

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 264**

51 Int. Cl.:

A61K 8/365	(2006.01) A61K 8/04	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01) A61K 31/327	(2006.01)
A61K 9/46	(2006.01) A61K 47/36	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61K 8/19	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)	
A61K 47/12	(2006.01)	
A61K 8/38	(2006.01)	
A61Q 19/10	(2006.01)	
A61K 9/00	(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/EP2015/056783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015** **WO15144905**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015** **E 15713462 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018** **EP 3122324**

54 Título: **Espuma química que se aclara que contiene peróxido de benzoilo**

30 Prioridad:

28.03.2014 US 201461971658 P

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

15.03.2019

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 2 704 264 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 que se aclara que contiene peróxido de benzoilo

La presente invención tiene como objetivo un producto tópico de limpieza que se aclara, en forma de una espuma para el tratamiento cosmético y/o farmacéutico de las pieles acneicas que comprende peróxido de benzoilo en forma dispersa.

A pesar de las nuevas generaciones de tensioactivos espumantes, los productos de higiene y muy particularmente los productos de limpieza siguen siendo irritantes y pueden dar lugar a una tolerancia mediocre del producto. Sin embargo, el usuario asocia el volumen y la cantidad de espuma con el poder limpiador y la eficacia de este. Por lo tanto, existe una necesidad de poner a punto nuevas formas galénicas espumantes que contengan pocos o no contengan tensioactivos espumantes, que sean a la vez eficaces y respeten las expectativas del usuario, a la vez que mejoran la tolerancia de este tipo de productos.

Desde hace muchos años, el BPO o peróxido de benzoilo, de fórmula molecular $C_{14}H_{10}O_4$, es un agente terapéutico recomendado para el tratamiento del acné. En primer lugar, la eficacia del peróxido de benzoilo está unida a su descomposición cuando se pone en contacto con la piel. En efecto, las propiedades oxidantes de los radicales libres producidos durante esta descomposición son las que llevan al efecto deseado. Además, con el fin de mantener el peróxido de benzoilo con una eficacia óptima, es importante prevenir su descomposición antes de su utilización, es decir durante el almacenamiento.

Ahora bien, el peróxido de benzoilo es un compuesto químico inestable, lo que hace difícil su formulación en productos acabados. El BPO presenta además una reactividad cruzada con los otros ingredientes utilizados generalmente en las formulaciones tópicas lo que bien limita su utilización en ellas o bien hace necesario encontrar otras formas galénicas. Se puede citar, por ejemplo, la reactividad del BPO en presencia de tensioactivos en la composición. Además, el BPO está reconocido particularmente por ser difícilmente tolerado por los consumidores que siguen un tratamiento contra el acné. Esta tolerancia frente al BPO es muy variable en función de la fórmula que le sirve de vehículo.

Así, existe por lo tanto la necesidad de disponer de nuevas formas galénicas de producto limpiador espumante en las que el peróxido de benzoilo sea estable, bien tolerado, eficaz y agradable de aplicar.

En efecto, de forma general, las composiciones espumantes contienen una cantidad grande de tensioactivos espumantes. Este elevado contenido produce irritación cutánea. La presente invención tiene como objetivo proponer una composición que sea particularmente bien tolerada, como se muestra en los ejemplos presentados a continuación que ilustran uno de los métodos de evaluación de la tolerancia.

Existen diferentes métodos de evaluación de la tolerancia de un producto farmacéutico o cosmético de uso cutáneo, entre los cuales se pueden citar los ensayos *in vivo*, "*in used*" o "*human patch test*", pero también el ensayo *in vitro*, tal como el ensayo de medida de la irritación en la epidermis humana reconstruida (Reconstructed Human Epidermis o RHE) descrito en el protocolo TG439 OCDE. Este último método se detalla en el ejemplo 3.

Actualmente existen en el mercado espumas o composiciones espumantes limpiadoras. Sin embargo, todas presentan una serie de inconvenientes.

