHRISTOPHE y
NADAU-FOURCADE, KARINE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 702 646 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 química no enjuagada que contiene adapaleno y peróxido de benzoílo

La presente invención tiene por objeto un producto tópico no enjuagado en forma de una espuma para el tratamiento cosmético y/o farmacéutico de la piel, que comprende adapaleno y peróxido de benzoílo dispersado.

5 A pesar de todos los progresos logrados, el consumidor sigue buscando composiciones destinadas a una aplicación tópica más práctica y rápida. Las espumas permiten mitigar los problemas de tolerancia mediante un mejor control de la dosis, gracias a sus propiedades de extensión y su baja densidad.

10 Además, determinados compuestos utilizados en las composiciones destinadas a una aplicación tópica conocida pueden producir efectos secundarios que pueden limitar su utilización y por lo tanto su eficacia. Por ejemplo, determinados principios activos tienen el inconveniente fundamental de producir irritación, lo que puede implicar una tolerancia deficiente del producto. Esto puede crear por parte del paciente un comportamiento de inobservancia del tratamiento y de insatisfacción con respecto a dicho tratamiento.

Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar nuevas formas farmacéuticas que mitiguen los inconvenientes anteriormente mencionados en términos de tolerancia, eficacia y observancia.

15 En primer lugar, la eficacia del peróxido de benzoílo (también denominado en lo sucesivo como BPO) está relacionada con su descomposición cuando se pone en contacto con la piel. En efecto, son las propiedades oxidantes de los radicales libres producidos durante esta descomposición las que conducen al efecto deseado. Además, con el fin de mantener una eficacia óptima del peróxido de benzoílo, es importante prevenir su descomposición antes de la utilización, es decir, durante el almacenamiento.

20 Ahora bien, el peróxido de benzoílo es un compuesto químico inestable que dificulta su formulación en productos acabados. El BPO presenta además una reactividad cruzada con los otros ingredientes usualmente empleados en las formulaciones tópicas, lo que bien limita su utilización, bien hace necesario hallar otras formas farmacéuticas. A modo de ejemplo se puede mencionar la reactividad del BPO en presencia de agentes tensioactivos en las emulsiones, lo que limita la vida útil y las condiciones de almacenamiento de este tipo de productos.

25 Además, el BPO es particularmente conocido por ser difícilmente tolerado por los consumidores que siguen un tratamiento contra el acné. Esta tolerancia con respecto al BPO es muy variable en función de la fórmula que le sirve como vehículo. A menudo, el paciente también tiene la impresión de que aplicando una cantidad más grande del producto logrará una curación más rápida. Este comportamiento conduce a una irritación excesiva y a una interrupción del tratamiento.

30 Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de nuevas formas farmacéuticas, y en particular de tipo espumas o composiciones espumantes, que permitan un mejor control de la dosis y en las que el peróxido de benzoílo sea estable, bien tolerado, eficaz y agradable de aplicar.

35 La composición según la invención presenta la ventaja de estar en forma de una espuma generada de forma extemporánea y de ser muy bien tolerada. Después de su aplicación, la composición según la invención no se elimina por enjuague.

Una de las ventajas de la composición de la invención consiste en que es particularmente bien tolerada, a pesar de que no sea eliminada por enjuague, como muestran los ejemplos que ilustran uno de los métodos de evaluación de la tolerancia presentados más abajo.

40 Existen diferentes métodos de evaluación de la tolerancia de un producto farmacéutico o cosmético de uso cutáneo, entre los cuales se puede mencionar la prueba *in vivo* «*in used*» o «*human patch test*», pero también la prueba *in vitro* tal como la prueba de medición de la irritación en Epidermis Humana Reconstruida (*Reconstructed Human Epidermis* o RHE) descrita en el protocolo TG439 OCDE. Este último método está detallado en el ejemplo 3.

Actualmente existen espumas o composiciones espumantes en el mercado. Sin embargo, todas ellas presentan cierta cantidad de inconvenientes:

45 En efecto, existen 3 tipos de espuma o de composiciones espumantes:

- Aerosoles en los que la espuma se genera mediante un propelente, pero con el inconveniente de ser aerosoles que presentan los riesgos bien conocidos de los mismos (contaminación, riesgos respiratorios en particular).

50 - Cremas hinchadas en las que las burbujas de aire se introducen en el producto por medio de un procedimiento de fabricación particular. Este procedimiento presenta el inconveniente de tener que ser realizado a nivel industrial y requiere una gran inversión en cuanto al material de envase.

- Fórmulas espesantes poco ricas en agentes tensioactivos espumantes, pero envasadas en un envase provisto de un sistema mecánico generador de espuma (bomba con rejilla de tipo Pulvorex). Este tipo de formulación presenta el

inconveniente de no ser compatible con la utilización de principios activos en forma dispersada, y requiere la utilización de agentes tensioactivos espumantes que pueden producir irritación en productos no enjuagados.

5 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de desarrollar una composición cosmética o farmacéutica cuya forma farmacéutica sea diferente a las formas farmacéuticas conocidas con el fin de mitigar sus inconvenientes y permitir la utilización de adapaleno y BPO en forma dispersada en composiciones bien toleradas destinadas a una aplicación tópica en el ser humano, en particular no enjuagadas (es decir, que la composición no se elimina por enjuague después de su aplicación).

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención consiste en proponer una composición que responda a estas necesidades.

10 La solicitante ha desarrollado una nueva composición cosmética y/o farmacéutica destinada a una aplicación tópica no enjuagada, que se presenta en forma de una espuma que ventajosamente no contiene agente tensioactivo espumante. Por "agente tensioactivo espumante" se definen agentes tensioactivos que producen una espuma voluminosa, estable y untuosa cuando se mezclan con agua de acuerdo con las pruebas bien conocidas por los expertos en la materia.

15 Constituyen agentes tensioactivos espumantes: los agentes tensioactivos aniónicos, los agentes tensioactivos catiónicos, los agentes tensioactivos anfóteros y los agentes tensioactivos no iónicos de la familia de los alquilpoliglucósidos y de las glucamidas.

20 La forma farmacéutica según la invención presenta la ventaja de garantizar una buena estabilidad del adapaleno y del BPO. Además, esta formulación conduce ventajosamente a la obtención de una espuma suave, perfectamente tolerada y no irritante, que permite una mejor cobertura de la zona que ha de ser tratada y permite mitigar los problemas de tolerancia mediante un mejor control de la dosis gracias a las propiedades de extensión y la baja densidad de la espuma.

25 Por último, de forma ventajosa, esta forma farmacéutica no requiere para su aplicación la utilización de propelentes o de aerosoles. Por lo tanto, las espumas denominadas aerosol o espray están excluidas del campo de la invención. Del mismo modo, las espumas de la técnica anterior de tipo cremas hinchadas y/o fórmulas espumantes que requieren un sistema mecánico generador de espuma (de tipo Pulvorex) también están excluidas de la invención.

Por último, la presente invención tiene por objeto una composición de uso tópico utilizada como medicamento.

La presente invención se describirá más detalladamente a continuación en la descripción y en los ejemplos, y con referencia a la Figura 1 adjunta a la presente solicitud.

30 La Figura 1 muestra fotografías de una primera composición conforme a la invención obtenida mediante mezcla de las dos composiciones intermedias A5 y B7 descritas en los ejemplos, inmediatamente después de la mezcla de las mismas y luego una vez finalizada la reacción entre estas dos composiciones (volumen de espuma máximo).

La composición según la invención puede adoptar la forma de una espuma por el solo hecho de su composición, y se puede definir igualmente como una composición autoespumante para aplicación tópica.

35 Por lo tanto, la presente invención tiene por primer objeto una composición que contiene adapaleno y peróxido de benzoílo dispersados destinada a una aplicación tópica no enjuagada que se presenta en forma de una espuma, ventajosamente de consistencia semisólida, que ventajosamente no contiene agente tensioactivo espumante y que comprende un medio cosmética o farmacéuticamente compatible con una aplicación tópica no enjuagada en particular sobre la piel y el tegumento.