En efecto, existen cuatro tipos de espumas o composiciones espumantes limpiadoras:

- Aerosoles en los que la espuma es generada por un gas propulsor, pero con el inconveniente de ser aerosoles que presentan los riesgos bien conocidos de éstos (principalmente contaminación y riesgos respiratorios).
- Fórmulas ricas en tensioactivos espumantes. Estas fórmulas presentan el inconveniente de ser, en el mejor de los casos, ligeramente irritantes, pero más a menudo son irritantes. Además, los ingredientes activos sensibles a la presencia de tensioactivos espumantes, en cantidad bastante importante, no pueden ser previstos en este tipo de composición.
- Cremas batidas que se pueden aclarar, en las que se introducen burbujas de aire en el producto mediante un procedimiento de fabricación particular. Este procedimiento de fabricación presenta el inconveniente de ser muy restrictivo a nivel industrial y necesita de una gran inversión a nivel de material industrial de acondicionamiento.
- Fórmulas espumantes poco ricas en tensioactivos espumantes, pero acondicionadas en un envase/embalaje 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 ingredientes activos en forma dispersa).

Por lo tanto, subsiste la necesidad de poner a punto una composición cosmética o farmacéutica cuya forma galénica sea diferente a las formas galénicas conocidas con el fin de paliar sus inconvenientes y permitir así la utilización de

BPO en forma dispersa en composiciones espumantes, limpiadores, que se pueden aclarar y bien toleradas destinadas a una aplicación tópica en los seres humanos.

El objetivo de la presente invención es por lo tanto el proponer una composición tal que responda a estas necesidades.

5 La Solicitante ha puesto a punto así una nueva composición cosmética y/o farmacéutica, destinada a una aplicación tópica que se aclara, que se presenta en forma de una espuma con poco o sin tensioactivo espumante, es decir con un contenido en tensioactivo espumante que sea ventajosamente inferior o igual a 1% en peso de materia activa. Se entiende por tensioactivo espumante, los tensioactivos que producen una espuma voluminosa, estable y untuosa cuando se mezclan con agua según los ensayos bien conocidos por el experto en la técnica.

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

La forma galénica según la invención presenta la ventaja de garantizar una buena estabilidad del BPO. Además, esta formulación lleva ventajosamente a la obtención de una espuma suave, perfectamente tolerada y no irritante, que permite el tratamiento y la limpieza de las pieles acnéicas paliando a la vez los problemas de tolerancia y satisfaciendo al cliente en materia de calidad de la espuma.

15 Por último de forma ventajosa, esta forma galénica no necesita para su realización la utilización de gases propulsores o de aerosoles. Así, las espumas denominadas aerosol o pulverizador están excluidas del campo de la invención. Igualmente, las composiciones espumantes que se pueden aclarar de la técnica anterior del tipo composiciones espumantes clásicas ricas en tensioactivos espumantes y/o las fórmulas espumantes con contenidos más reducidos en tensioactivos pero que necesitan un sistema mecánico generador de espuma (tipo pulvorex) están excluidas
20 igualmente de la invención. Lo mismo ocurre con las composiciones espumantes que hacen intervenir un procedimiento de batido.

La presente invención tiene también como objetivo una composición para su utilización como medicamento por aplicación tópica sobre la piel. Según la invención, después de su aplicación la composición según la invención se elimina por aclarado.

25 La presente invención se describirá con más detalle en la descripción y los ejemplos siguientes, y a la vista de las figuras anexas a la presente solicitud.

La figura 1 muestra fotografías de una primera composición según la invención obtenida mediante la mezcla de dos composiciones intermedias A5 y B1 descritas en los ejemplos, inmediatamente después de la mezcla de estas cuando la reacción entre estas dos composiciones es completa (volumen de espuma máximo).

30 La figura 2 muestra fotografías de una segunda composición según la invención obtenida mediante la mezcla de dos composiciones intermedias A5 y B2 descritas en los ejemplos, inmediatamente después de la mezcla de estas cuando la reacción entre estas dos composiciones es completa (volumen de espuma máximo).

Esta composición es capaz de tomar la forma de una espuma por el solo hecho de su composición y puede ser así definida como una composición autoespumante para aplicación tópica.

35 La presente invención tiene, en consecuencia, como primer objetivo una composición que contiene peróxido de benzoilo destinada a una aplicación tópica que se presenta en forma de una espuma, ventajosamente de consistencia semisólida, con poco o sin tensioactivo espumante (contenido inferior o igual a 1% en peso, con respecto al peso de la composición total) que comprende un medio cosmética o farmacéuticamente compatible con una aplicación tópica que se aclara, principalmente sobre la piel.

40 Por composición que se presente en forma de una espuma, (igualmente denominada a continuación composición autoespumante), se entiende una composición de consistencia semisólida que tiene una forma aireada asimilable a una espuma.

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

- 45
- al menos una composición o fórmula intermedia A que comprende un agente activador del agente generador de gas elegido entre un ácido, una sal de poliacido parcialmente salificada, una disolución tampón de ácido débil y de su base conjugada, y las mezclas de estos compuestos, y
 - al menos una composición o fórmula intermedia B que comprende un agente generador de gas elegido entre el bicarbonato de sodio, el bicarbonato de potasio, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio y sus
50 mezclas, y
 - peróxido de benzoilo contenido en una al menos de dichas fórmulas intermedias A y B.

Preferentemente, el peróxido de benzoilo está contenido en la composición intermedia A.

La composición según la invención es autoespumante, es decir que forma espuma por mezcla simple de las composiciones A y B.

En función de los agentes presentes en la composición intermedia (o fórmula intermedia), así como de sus proporciones en dicha composición, esta se puede presentar en cualquier forma galénica o tener cualquier textura conocida utilizable en cosmética y/o en farmacia, para una aplicación tópica.

De forma preferida, cada composición intermedia (o fórmula intermedia) según la invención puede por lo tanto presentarse por ejemplo en forma de gel, emulsión (crema, crema sin tensioactivo, loción, leche o crema fluida), suero, disolución, suspensión y preferentemente en forma de emulsión (crema, crema sin tensioactivo, loción, leche o crema fluida) o de gel. El conjunto de estas formulaciones entran en la definición de la composición espumante en el marco de la invención.

Según 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, velocidad 2.

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

Según la invención, como la concentración de gas puede variar, la cantidad de burbujas en la composición puede variar y así dar una composición que puede ir de poco aireada a extremadamente aireada.

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

Así, según la invención, la composición autoespumante se puede presentar preferentemente en cualquier forma que vaya de aireada a 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 los anexos cutáneos. Se trata preferentemente de un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

Además, la composición puede comprender cualquier agente activo susceptible de presentar una actividad eventualmente terapéutica. Estos agentes activos pueden elegirse, entre otros, entre los agentes emolientes, los agentes humectantes, los agentes antirradicálicos, los agentes antiinflamatorios, las vitaminas, los agentes despigmentantes, los agentes antiacneicos, los agentes antiseborreicos, los agentes antifúngicos, los agentes queratolíticos, los filtros solares, los agentes adelgazantes y los agentes de coloración de la piel.

La composición según la invención puede comprender, además de los principios activos mencionados anteriormente, adyuvantes cosmética y/o farmacéuticamente aceptables, tales como los dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservadores, fases grasas, cuerpos grasos, agentes espesantes, colorantes, perfumes, tensioactivos no espumantes, gelificantes, complejantes, neutralizantes, agentes enmascaradores de olor, cargas, quelantes, agentes reductores, plastificantes, suavizantes, agentes hidratantes, pigmentos, arcillas, cargas minerales, coloides minerales, polímeros, proteínas, agentes nacarantes, ceras, aceites como por ejemplo las parafinas, ácidos grasos, ésteres sólidos de alcohol graso o de ácidos grasos, gomas y agentes mojanter.

Obviamente, el experto en la técnica se asegurará de elegir el o los adyuvantes eventuales adicionales y/o su cantidad de forma que las propiedades del (o de los) principio(s) activo(s) que puedan ser añadidos a la composición según la invención no sean alteradas, o no lo sean esencialmente, por la agregación prevista.