40 Por una "composición que se presenta en forma de una espuma" (también denominada en lo sucesivo como composición autoespumante) se entiende una composición de consistencia semisólida que tiene una forma aireada similar a una espuma.

La composición según la invención es una composición autoespumante tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

45 La composición autoespumante comprende al menos dos composiciones o fórmulas intermedias en proporciones variables, y en particular los siguientes ingredientes:

- al menos una composición o fórmula intermedia A que comprende un agente activador del agente generador de gas;

- al menos una composición o fórmula intermedia B que comprende el agente generador de gas;

50 - peróxido de benzoílo contenido al menos en una de dichas fórmulas intermedias A y B, y adapaleno en la otra fórmula intermedia, o alternativamente peróxido de benzoílo y adapaleno contenidos en la misma fórmula intermedia A o B.

Preferiblemente, el peróxido de benzoílo y el adapaleno están presentes en la misma fórmula intermedia A o B.

De acuerdo con la invención, la composición es autoespumante, es decir, que hace espuma mediante la simple mezcla de las composiciones intermedias A y B.

De acuerdo con la invención, cada composición (o fórmula) intermedia puede presentar una viscosidad (medida a 25 °C y a presión atmosférica) comprendida entre 1 cP y 500.000 cP, ventajosamente entre 500 cP y 350.000 cP, medida con un método clásico de tipo Brookfield RV dv II: Aguja 6 vel 2.

De acuerdo con la invención, el gas generado por el agente generador de gas puede ser cualquier gas fisiológicamente compatible que permita obtener una espuma, como por ejemplo el dióxido de carbono (CO₂) o el oxígeno (O₂).

De acuerdo con la invención, dado que la concentración de gas puede variar, también puede variar la cantidad de burbujas en la composición y por lo tanto producir una composición que puede ser de poco aireada a sumamente aireada.

De acuerdo con la invención, por "agente activador del agente generador de gas" se entiende un ingrediente que, mediante reacción química con el agente generador de gas, libera un gas. Preferentemente se trata de una reacción ácido/base.

Por lo tanto, según la invención, la composición autoespumante se puede presentar preferentemente en cualquier forma que se airee en una espuma muy expandida.

La composición según la invención está adaptada para una aplicación tópica y puede comprender además un medio fisiológicamente aceptable, es decir, un medio compatible con la piel y el tegumento. Se trata preferiblemente de un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

Además, la composición puede comprender cualquier agente activo que pueda presentar una actividad, eventualmente farmacéutica. Estos agentes activos se pueden seleccionar, entre otros, entre los agentes emolientes, los agentes hidratantes, los agentes antirradicales, los agentes antiinflamatorios, las vitaminas, los agentes despigmentantes, los agentes antiacné, los agentes antiséborreicos, los agentes antifúngicos, los agentes queratolíticos, los filtros solares, los agentes adelgazantes, los agentes de coloración de la piel.

De acuerdo con la invención, la composición autoespumante (es decir, lista para ser aplicada) puede tener un pH comprendido entre 2 y 8, preferentemente entre 3 y 7.

En la medida en que la o las composiciones (o fórmulas) intermedias han de ser guardadas en al menos 2 compartimentos por razones de estabilidad de los ingredientes, la presente invención se refiere bien a un recipiente único compartimentado (alojando cada compartimento una fórmula intermedia) y que preferiblemente comprende 2 o 3 compartimentos, bien a un *kit* que comprende cada fórmula intermedia guardada independientemente una de la otra y separadas físicamente.

La mezcla íntima extemporánea (directamente sobre la piel o sobre cualquier otro soporte) de las fórmulas intermedias permite obtener la composición autoespumante según la invención.

Más específicamente, la composición (o fórmula) intermedia A se puede presentar en forma de una solución, de una emulsión (loción, crema, crema sin emulsionante, leche, crema fluida) o de un gel. Esta composición contiene el agente activador del agente generador de gas, preferentemente un ácido en cantidad suficiente (que se puede presentar en forma de un tampón de ácido/base con pH ácido) que puede consistir, a modo de ejemplo no limitativo, en la pareja ácido cítrico/citrato de sodio.

La fórmula B se puede presentar en forma de una solución, de un gel, de una emulsión (loción, crema, crema sin emulsionante, leche, crema fluida). Esta composición contiene una cantidad suficiente de un agente generador de gas, que puede consistir en particular en bicarbonato de sodio.

Por lo tanto, la invención también tiene por objeto un *kit* o un recipiente único con varios compartimentos tal como se ha definido más arriba, que permite la preparación extemporánea de una composición autoespumante según la invención y que comprende por separado al menos dos fórmulas intermedias (o composiciones intermedias):

- una fórmula intermedia A que comprende al menos el agente activador del agente generador de gas; y

- una fórmula intermedia B que comprende al menos el agente generador de gas;

- peróxido de benzoílo contenido al menos en una de dichas fórmulas intermedias A y B, y adapaleno contenido en la otra fórmula intermedia, o alternativamente peróxido de benzoílo y adapaleno contenidos en la misma fórmula intermedia A o B.

Preferiblemente, el peróxido de benzoílo está contenido en la composición intermedia A.

Preferiblemente, el adapaleno está contenido en la composición intermedia A.

Agente activador de gas:

El agente activador del agente generador de gas (también designado como «agente activador de gas») es un compuesto que reacciona con el agente generador de gas mediante una reacción química (preferentemente una reacción ácido-básica) liberando un gas.

Se trata de un ácido, de una sal de poliacido parcialmente salificada o de una solución tampón de ácido débil y de su base conjugada, o de una mezcla de estos compuestos.

De acuerdo con la invención, el tampón de ácido/base de dicho ácido puede ser cualquier tampón de ácido/base del ácido débil, como por ejemplo un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio o también un tampón de ácido tartárico/tartrato de sodio. De forma preferente citaremos los alfa-hidroxiácidos, que son ácidos débiles que tienen preferiblemente un pKa comprendido entre 2 y 6, tal como el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido láctico, pero también el ácido fosfórico y el ácido pirofosfórico y sus sales parcialmente salificadas tales como el pirofosfato disódico o el dihidrógeno fosfato de sodio, también denominado fosfato monosódico.

Preferiblemente según la invención, el agente activador de gas se selecciona entre un tampón de ácido tartárico/sal de tartrato (por ejemplo tartrato de sodio); un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo; ácido fosfórico, fosfato monosódico, pirofosfato disódico solos o mezclados con un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio.

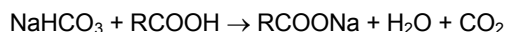
Según un modo de realización especialmente preferente, el agente activador de gas es un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo o mezclado con fosfato monosódico y/o pirofosfato disódico.

En las composiciones para pieles sensibles o para pieles dañadas, como las pieles acneicas, el contenido de ácido cítrico/citrato de sodio es preferiblemente inferior o igual a un 2,4% con respecto al peso total de la composición intermedia A, para limitar cualquier riesgo de escozor. Con el fin de mejorar la tolerancia y evitar la sensación de escozor, el tampón de ácido cítrico/citrato de sodio se emplea preferiblemente mezclado con pirofosfato disódico o con dihidrógeno fosfato de sodio.

Según la invención, dicho agente activador de gas puede estar presente en la fórmula intermedia A en una cantidad que puede estar dentro del intervalo de un 0,001% a un 95% en peso con respecto al peso total de la fórmula intermedia A.

Agente generador de gas:

Por "agente generador de gas" se entiende cualquier agente que tenga la propiedad de generar un gas por reacción química. A este respecto se mencionará cualquier compuesto que, cuando se mezcla con un ácido débil, puede formar un gas mediante una reacción química equivalente a la siguiente:



Según la invención, el gas utilizable en la fórmula B puede ser gas carbónico (CO₂).

Según la invención, el gas generado a partir del agente generador de gas presente en la composición intermedia B consiste preferiblemente en gas carbónico o dióxido de carbono (CO₂).

Según la invención, el agente generador de gas se selecciona entre bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y sus mezclas.

Según la invención, la fórmula intermedia B comprende un agente generador de gas carbónico que, de forma particularmente preferente, consiste en bicarbonato de sodio.

Dicho agente generador de gas puede estar presente en la fórmula intermedia B en una cantidad dentro de un intervalo de un 1% a un 10%, preferiblemente de un 2% a un 8% en peso con respecto al peso de la fórmula B.

Según la invención, la fórmula intermedia A puede presentar un pH ácido, ventajosamente comprendido entre 1,0 y 6,0, y la fórmula intermedia B puede presentar un pH básico, ventajosamente comprendido entre 7 y 12.

Según la invención, la o las fórmulas intermedias A y B anteriormente descritas comprenden peróxido de benzoilo en una cantidad que puede estar dentro del intervalo de un 0,0001% a un 20% de peróxido de benzoilo, preferiblemente de un 0,025% a un 10%, de forma todavía más preferente de un 2,5% a un 5% en peso con respecto al peso de la composición total.

En la presente descripción, por "composición total" o "fórmula total" se entiende la composición del producto en forma de espuma después de la mezcla de dichas composiciones intermedias. De forma preferente, el BPO está contenido en la composición intermedia A, que presenta un pH preferiblemente ácido con el fin de optimizar su estabilidad.

Según la invención, la o las fórmulas intermedias A y B anteriormente descritas comprenden adapaleno (es decir, ácido 6-(3-(1-adamantil)-4-metoxifenil)-2-naftoico o su éster metílico, o una de sus sales) en una cantidad que puede estar dentro del intervalo de un 0,0001% a un 20% en peso con respecto al peso de la composición total.

5 Preferentemente, la composición según la invención comprende de un 0,001% a un 5% y más preferiblemente de un 0,01% a un 1% en peso de adapaleno con respecto al peso total de la composición total. Más preferiblemente, la composición comprende de un 0,01 a un 0,5%, mejor de un 0,1% a un 0,4% en peso de adapaleno, y de forma todavía más preferente de un 0,1% a un 0,3% en peso de adapaleno con respecto al peso de la composición total.

10 Por "sales de adapaleno" se entienden: las sales formadas con una base farmacéuticamente aceptable, en particular bases minerales tales como la sosa, la potasa y el amoníaco, o bases orgánicas tales como la lisina, la arginina, la N-metil-glucamina; y las sales formadas con aminas gradas tales como la dioctilamina y la estearilamina.

15 La fórmula intermedia A se puede presentar en todas las formas farmacéuticas compatibles con la forma farmacéutica deseada para la composición final obtenida mediante mezcla de la fórmula A con la fórmula B. Ventajosamente, la fórmula A puede consistir en un gel, una solución, una suspensión, una emulsión (crema, crema sin agente tensioactivo, loción, leche, crema fluida), preferiblemente un gel que garantiza la suspensión del BPO. Según un modo de realización particularmente preferente, la fórmula intermedia A consiste en un gel.

20 La fórmula intermedia B se puede presentar en todas las formas farmacéuticas compatibles con la forma farmacéutica deseada para la composición final obtenida mediante mezcla de la fórmula B con la fórmula A. Ventajosamente, la fórmula B puede consistir en un gel, una solución, una suspensión, una emulsión (crema, crema sin agente tensioactivo, loción, leche, crema fluida), preferiblemente una emulsión. Según un modo de realización particularmente preferente, la fórmula intermedia B consiste en una emulsión e incluye una fase grasa que contiene uno o más aceites tales como los abajo descritos.

25 Cada fórmula intermedia del *kit* o del recipiente de varios compartimentos, tal como se ha definido anteriormente, conforme a la invención comprende un medio fisiológicamente aceptable, que sirve como vehículo para el o los compuestos y que se selecciona de tal modo que los compuestos puedan reaccionar entre sí para formar una composición autoespumante en el momento de la mezcla de al menos las fórmulas intermedias A y B.

De este modo, la mezcla extemporánea de al menos dos fórmulas, por ejemplo la fórmula A y la fórmula B, crea la composición autoespumante según la invención.

30 En el momento de la mezcla de las dos fórmulas A y B, el agente generador de gas, tal como el bicarbonato de sodio, reacciona con el agente activador de gas, tal como el ácido, y produce así en concreto la sal correspondiente al ácido, agua y gas CO₂. Es este gas, encerrado en las burbujas de la composición, el que crea la espuma que caracteriza la composición autoespumante de la invención.

De este modo, mediante la mezcla de al menos la fórmula intermedia A y la fórmula intermedia B, se obtiene la composición de espuma denominada composición total según la invención.

35 En la composición obtenida después de la mezcla de al menos las fórmulas A y B, naturalmente puede quedar agente activador de gas y/o agente generador de gas que no ha reaccionado.

40 Ventajosamente, el *kit* o el recipiente único con varios compartimentos según la invención pueden estar diseñados de tal modo que, en el momento de la preparación de la composición según la invención, las fórmulas intermedias A y B se puedan mezclar en una relación en peso A/B dentro del intervalo de 0,5 a 2, preferiblemente de 0,5 a 1,5, más preferiblemente de cerca de 1 (es decir, de 0,9 a 1,1), y todavía más preferiblemente de 1. Esto significa que el *kit* puede estar diseñado para liberar simultáneamente las dosis (en peso) de las composiciones intermedias A y B, que pueden estar en una relación en peso dentro del intervalo de 2 dosis de B por 1 dosis de A a 2 dosis de A por 1 dosis de B, preferiblemente de 2 dosis de B por 1 dosis de A a 3 dosis de A por 2 dosis de B. Según un modo de realización preferente de la invención, el *kit* está diseñado para liberar simultáneamente 1 dosis en peso de A y 1 dosis en peso de B.

45 Según la invención, el *kit* se puede presentar en cualquier forma compatible, por un lado, con una conservación de las fórmulas intermedias A y B por separado y, por otro lado, con la capacidad de realizar extemporáneamente la mezcla de A y B.

Por ejemplo, las fórmulas intermedias A y B pueden estar en un estuche con al menos dos compartimentos independientes, que contienen en cada caso A o B.

50 Según otro aspecto, el *kit* se puede presentar en forma de una jeringuilla con al menos dos cuerpos independientes, cada uno provisto de un émbolo, estando contenidos A y B en dichos cuerpos y estando concebidos éstos para liberar simultáneamente las dosis deseadas de A y B mediante la aplicación de una fuerza sobre el émbolo.

La invención se refiere además a un procedimiento de preparación de una composición según la invención, caracterizado por que, para obtener la composición autoespumante, se mezclan de forma extemporánea una

fórmula intermedia A y una fórmula intermedia B del *kit* tal como se definen más arriba, en proporciones relativas en peso A/B que pueden estar dentro del intervalo de 0,5 a 2, preferiblemente de 0,5 a 1,5 y más preferiblemente ser iguales a 1.

5 Con el fin de obtener una espuma (composición final) óptima, los inventores han buscado experimentalmente los contenidos óptimos de agente generador de gas (preferiblemente bicarbonato de sodio) y de agente activador de gas (preferiblemente ácido cítrico y/o pirofosfato disódico y/o dihidrógeno fosfato de sodio o fosfato monosódico).

En consecuencia, se ha determinado experimentalmente que, cuando el agente activador de gas consiste en ácido cítrico, la relación ácido cítrico/bicarbonato de sodio está comprendida ventajosamente entre 0,1 y 2, preferiblemente entre 0,5 y 1, y de forma especialmente preferente es igual a 0,7.

10 Del mismo modo, se ha determinado que, cuando el agente activador de gas consiste en pirofosfato disódico, la relación pirofosfato disódico/bicarbonato de sodio está comprendida entre 0,5 y 5, preferiblemente entre 1 y 3, y de forma especialmente preferente es igual a 2,4.

15 Del mismo modo, se ha determinado que, cuando el agente activador de gas consiste en dihidrógeno fosfato de sodio, la relación dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato/bicarbonato de sodio está comprendida entre 0,5 y 5, preferiblemente entre 1 y 3, y de forma especialmente preferente es igual a 2.

La ejemplificación de las relaciones bicarbonato de sodio/ácido cítrico, bicarbonato de sodio/pirofosfato de sodio, bicarbonato de sodio/hidrógeno fosfato de sodio está descrita en el ejemplo 4.