También pueden estar presentes colorantes tales como el FD&C Blue 1 en al menos una de las composiciones intermedias. Dichos colorantes presentan la ventaja de colorear uno de los intermedios de la formulación. Esta coloración permite el control de la mezcla adecuada de los dos intermedios de la formulación y de poner en valor la formación de la espuma.

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

En la medida en la que la o las composición(ones) (o fórmula(s)) intermedia(s) necesita(n) un almacenamiento en al menos 2 compartimentos por razones de estabilidad de los ingredientes, la presente invención se refiere bien a un único contenedor compartimentado (alojando cada compartimento una fórmula intermedia) y que preferentemente comprende 2 ó 3 compartimentos, o bien a un kit que comprende cada fórmula intermedia almacenada independientemente una de la otra y físicamente separadas.

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.

De forma más específica, la composición (o fórmula) intermedia A se puede presentar en forma de una disolución, de una emulsión (loción, crema, crema sin emulsionante, leche, crema fluida) o 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 ácido/base de pH ácido) que puede ser, como ejemplo no limitativo, el par ácido cítrico/citrato de sodio.

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

Así, la invención tiene igualmente como objetivo un kit o un contenedor único con varios compartimentos tal como se ha definido anteriormente, que permite la preparación extemporánea de una composición autoespumante según la invención, que comprende de forma separada 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, y
- estando el peróxido de benzoilo contenido en una al menos de dichas fórmulas intermedias A y B.

Preferentemente, el peróxido de benzoilo está contenido en la composición intermedia A.

Agente activador de gas

El agente activador del agente generador de gas (igualmente denominado "agente activador de gas") es un compuesto que reacciona con el agente generador de gas por una reacción química (preferentemente una reacción ácido-base) que libera un gas.

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

Según la invención, el tampón ácido/base de dicho ácido puede ser cualquier tampón ácido/base del ácido débil, como por ejemplo un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio o también un tampón de ácido tártrico/tartrato de sodio. Preferentemente, se citaran los alfa-hidroxiácidos que son ácidos débiles que tienen preferentemente un pKa comprendido entre 2 y 6, tal como el ácido cítrico, el ácido tártrico, el ácido málico, el ácido láctico, pero también el ácido fosfórico y el ácido pirofosfórico y sus sales parcialmente salificadas tales como el pirofosfato de disodio o el dihidrogenofosfato de sodio, denominado también fosfato monosódico.

Preferentemente, según la invención, el activador de gas se elige entre un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo, o el ácido fosfórico, el fosfato de sodio y el pirofosfato de disodio solos o mezclados con el tampón de ácido cítrico/citrato de sodio.

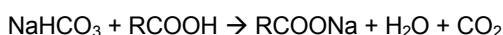
Según un modo de realización muy preferido, el agente activador de gas es un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo o mezclado con fosfato sódico y/o pirofosfato de disodio.

En composiciones para pieles sensibles o para pieles lesionadas como las pieles acnéicas, el contenido en ácido cítrico/citrato de sodio es preferentemente inferior o igual a 2,4% con respecto al peso total de la composición intermedia A, de forma que se limite cualquier riesgo de picor. Con el fin de mejorar la tolerancia y evitar la sensación de picor, de forma preferida, el tampón de ácido cítrico/citrato de sodio se emplea mezclado con pirofosfato de disodio o dihidrogenofosfato de sodio.

Según la invención, dicho agente activador de gas puede estar presente en la fórmula intermedia A en una cantidad que puede ir de 0,001% a 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 presente la propiedad de generar un gas por reacción química. A este respecto, se puede citar cualquier compuesto que, cuando se mezcla con un ácido débil, pueda formar un gas mediante una reacción química equivalente a la siguiente:



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

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

Preferentemente, según la invención, la fórmula intermedia B comprende un agente generador de gas carbónico que, de forma particularmente preferida, es el bicarbonato de sodio.

Dicho agente generador de gas puede estar presente en la fórmula intermedia B en una cantidad que va de 1% a 10%, preferentemente de 2% a 8% en peso, con respecto al peso la fórmula B.