20 Sorprendentemente, la combinación de ácido cítrico/citrato de sodio, pirofosfato disódico y un sistema gelificante compatible con la forma farmacéutica ha permitido obtener una fórmula con propiedades fisicoquímicas muy estables (véase la tabla I), y en la que el BPO es particularmente estable (véase la tabla II), que no genera ninguna sensación desagradable sobre la piel y que permite la liberación de gas y, por lo tanto, la creación de espuma.

Una composición se considera físicamente estable cuando sus características organolépticas, su pH, su viscosidad y la homogeneidad del BPO no cambian con el tiempo en diferentes condiciones de temperatura: temperatura ambiente (TA), 30 °C y 40 °C.

25 Según la invención, la temperatura ambiente corresponde a una temperatura dentro del intervalo de 15 °C a 25 °C.

Tabla I: estabilidad física de la fórmula intermedia A5 (ejemplo 1) que contiene BPO

Fórmula A5	T0		T 3 meses		T 6 meses	
pH		TA	4,0		-	
		30 °C	4,0		-	
		40 °C	4,0		-	
Viscosidad cP Brookfield RV DVII	Agu 3 vel 5 16.000	TR	Agu 3 vel 5	17.600	Agu 3 vel 2,5	33.400
		30 °C		18.200		37.500
		40 °C		21.000		37.560

Una composición se considera estable químicamente cuando el contenido de principio activo incluido en la misma no cambia con el tiempo en las diferentes condiciones de temperatura (TA, 30 °C y 40 °C).

30 Según la invención, la composición se considera estable cuando el contenido de BPO (expresado en peso con respecto al peso de la fórmula intermedia) está incluido en las especificaciones dentro del intervalo de un 90% a un 110%.

Tabla II: estabilidad química del BPO en la fórmula intermedia A5

Fórmula A5	T0		T 1 mes	T 2 meses	T 3 meses	T 6 meses
% p/p BPO (HPLC)	102	TA	102,6	101,1	104,7	101,6
		30 °C			101,8	99,0
		40 °C	103,4	103,8	99,3	93,6

La composición según la invención puede comprender además uno o varios agentes seleccionados entre los agentes dispersantes, los agentes solubilizantes, los agentes estabilizantes, los agentes conservantes, las materias grasas, los agentes espesantes, los colorantes, los perfumes, los agentes tensioactivos, los agentes gelificantes, los agentes complejantes, los agentes neutralizadores, los agentes emulsionantes no espumantes, las cargas, los agentes secuestrantes, los agentes reductores, los enmascaradores de olor, los agentes plastificantes, los agentes suavizantes, los agentes hidratantes, los pigmentos, las arcillas, las cargas minerales, los coloides minerales, los polímeros, las proteínas, los agentes de acabado perlado, las ceras, los aceites como por ejemplo las parafinas, las siliconas, ácidos grasos, ésteres sólidos de alcohol graso o de ácidos grasos, gomas, los agentes humectantes.

Algunos colorantes hidrosolubles, tales como el FD&C Blue 1 (de fórmula molecular $C_{37}H_{34}N_2Na_2O_9S_3$), y algunos colorantes liposolubles, tales como el Rojo Sudán III o el Red Nil, presentan la ventaja de colorar una de las composiciones intermedias de la formulación. Esta coloración permite controlar la mezcla correcta de las dos composiciones intermedias de la formulación y poner de relieve la formación de la espuma. Esta coloración se presenta en particular en los ejemplos y en la Figura 1.

Agentes gelificantes de la fórmula intermedia que contiene el activador de gas

La composición intermedia A que contiene al menos un agente activador del agente generador de gas contiene preferiblemente al menos un agente gelificante y/o agente de suspensión.

Los geles que contienen BPO son conocidos por ser difíciles de estabilizar. Con frecuencia, la viscosidad y el poder de suspensión de estas fórmulas son difíciles de garantizar a lo largo del tiempo. Además, la formación A puede contener grandes cantidades de ácido y de electrolitos.

A modo de ejemplo no limitativo de gelificantes y/o agentes de suspensión resistentes al mismo tiempo al BPO, a los electrolitos y a los pH ácidos que pueden entrar en las composiciones A según la invención, se pueden mencionar las mezclas listas para el uso tales como el Polyacrilate-13 & Polyisobutene & Polysorbate 20 vendidas por Seppic con el nombre de Sepiplus 400®, los polisacáridos con, a modo de ejemplos no limitativos, la goma xantana tal como Xantural180® vendida por la empresa Kelco, la goma gellan vendida con el nombre de Kelcogel® por la empresa Kelco, la Sclerotium Gum vendida con el nombre de Amigel® por Alban Muller Industrie, la goma guar y sus derivados tal como Hydroxypropyl Guar vendida con el nombre de Jaguar HP-105® y comercializada por Rodhia, la celulosa y sus derivados tales como la celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio vendida con el nombre de Blanose CMC 7H4XF® por la empresa Hercules, la hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Methocel E4M® premium por la empresa Dow Chemical, o la hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Natrosol HHX 250® por la empresa Aqualon, la familia de los silicatos de aluminio y magnesio tales como Veegum K®, Veegum Plus® o Veegum Ultra® vendidos por la empresa Vanderbilt, la familia de los almidones modificados tales como el almidón de patata modificado vendido con el nombre de Structure Solanace®, la familia de los carragenanos, en particular distribuidos en cuatro grandes familias: κ , λ , β , ω tales como los Viscarin® y los Gelcarin® comercializados por la empresa IMCD. O también un alcohol polivinílico o Polyvinyl Alcohol, también conocido por la abreviatura PVA, tal como el producto vendido por Merck con el nombre POLYVINYL ALCOHOL 40-88®. De forma preferente, el Vegum K® y la Xantural 180® se utilizarán en combinación.

El agente gelificante tal como se describe más arriba puede ser utilizado en concentraciones preferentes dentro del intervalo de un 0,001% a un 15% y, más preferiblemente, dentro del intervalo de un 0,15% a un 5% en peso con respecto al peso de la fórmula intermedia A.

Agentes gelificantes de la fórmula intermedia que contiene el generador de gas

A modo de ejemplo no limitativo de gelificantes y/o agentes de suspensión y/o gelificantes resistentes al mismo tiempo a los electrolitos y a los pH básicos que pueden entrar en las composiciones intermedias B según la invención, se pueden mencionar los polímeros de ácido acrílicos como Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer tales como los carbómeros llamados no sensibles a los electrolitos, vendidos con el nombre de Ultrez 20®, Ultrez 10®, Carbopol 1382® o Carbopol ETD2020NF®, AQUA SF1® vendidos por la Société Lubrizol, la mezcla Ammonium Acrylate / Acrylamide Copolymer & Polyisobutene & Polysorbate 20 vendida por Seppic con el nombre de Sepiplus 265®, los polisacáridos con, a modo de ejemplos no limitativos, la goma xantana tal como Xantural180® vendida por la empresa Kelco, la goma gellan vendida con el nombre de Kelcogel® por la empresa Kelco, la Sclerotium Gum vendida con el nombre de Amigel® por Alban Muller Industrie, la goma guar y sus derivados tal como Hydroxypropyl Guar vendida con el nombre de Jaguar HP-105® y comercializada por Rodhia, la celulosa y sus derivados tales como la celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio vendida con el nombre de Blanose CMC 7H4XF® por la empresa Hercules, la hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Methocel E4M® premium por la empresa Dow Chemical, o la hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Natrosol HHX 250® por la empresa Aqualon, la familia de los silicatos de aluminio y magnesio tales como Veegum K®, Veegum Plus® o Veegum Ultra® vendidos por la empresa Vanderbilt, la familia de los almidones modificados tales como el almidón de patata modificado vendido con el nombre de Structure Solanace® o de harina de tapioca conocida con el nombre de Naviance Tapioca P® vendida Akzo Novel, o la familia de los carragenanos, en particular distribuidos en cuatro grandes familias: κ , λ , β , ω tales

como los Viscarin® y los Gelcarin® comercializados por la empresa IMCD. De forma preferente, el Vegum K® y la Xantural 180® se utilizarán en combinación.

El agente gelificante tal como se describe más arriba puede ser utilizado en concentraciones preferentes dentro del intervalo de un 0,001% a un 15% y, más preferiblemente, dentro del intervalo de un 0,15% a un 5% en peso con respecto al peso de la fórmula intermedia B.

Agentes humectantes

La composición según la invención puede contener uno o varios agentes humectantes. En este caso, este o estos agentes humectantes están presentes en la composición intermedia que contiene BPO y/o adapaleno.

Entre los agentes humectantes que tienen la función de disminuir la tensión superficial y permitir una incorporación más fácil del BPO y el adapaleno en la fórmula y principalmente en el momento de su molienda, se utilizan preferentemente, sin que esta lista sea limitativa, un agente humectante que puede presentar preferentemente un HLB de 10 a 14, compuestos de la familia de los poloxámeros y/o de los glicoles, y más particularmente el Synperonic PE/L44® y/o el Synperonic PE/L62® y/o compuestos tales como el propilenglicol, el dipropilenglicol, el dipelargonato de propilenglicol, el lauroglycol, el etoxidiglicol. Preferiblemente, los agentes humectantes están en forma líquida para que se incorporen fácilmente en la composición sin que sea necesario calentarla.

El agente humectante particularmente preferente es el LUTROL L44®, vendido por la empresa BASF®.

Puede ser utilizado en concentraciones preferentes dentro del intervalo de un 0,001% a un 5% y, más preferiblemente, dentro del intervalo de un 0,01% a un 1% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Agentes hidratantes

Entre los agentes hidratantes y/o emolientes que tienen la función de hidratar la piel y facilitar la aplicación de la formulación se utilizan opcionalmente, sin que esta lista sea limitativa, compuestos tales como un poliol miscible con agua a temperatura ambiente (25 °C), en especial seleccionado entre los polioles que tienen en particular de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, y preferentemente que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como el glicerol, los derivados de glicol tales como el propilenglicol, el butilenglicol, el pentilenglicol, el hexilenglicol, el dipropilenglicol, el dietilenglicol y sus mezclas, pero también los azúcares (por ejemplo la glucosa, la lactosa), los polietilenglicoles (PEG) (por ejemplo el Lutrol E400®), la urea, los ácidos aminados (por ejemplo la serina, la citrulina, la arginina, la asparagina, la alanina).

Como agente hidratante y/o emoliente preferente se pueden mencionar la glicina y el propilenglicol.

Los agentes hidratantes pueden ser utilizados, individualmente o en combinación, en las concentraciones preferentes dentro del intervalo de un 0,001% a un 30% y, más preferiblemente, dentro del intervalo de un 0,01% a un 10% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Agentes quelantes

Entre los agentes quelantes se pueden mencionar, a modo de ejemplos no limitativos, el ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), el ácido dietilentriammina pentaacético (DTPA), el ácido etilendiamina-di(O-hidroxifenil acético) (EDDHA), el ácido hidrox-2-etilendiamina triacético (HEDTA), el ácido etildiamina-di(O-hidrox-p-metilfenil) acético (EDDHMA) y el ácido etilendiamina-di(5-carboxi-2-hidroxifenil) acético (EDDCHA).

Como agente quelante preferente se puede mencionar el ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), vendido en particular con el nombre de Titriplex III®. Puede ser utilizado en las concentraciones preferentes dentro del intervalo de un 0,001% a un 1% y, más preferiblemente, dentro del intervalo de un 0,05% a un 0,1% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Principios activos cosméticos

La composición según la invención puede contener uno o varios principios activos cosméticos, como por ejemplo, de forma no limitativa, alantoína con propiedades antiirritantes, gluconato de zinc (antiacné), glicirrizato dipotásico por las propiedades antiinflamatorias o también alfa bisabolol cicatrizante.

Cargas y partículas

Para estabilizar y favorecer la espuma se pueden utilizar cargas y/o partículas. Algunas de ellas tienen la propiedad particular de situarse en la interfase agua/aire y de este modo estabilizar esta interfase. Como cargas se pueden mencionar el talco, los óxidos de metales tales como el óxido de zinc, el dióxido de titanio TiO₂ T2000 vendido por la empresa Merck con el nombre de Eusolex® T-2000, las arcillas tales como las laponitas, bentonas o las bentonitas, pero también los éteres de celulosa tal como el Methocel® K100 LV comercializado por la empresa DOW, las sílices tales como Aerosil® R972 vendida por la empresa EVONIK o SILICE HDK® H13L vendida por WACKER, que pueden ser utilizadas en concentraciones dentro del intervalo de un 0,01% a un 10% en peso con respecto al peso

de la fórmula total.

La composición según la invención también puede comprender una fase grasa. Esta fase grasa puede comprender, por ejemplo, ceras, aceites o mantecas vegetales, minerales, animales o sintéticas, aceites de siliconas, y sus mezclas de los emulsionantes. Debido a la inestabilidad del BPO frente a las moléculas lipófilas, la fase grasa estará contenida preferiblemente en la fase básica que contiene el activador de gas.

Los aceites de la fase grasa

La composición según la invención también puede comprender una fase grasa.

Esta fase grasa puede comprender, por ejemplo, ceras, aceites o mantecas vegetales, minerales, animales o sintéticas, aceites de siliconas, y sus mezclas.

La fase grasa puede estar presente en una y/o en la otra de las composiciones intermedias A y B. Sin embargo, debido a la inestabilidad del BPO frente a las moléculas lipófilas, cuando la composición según la invención contiene una fase grasa, ésta está contenida preferiblemente en la composición intermedia B.

Dependiendo de la forma farmacéutica de las fórmulas intermedias, la fase grasa puede representar de un 0% a un 95% en peso con respecto al peso de cada fórmula intermedia.

La fase grasa de la composición según la invención puede comprender, por ejemplo, aceites vegetales, minerales, animales o sintéticos, aceites de siliconas, y sus mezclas.

Como ejemplo de aceite mineral se pueden mencionar, por ejemplo, aceites de parafina de diferentes viscosidades, tales como Primol 352®, Marcol 82®, Marcol 152® vendidos por la empresa Esso.

Como aceite vegetal se puede mencionar el aceite de almendras dulces, el aceite de palma, el aceite de soja, el aceite de sésamo, el aceite de girasol, el aceite de oliva.

Como aceite animal o su sustitutivo de origen vegetal se pueden mencionar la lanolina, el escualeno, el aceite de pescado con perhidroescualeno como derivado vendido con el nombre de Sophiderm® por la empresa Sophim.

Como aceite sintético se puede mencionar un éster tal como el isononanoato de cetearilo, como el producto vendido con el nombre de Cetiol SN PH® por la empresa Cognis France; el isononanoato de isononilo, como el DUB ININ® vendido por Stearine Dubois; el adipato de diisopropilo, como el producto vendido con el nombre de Cromadol DA® por la empresa Croda; el palmitato de isopropilo, como el producto vendido con el nombre de Cromadol IPP® por la empresa Croda; el triglicérido cáprico caprílico, tal como Miglyol 812®, vendido por la empresa Univar. Como poliisobuteno hidrogenado se pueden mencionar los Parleam®, vendidos por la empresa Rossow.

Como aceite de silicona se puede mencionar una dimeticona, como el producto vendido con el nombre de Q7-9120 Silicone Fluid® con una viscosidad de 20 cst a 12.500 cst por la empresa Dow Corning; una ciclometicona, como el producto vendido con el nombre de ST-Cyclomethicone 5NF® también por la empresa Dow Corning, o también el Dc 9045 Elastomer Blend® igualmente por la empresa Dow Corning.