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

- 5 Según la invención, la (o las) fórmula(s) intermedia(s) A y B descrita(s) anteriormente comprende(n) peróxido de benzolilo en una cantidad que va de 0,0001% a 20% de peróxido de benzoilo, preferentemente de 0,025% a 10%, todavía más preferentemente de 2,5% a 5% en peso, con respecto al peso de la composición total.

10 En la presente descripción, se entiende por composición total o fórmula total, la composición del producto en forma de espuma después de la mezcla de dichas composiciones intermedias. De forma preferida, el BPO está contenido en la composición A a pH ácido con el fin de optimizar su estabilidad.

15 La fórmula intermedia A se puede presentar en cualquier forma galénica compatible con la forma galénica deseada para la composición final obtenida mediante la mezcla de la fórmula A con la fórmula B. Ventajosamente, la fórmula A puede ser un gel, una disolución, una suspensión, una emulsión (crema, crema sin tensioactivo, loción, leche, crema fluida), preferentemente un gel que garantice la suspensión y la estabilidad del BPO. Según un modo de realización particularmente preferido, la fórmula intermedia A es un gel.

20 La fórmula intermedia B se puede presentar en cualquier forma galénica compatible con la forma galénica deseada para la composición final obtenida mediante la mezcla de la fórmula B con la fórmula A. Ventajosamente, la fórmula B puede ser un gel, una disolución, una suspensión, una emulsión (crema, crema sin tensioactivo, loción, leche, crema fluida), preferentemente un gel, una disolución o una emulsión. Según un modo de realización particularmente preferido, la fórmula intermedia B es una emulsión y contiene una fase grasa que contiene uno o varios aceites, tales como los descritos a continuación.

25 Cada fórmula del kit o del contenedor de varios compartimentos, tal como se ha definido anteriormente según la invención, comprende un medio fisiológicamente aceptable, que transporta el o los compuestos, y elegido de forma tal que los compuestos sean aptos para reaccionar uno con el otro para formar una composición autoespumante durante la mezcla de al menos las fórmulas intermedias A y B.

Así, la mezcla extemporánea de al menos la fórmula A y la fórmula B crea la composición autoespumante según la invención.

30 Durante la mezcla de las dos fórmulas A y B, el agente generador de gas, tal como el bicarbonato de sodio, puede reaccionar con el agente activador de gas, tal como el ácido, y dar así principalmente la sal correspondiente al ácido, agua y gas CO₂. Este gas, aprisionado en las burbujas de la composición, es el que crea la espuma que caracteriza la composición autoespumante de la invención.

Así, mediante la mezcla de al menos la fórmula intermedia A y la fórmula intermedia B, se obtiene la composición de espuma denominada composición total. Por supuesto, en la composición obtenida después de la mezcla de al menos las fórmulas A y B puede quedar agente activador de gas y/o agente generador de gas que no haya reaccionado.

35 Ventajosamente, el kit o el contenedor único con varios compartimentos según la invención puede estar concebido de forma tal que durante la preparación de la composición según la invención, las fórmulas intermedias A y B se puedan mezclar en una relación en peso A/B que va de 0,5 a 2, preferentemente de 0,5 a 1,5, más preferentemente próxima a 1 (es decir, de 0,9 a 1,1) y aún más preferentemente de 1. Esto significa que el kit puede estar concebido para liberar simultáneamente dosis (en peso) de las composiciones intermedias A y B que pueden estar en una relación en peso que va de 2 dosis de B por 1 dosis de A a 2 dosis de A por 1 dosis de B, preferentemente de 2 dosis de B para 1 dosis de A a 3 dosis de A por 2 dosis de B. Según un modo de realización preferido de la invención, el kit está concebido para liberar simultáneamente 1 dosis en peso de A y 1 dosis en peso de B.

40 Según la invención, el kit se puede presentar en cualquier forma compatible por una parte con una conservación separada de las fórmulas intermedias A y B y, por otra parte, con la capacidad para realizar la mezcla de A y B extemporáneamente.