Materias grasas no líquidas

La composición según la invención, y en particular la fórmula intermedia B, también puede comprender materias grasas sólidas tales como ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos tales como ácido esteárico, alcoholes grasos tales como Speziol C18® pharma o Speziol C16® vendidos por la empresa Cognis, y agentes de textura de tipo tribehenato, tal como Compritol 888® vendido por la empresa Gattefossé, o los aceites de ricino hidrogenados tales como Cutina HR vendido por la empresa Cognis o el estearato de glicerilo tal como GELEOL® vendido por la empresa Gattefosse. Estas materias grasas no líquidas pueden ser utilizadas individualmente o en combinación de un 0 a un 30% en peso con respecto al peso de la fórmula total. No obstante, se ha observado una calidad de espuma excepcional en caso de presencia de los alcoholes grasos de la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (n está comprendido entre 11 y 23) en contenidos superiores a un 1% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Emulsionantes no iónicos

La composición según la invención también puede comprender emulsionantes no iónicos. Éstos están presentes en particular en la o las fórmulas intermedias que contienen una fase grasa (emulsiones).

Como emulsionantes preferentes se pueden mencionar emulsionantes hidrófilos de tipo Glyceryl Stearate (y) PEG-100 Stearate vendido con el nombre de Arlacel 165FL® por la empresa Uniquema, emulsionantes lipófilos de tipo Glucate SS® y Glucamate SSE®, Polyoxyethylene (21) Stearyl Ether vendido con el nombre de Brij721® por la empresa Uniquema o incluso en la misma familia Brij S2®, Brij S20®. La cera autoemulsionante vendida por Croda con el nombre de Polawax NF®. También se pueden mencionar agentes tensioactivos no iónicos que presentan un HLB elevado, los ésteres de sorbitano tales como el monooleato de sorbitano POE(20), vendido con el nombre de «Tween 80®» (HLB=15); el monoestearato de sorbitano POE(20) vendido con el nombre de «Tween 60®»

(HLB=14,9); los éteres de alcoholes grasos tales como el éter estearílico POE (21) (HLB= 15,5), o el cetareth 20 vendido con el nombre de Eumulgin® B2 PH por Cognis (HLB de 15,5), o agentes tensioactivos no iónicos de HLB bajo, los ésteres de sorbitano, tales como el monoestearato de sorbitano (vendido con el nombre de Span 60 por Uniquema), los ésteres de glicerol tales como el monoestearato de glicerol (Cutina GMS de Cognis), los ésteres de sacarosa de HLB bajo, como el diestearato de sacarosa. En otro modo según la invención, los agentes tensioactivos utilizables son los ésteres de poliglicerol. Se trata de ésteres de ácidos grasos poliglicerinados obtenidos por condensación de glicerina. Emulsionantes glicolipídicos tal como Montanov 202® vendido por la empresa SEPPIC. Determinados emulsionantes pueden ser vendidos en forma de mezcla tal como Emulium Kappa® y Emulium Delta® vendidos por Gattefosse. Estos agentes tensioactivos pueden ser utilizados individualmente o en combinación de forma que el HLB del sistema sea superior a 12 y preferiblemente superior a 15.

Dichos emulsionantes pueden ser utilizados en contenidos dentro del intervalo de un 0,01% a un 30% en peso con respecto al peso de la composición total, preferiblemente de un 0,1% a un 15% y más preferiblemente de un 0,5% a un 7%.

Agentes conservantes:

Como ejemplos de conservantes se pueden mencionar el cloruro de benzalconio, el bronopol, la clorhexidina, el clorocresol y sus derivados, el alcohol etílico, el fenoxietanol, el sorbato de potasio, la diazolidinilurea, el alcohol bencílico, los parabenos, el benzoato de sodio o sus mezclas.

Como sistema conservante preferente se puede mencionar la combinación de fenoxietanol y pentilenglicol.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: ejemplos de fórmulas

Ejemplos de fórmulas A: Composiciones intermedias A que contienen el agente activador del agente generador de gas:

Las fórmulas intermedias A se han preparado de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Etapas 1: A una temperatura superior a 60 °C, añadir bajo agitación los gelificantes y después el o los agentes activadores del generador de gas a la fase de agua principal.

Etapas 2: Paralelamente, realizar la fase de molienda que contiene el BPO, el agua, el propilenglicol y el Poloxamer 124 bajo fuerte cizalladura.

Etapas 3: A una temperatura inferior a 30 °C, añadir la mezcla resultante de la etapa 2 a la fase principal de la etapa 1.

Etapas 4: Añadir los aditivos tales como el colorante Blue 1 puro o en solución.

Si el adapaleno no está presente en la composición intermedia B, puede ser introducido en cada una de las fórmulas A mostradas más abajo durante la etapa 2.

En los ejemplos de las fórmulas mostradas más abajo, las cantidades están expresadas en porcentaje con respecto al peso de la fórmula intermedia y no con respecto al peso de la fórmula total (por fórmula total se entiende la mezcla de las dos fórmulas intermedias).

Ejemplo A1

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
TITRIPLEX III®	DISODIUM EDTA	0,1
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2
XANTURAL 180®	XANTHAN GUM	0,7
BLANOSE CMC 7H4XF PHARM®	CELLULOSE GUM	0,4
ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO	CITRIC ACID	3
CITRATO DE SODIO TRISÓDICO	SODIUM CITRATE	0,8
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2

Ingredientes	Nombre INCI	%
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4
BPO	BENZOYL PEROXIDE	5,2

Ejemplo A2

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
TITRIPLEX III®	DISODIUM EDTA	0,1
AMIGEL GRANULE®	SCLEROTIUM GUM	1
XANTURAL 180®	XANTHAN GUM	0,3
BLANOSE CMC 7H4XF PHARM®	CELLULOSE GUM	0,4
ÁCIDO CÍTRICO H2O	CITRIC ACID	3
CITRATO DE SODIO 3H2O	SODIUM CITRATE	0,8
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4
BPO	BENZOYL PEROXIDE	5,2

Ejemplo A3

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,6
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO	CITRIC ACID	3,6
CITRATO DE SODIO TRISÓDICO	SODIUM CITRATE	2,6
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2
BPO	BENZOYL PEROXIDE	10%
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4,0

5

Ejemplo A4

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,7
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
FD&C BLUE 1	FD&C BLUE 1	0,0003
PIROFOSFATO DISÓDICO	DISODIUM PYROPHOSPHATE	12

Ingredientes	Nombre INCI	%
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2
BPO	BENZOYL PEROXIDE	5,2%
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4,0

Ejemplo A5

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
TITRIPLEX III®	DISODIUM EDTA	0,1
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,7
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
PIROFOSFATO DISÓDICO	DISODIUM PYROPHOSPHATE	6
ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO	CITRIC ACID	1,8
CITRATO DE SODIO TRISÓDICO	SODIUM CITRATE	1,3
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2
BPO	BENZOYL PEROXIDE	5,2%
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4,0

Ejemplo A6

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
TITRIPLEX III®	DISODIUM EDTA	0,1
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,7
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
PIROFOSFATO DISÓDICO	DISODIUM PYROPHOSPHATE	7,2
ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO	CITRIC ACID	1,4
CITRATO DE SODIO TRISÓDICO	SODIUM CITRATE	1
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2
BPO	BENZOYL PEROXIDE	5,2%
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4,0
FD&C BLUE 1	FD&C BLUE 1	0,0005

5

Ejemplo A7

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100

Ingredientes	Nombre INCI	%
TITRIPLEX III®	DISODIUM EDTA	0,1
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,7
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
PROBENZ SP®	SODIUM BENZOATE	0,2
POLYVINYL ALCOHOL 40-88®	POLYVINYL ALCOHOL	2
PIROFOSFATO DISÓDICO	DISODIUM PYROPHOSPHATE	7,2
ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO	CITRIC ACID	1,4
CITRATO DE SODIO TRISÓDICO	SODIUM CITRATE	1
PHENOXYETHOL®	PHENOXYETHANOL	0,5
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2
BPO	BENZOYL PEROXIDE	5,2%
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4,0
FD&C BLUE 1	FD&C BLUE 1	0,0009

Ejemplo A8

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
TITRIPLEX III®	DISODIUM EDTA	0,1
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,7
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
PROBENZ SP®	SODIUM BENZOATE	0,2
DIHIDRÓGENO FOSFATO DE SODIO	SODIUM PHOSPHATE	6,2
PHENOXYETHOL®	PHENOXYETHANOL	0,5
ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO	CITRIC ACID	1,5
CITRATO DE SODIO TRISÓDICO	SODIUM CITRATE	0,5
LUTROL L44®	POLOXAMER 124	0,2
BPO	BENZOYL PEROXIDE	5,2%
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	4,0

Ejemplos de fórmulas B: Composiciones intermedias B que contienen el agente generador de gas

5 Las fórmulas intermedias B se han preparado de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Etapa 1': A una temperatura superior a 60 °C, añadir bajo agitación los gelificantes a la fase de agua principal.