Por ejemplo, las fórmulas intermedias A y B pueden estar en un estuche con al menos dos compartimentos separados, cada uno de ellos conteniendo A o B.

45 Según otro aspecto, el kit se puede presentar en forma de una jeringa con al menos dos cuerpos separados, cada uno provisto de un pistón, conteniendo dichos dos cuerpos A y B, y estando concebidos para liberar simultáneamente, mediante el ejercicio de una fuerza sobre el pistón, las dosis deseadas de A y B.

50 La invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación de una composición según la invención, caracterizada por que para obtener la composición autoespumante se mezcla de forma extemporánea al menos una dosis de fórmula intermedia A y una dosis de fórmula intermedia B del kit, tal como se han definido anteriormente, en

proporciones relativas en peso A/B que pueden ir de 0,5 a 2, preferentemente de 0,5 a 1,5 y más preferentemente de 1.

Con el fin de obtener una espuma (composición final) óptima, los inventores han buscado experimentalmente los contenidos óptimos de agente generador de gas (preferentemente el bicarbonato de sodio) y en agente activador de gas (preferentemente el ácido cítrico y/o el pirofosfato de disodio y/o el dihidrogenofosfato de sodio).

Así, se ha determinado experimentalmente que cuando el agente activador de gas es el ácido cítrico, la relación ponderal ácido cítrico/bicarbonato de sodio en la composición total está comprendida entre 0,1 y 2, preferentemente entre 0,5 y 1 y de forma preferida igual a 0,7.

Igualmente, se ha determinado que cuando el agente activador de gas es el pirofosfato de disodio, la relación ponderal pirofosfato de disodio/bicarbonato de sodio en la composición total está comprendida entre 0,5 y 5, preferentemente entre 1 y 3 y de forma preferida es igual a 2,4.

Igualmente, se ha determinado que cuando el agente activador de gas es el dihidrogenofosfato de sodio, la relación ponderal dihidrogenofosfato de sodio monohidrato/bicarbonato de sodio en la composición total está comprendida entre 0,5 y 5, preferentemente entre 1 y 3 y de forma preferida es igual a 2.

Los ejemplos de las relaciones bicarbonato de sodio/ácido cítrico, bicarbonato de sodio/pirofosfato de sodio y bicarbonato de sodio/hidrogenofosfato de sodio se describen en el ejemplo 4.

De forma sorprendente, la asociación ácido cítrico/citrato de sodio, pirofosfato de disodio y un sistema gelificante compatible con la forma galénica 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 produce ninguna sensación desagradable en la piel y que permite la liberación de gas y así la creación de espuma.

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

Según la invención, la temperatura ambiente corresponde a una temperatura que va de 15°C a 25°C.

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

Fórmula A5	T0		T3 meses		T6 meses	
pH	3,54	25°C	4,0		-	
		30°C	4,0		-	
		40°C	4,0		-	
Viscosidad cP Brookfield RV DVII	Aguja 3 Velocidad 5 16.000	25°C	Aguja 3 Velocidad 5	17.600	Aguja 3 Velocidad 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 en principio activo que contiene no evoluciona con el tiempo en las diferentes condiciones de temperatura (TA, 30°C y 40°C).

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

Tabla II: Estabilidad química del BPO en la fórmula intermedia A5 (ejemplo 1)

Fórmula A5	T0		T1 mes	T2 meses	T3 meses	T6 meses
% p/p de BPO (HPLC)	102	25°C	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 elegidos entre los agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes conservantes, cuerpos grasos, agentes espesantes, colorantes, perfumes, tensioactivos, agentes gelificantes, agentes complejantes, agentes neutralizantes, agentes emulsionantes espumantes, agentes emulsionantes no espumantes, cargas, agentes quelantes, agentes reductores, enmascaradores de olor, agentes plastificantes, agentes suavizantes, agentes hidratantes, pigmentos, arcillas, cargas minerales, coloides minerales, polímeros, proteínas, agentes nacarantes, ceras, aceites como por ejemplo las parafinas, siliconas, ácidos grasos, ésteres sólidos de alcohol graso o de ácidos grasos, gomas y agentes mojanteres.