Etapa 2': Paralelamente, calentar la fase grasa (que contiene los aceites, las ceras y los agentes tensioactivos) a una temperatura superior a 60 °C.

10 Etapa 3': A una temperatura superior a 60 °C, realizar la emulsión añadiendo la fase grasa a la fase principal resultante de la etapa 1'.

Etapa 4': Añadir los aditivos tales como los conservantes o etanol a una temperatura adaptada al aditivo.

Etapa 5': Neutralizar la mezcla.

Etapa 6': A una temperatura inferior a 40 °C, añadir el bicarbonato de sodio.

5

Si el adapaleno no está presente en la composición intermedia A, puede ser introducido en cada una de las fórmulas B mostradas más abajo durante la etapa 2.

En los ejemplos de las fórmulas mostradas más abajo, las cantidades están expresadas en porcentaje con respecto al peso de la fórmula intermedia y no con respecto al peso de la fórmula total.

Fórmula B1

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,6
TWEEN 80®	POLYSORBATE 80	0,8
BRIJ S20®	STEARETH-20	2,8
SPEZIOL C16-C18®	CETOSTEARYL ALCOHOL	1,5
MARCOL 152®	MINERAL OIL	8
TRIETANOLAMINA	TRIETHANOLAMINE	1,2
BICARBONATO DE SODIO	SODIUM HYDROGENO CARBONATE	5

10

Fórmulas B2 y B3

Ingredientes	Nombre INCI	B2 (%)	B3 (%)
AGUA	WATER	QSP 100	QSP 100
BLANOSE CMC 7H4XF®	SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE	0,5	0,2
NATROSOL 200 HHX®	HYDROXYETHYLCELLULOSE	0,25	0,1
BRIJ S20®	STEARETH-20	1,8	1,8
ARLACEL 165®	GLYCERYL STEARATE (AND) PEG-100 STEARATE	2,7	2,7
SPEZIOL C16-C18®	CETOSTEARYL ALCOHOL	1	7
PARLEAM®	HYDROGENATED POLYISOBUTENE	9	9
TRIETANOLAMINA	TRIETHANOLAMINE	1,2	1,2
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	5	5
PHENOXETOL®	PHENOXYETHANOL	1	1
BICARBONATO NA	SODIUM HYDROGENO CARBONATE	3	3

Fórmula B4

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA	WATER	QSP 100

ES 2 702 646 T3

Ingredientes	Nombre INCI	%
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	3,5
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	1
TWEEN 80®	POLYSORBATE 80	2
ÁCIDO ESTEÁRICO	STEARIC ACID	3
SPEZIOL C16-C18®	CETOSTEARYL ALCOHOL	1,5
PARLEAM®	HYDROGENATED POLYISOBUTENE	8
TRIETANOLAMINA	TRIETHANOLAMINE	1,8
BICARBONATO NA	SODIUM HYDROGENOCARBONATE	3
PHENOXYETOL®	PHENOXYETHANOL	0,8

Fórmula B5

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA PURIFICADA	WATER	QSP 100
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,5
EUMULGIN B2 PH®	CETARETH-20	3
SPEZIOL C16-C18®	CETOSTEARYL ALCOHOL	3
COMPRITOL 888 PASTILLE®	GLYCERYL DIBEHENATE	3
MIGLYOL 812N®	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	6
NaOH 10% sol	SODIUM HYDROXYDE	0,9
PHENOXYETOL®	PHENOXYETHANOL	0,8
CARBONATO Na	SODIUM CARBONATE	5

Fórmula B6

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA PURIFICADA	WATER	QSP 100
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,6
EUMULGIN B2®	CETARETH-20	3
MYGLYOL 812N®	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	6
SPEZIOL C16-C18®	CETOSTEARYL ALCOHOL	7
TRIETANOLAMINA	TRIETHANOLAMINE	0,1
BICARBONATO Na	SODIUM HYDROGENOCARBONATE	5
FENOXYETANOL	PHENOXYETHANOL	0,8

Fórmula B7

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA PURIFICADA	WATER	QSP 100
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,5
EUMULGIN B2 PH®	CETEARETH-20	3
SPEZIOL C16-C18®	CETOSTEARYL ALCOHOL	3
COMPRITOL 888 PASTILLE®	GLYCERYL DIBEHENATE	3
MYGLYOL 812N®	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	6
NaOH 10% sol	SODIUM HYDROXYDE	0,9
PHENOXETHOL®	PHENOXYETHANOL	0,8
BICARBONATO Na	SODIUM HYDROGENOCARBONATE	5

Fórmula B8

Ingredientes	Nombre INCI	%
AGUA PURIFICADA	WATER	QSP 100
VEEGUM K®	MAGNESIUM ALUMINIUM SILICATE	2,5
SATIAXANE UCX 911®	XANTHAN GUM	0,5
EUMULGIN B2 PH®	CETEARETH-20	3
SPEZIOL C16-C18®	CETOSTEARYL ALCOHOL	3
COMPRITOL 888 PASTILLE®	GLYCERYL DIBEHENATE	9
MIGLYOL 812N®	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	6
NAOH 10% EN SOL. AC.	SODIUM HYDROXYDE	0,9
PHENOXETOL®	PHENOXYETHANOL	0,8
HIDRÓGENO CARBONATO DE SODIO	SODIUM HYDROGENOCARBONATE	5
EUDRAGIT RL100®	ACRYLATES / AMMONIUM METHACRYLATE COPOLYMER	1
ETHANOL RECTAPUR®	ETHANOL	5

- 5 La siguiente tabla representa las mezclas en una proporción ponderal 1:1 de las composiciones intermedias A y B anteriormente descritas. Una cruz en la intersección de las dos composiciones intermedias de la formulación indica que la mezcla es posible y genera una espuma con las propiedades buscadas.

10 Antes de la mezcla de las dos composiciones intermedias A y B, en una o en otra de estas dos composiciones A y B se introduce el adapaleno en un contenido dentro del intervalo de un 0,1 a un 0,3% en peso con respecto al peso de la fórmula total, es decir, de un 0,2 a un 0,6% en peso con respecto al peso de la composición A o de la composición B. De forma preferente, el adapaleno se añade a la composición A.

Fórmula A \ Fórmula B	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
A1	X	X	X	X	X	X	X	X
A2	X	X	X	X	X	X	X	X
A3	X	X	X	X	X	X	X	X
A4	X	X	X	X	X	X	X	X
A5	X	X	X	X	X	X	X	X
A6	X	X	X	X	X	X	X	X
A7	X	X	X	X	X	X	X	X
A8	X	X	X	X	X	X	X	X

Ejemplo 2: medidas de densidad de espuma

A partir de los ejemplos de fórmulas descritas en el ejemplo 1 se han realizado medidas de densidad de espumas en el momento de la puesta en contacto de las 2 fórmulas intermedias A y B (T0) y después una vez finalizada la reacción química generada por la puesta en contacto de las dos composiciones.

Las fórmulas empleadas son: la fórmula A5, a la que se le ha añadido un colorante azul (FD&C Blue 1, en un contenido de un 0,0009% en peso con respecto al peso total de la fórmula A5); y la fórmula B7.

Densidad de la fórmula A5 (con colorante azul) = 1,108

Densidad de la fórmula B7 = 1,021

Espuma A5/B7 (50/50) = 0,290

La medida de la densidad de la espuma muestra que el volumen ha aumentado en un factor 4, lo que se confirma mediante las fotografías en la Figura 1. La fotografía de la izquierda representa el momento de la mezcla (T0) y la fotografía de la derecha representa la espuma obtenida una vez finalizada la reacción química ácido/base.

Ejemplo 3: Estudio comparativo de medición de la irritación

Protocolo de estudio

El estudio se realiza de acuerdo con el protocolo TG439 OCDE en vigor para el tiempo de aplicación corto (tiempo de contacto RHE/producto 15 minutos). Este protocolo está adaptado para un tiempo de aplicación largo (tiempo de contacto RHE/producto 18 horas).

El objetivo de este estudio consiste en evaluar la tolerancia de los soportes de las fórmulas completas e intermedias en epidermis humanas reconstruidas (RHE, modelo Episkin) a través de:

- la evaluación de la reducción del MTT (viabilidad celular),
- la medición de la liberación de la IL-1alfa (marcador de irritación).

Las fórmulas ensayadas son:

- Una composición intermedia de formulación ácida: ejemplo A7 placebo (es decir, que no contiene BPO).
- Una composición intermedia de formulación básica: ejemplo B7.
- La fórmula completa compuesta por la mezcla: A7 placebo + B7 (en una relación en peso 50/50).
- Una referencia comercial en forma de crema.

Resultados del estudio:

Mezcla ensayada	Exposición corta	Exposición larga	Conclusión
	Viabilidad (%)	Viabilidad (%)	Potencial irritante
B7	89,8	93,3	No irritante
A7 placebo	86,0	84,5	No irritante
Fórmula completa	95,8	83,4	No irritante
Referencia comercial	99,8	91,1	No irritante

Mezcla ensayada	Exposición corta	Exposición larga
	IL-1a frente a control	IL-1a frente a control
B7	1,5	2,0
A7 placebo	2,2	2,3
Fórmula completa	1,9	3,1
Referencia comercial	2,4	3,6

5

Las mediciones del MTT de acuerdo con el protocolo OCDE en vigor indican que ninguna de las fórmulas ensayadas es irritante.

La dosis de IL-1a de nuestra fórmula completa después de un tiempo corto y un tiempo largo de exposición muestra una tasa de marcadores de irritación más baja que después de la aplicación de la referencia comercial.

Ejemplo 4:

10

De forma empírica se ha establecido el contenido ideal de ácido cítrico, pirofosfato de sodio y dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato para reaccionar con un 5% de bicarbonato de sodio. Los valores están expresados en porcentaje peso/peso con respecto al peso de cada una de las dos fórmulas intermedias.

	R1	R2	R3
Bicarbonato de sodio	5%	5%	5%
Ácido cítrico	3,5%	-	-
Pirofosfato disódico	-	12	-
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato		-	7,2%

Con el fin de que el pH de la fórmula que contiene el activador de gas presente una compatibilidad óptima con la piel, hemos añadido citrato de sodio para crear un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio.

15

Una parte del tampón de ácido cítrico/citrato de sodio se puede sustituir ventajosamente por pirofosfato disódico y viceversa, como los contenidos mencionados a modo de ejemplo en la siguiente tabla:

Tabla III: los valores están expresados en porcentaje peso/peso con respecto al peso de cada una de las dos fórmulas intermedias

	E 1	E 2	E 3	E 4	E 5	E 6	E 7
Bicarbonato de sodio	5%	5%	5%	5%	3%	3%	3%
Ácido cítrico	3,5%	1,75%	1,4%	0	2,1%	1,05%	0
Citrato de Na	2,7%	1,3%	1%	0	1,6%	1,15%	0

ES 2 702 646 T3

	E 1	E 2	E 3	E 4	E 5	E 6	E 7
Pirofosfato disódico	0	6%	7,2%	12%	0	3,6%	7,2%

Una parte del tampón de ácido cítrico/citrato de sodio se puede sustituir ventajosamente por dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y viceversa, como los contenidos mencionados a modo de ejemplo en la siguiente tabla IV:

Tabla IV: los valores están expresados en porcentaje peso/peso con respecto al peso de cada una de las dos fórmulas intermedias

	E 1	E 8	E 9
Bicarbonato de sodio	5%	5%	5%
Ácido cítrico	3,5%	1,5%	0
Citrato de Na	2,7%	0,5%	0
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato	0	6,2%	10%

En un modo particular se ha determinado que, si la cantidad de ácido cítrico es superior o igual a 1,4, la cantidad de espuma es óptima cuando el pirofosfato disódico está presente en la composición de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[C] = 2,4[B] - 2,4[A]/0,7$$

Cuando:

[C] = contenido en peso de pirofosfato disódico en la composición intermedia A.

[A] = contenido en peso de ácido cítrico monohidrato en la composición intermedia A.

[B] = contenido en peso de bicarbonato de sodio en la composición intermedia B.

Por lo tanto, la ecuación mostrada más arriba permite calcular los contenidos óptimos entre el bicarbonato de sodio, el ácido cítrico y el pirofosfato de sodio.

REIVINDICACIONES

1. Composición autoespumante que contiene adapaleno y peróxido de benzoílo dispersados destinada a una aplicación tópica no enjuagada, que comprende:

- al menos una composición intermedia B que comprende un agente generador de gas seleccionado entre bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y sus mezclas,

- al menos una composición intermedia A que comprende un agente activador del agente generador de gas seleccionado entre un ácido, una sal de poliacido parcialmente salificada, una solución tampón de ácido débil y de su base conjugada, y las mezclas de estos compuestos, y

- peróxido de benzoílo contenido al menos en una de dichas composiciones intermedias A y B, y adapaleno o una de sus sales contenido en la otra composición intermedia; o alternativamente peróxido de benzoílo y adapaleno o una de sus sales contenidos en la misma composición intermedia A o B.

2. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que el peróxido de benzoílo está contenido en la composición intermedia A.

3. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que el adapaleno o una de sus sales está contenido en la composición intermedia A.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que no comprende agentes tensioactivos espumantes, en particular no comprende agentes tensioactivos seleccionados entre los agentes tensioactivos aniónicos, los agentes tensioactivos catiónicos, los agentes tensioactivos anfóteros y los agentes tensioactivos no iónicos de la familia de los alquilpoliglucósidos, y de las glucamidas.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el gas generado a partir del agente generador de gas consiste en dióxido de carbono (CO₂).

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el agente generador de gas consiste en bicarbonato de sodio.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el agente generador de gas está presente en la composición intermedia B en una cantidad dentro de un intervalo de un 1% a un 10%, preferiblemente de un 2% a un 8% en peso con respecto al peso de la composición intermedia B.

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el agente activador del agente generador de gas se selecciona entre el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fosfórico y el ácido pirofosfórico, y las sales de estos ácidos.

9. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que dicho agente activador se selecciona entre:

- un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo;

- ácido fosfórico, fosfato de sodio, pirofosfato disódico solos o mezclados con un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio, y de forma todavía más preferente el agente activador del agente generador de gas consiste en un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo o mezclado con fosfato sódico y/o pirofosfato disódico.

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la composición intermedia A se presenta en forma de una solución, un gel o una emulsión, y preferiblemente la composición intermedia A se presenta en forma de un gel.

11. Composición caracterizada por que resulta de la mezcla de dichas composiciones intermedias A y B tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su utilización como medicamento por aplicación tópica sobre la piel.

13. *Kit* o recipiente único con varios compartimentos que comprenden por separado al menos dos composiciones intermedias:

- una composición intermedia A que comprende al menos un agente activador del agente generador de gas tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y

- una composición intermedia B que comprende al menos un agente generador de gas, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;

- peróxido de benzoílo, que está contenido en al menos una de dichas composiciones intermedias A y B, y

adapaleno o una de sus sales contenida en la otra composición intermedia, o alternativamente peróxido de benzoflona y adapaleno o una de sus sales contenidos en la misma composición intermedia A o B.

14. *Kit* o recipiente único con varios compartimentos según la reivindicación precedente, caracterizado por que está concebido para mezclar las composiciones intermedias A y B en una relación en peso A/B dentro del intervalo de 0,5 a 2, preferiblemente de 0,5 a 1,5, más preferiblemente de 0,9 a 1,1, y todavía más preferiblemente igual a 1.

5

FIG. 1