Colorantes hidrosolubles tales como el FD&B Blue 1 (de fórmula molecular $C_{37}H_{34}N_2Na_2O_9S_3$) y colorantes liposolubles, tal como el Rojo Sudán III o el Rojo Nilo presentan la ventaja de colorear uno de los intermedios de formulación. Esta coloración permite el control de la mezcla adecuada de los dos intermedios de formulación y poner en valor la formación de la espuma. Esta coloración se presenta principalmente 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 el agente activador del agente generador de gas contiene preferentemente al menos un agente gelificante y/o un agente de suspensión.

Los geles que contienen BPO son conocidos por ser muy complicados de estabilizar. La viscosidad y el poder de suspensión de estas fórmulas son a menudo difíciles de garantizar a lo largo del tiempo. Además, la formulación A puede contener cantidades elevadas de ácido y de electrolitos.

Como ejemplos no limitativos de gelificantes y/o agentes de suspensión resistentes a la vez al BPO, a los electrolitos y a los pH ácidos que pueden entrar en las composiciones A según la invención, se pueden citar las mezclas preparadas para ser utilizadas, tales como el poliacrilato-13 y poliisobuteno y polisorbato 20 vendidos por Seppic con el nombre Sepiplus 400®, los polisacáridos con, como ejemplos no limitantes, la goma xantana, tal como el Xantural180® vendido por la sociedad Kelco, la goma gellan vendida con el nombre de Kelcogel® por la sociedad Kelco, la goma de esclerocio vendida con el nombre de Amigel® por Alban Muller Industrie, la goma de guar y sus derivados, tal como el hidroxipropil guar vendido con el nombre de Jaguar HP-105® vendido por Rodhia, la celulosa y sus derivados tal como la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio vendida con el nombre de Blanose CMC 7H4XF® por la sociedad Hercules, la hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Methocel E4M® Premium por la sociedad Dow Chemical o la hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Natrosol HHX 250® por la sociedad Aqualon, la familia de los silicatos de aluminio y magnesio, tal como el Veegum K®, el Veegum Plus® o el Veegum Ultra® vendidos por la sociedad 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 repartidos en cuatro grandes familias: κ , λ , β , ω , tal como los Viscarin® y los Gelcarin® comercializados por la sociedad IMCD. O también el alcohol polivinílico conocido también con la abreviatura PVA, vendido por Merck con el nombre de alcohol polivinílico 40-88®. De manera preferida se utilizarán el Veegum K® y el Xantural 180® asociados.

El agente gelificante tal como se ha descrito anteriormente puede ser utilizado en concentraciones preferentes que van de 0,001% a 15% y más preferentemente que van de 0,15% a 5% en peso con respecto al peso de la fórmula intermedia A.

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

La composición intermedia B que contiene al menos el agente generador de gas contiene preferentemente al menos un agente gelificante y/o agente de suspensión.

Como ejemplos no limitativos de gelificantes y/o agentes de suspensión y/o gelificantes resistentes a la vez a los electrolitos y a los pH básicos que pueden entrar en las composiciones intermedias B según la invención, se pueden citar los polímeros de ácido acrílicos como el polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo de C10-30, tales como los carbómeros denominados no sensibles a los electrolitos, vendidos con el nombre de Ultrez 20®, Ultrez 10®, Carbopol 1382® o Carbopol ETD2020NF® y Aqua SF1® vendidos por la sociedad Lubrizol, la mezcla de copolímero de acrilato de amonio/acrilamida y poliisobuteno y polisorbato 20 vendida por Seppic con el nombre de Sepiplus 265®, los polisacáridos con, como ejemplos no limitativos, la goma xantana, tal como el Xantural180® vendido por la sociedad Kelco, la goma gellan vendida con el nombre de Kelcogel® por la sociedad Kelco, la goma de esclerocio vendida con el nombre de Amigel® por Alban Muller Industrie, la goma de guar y sus derivados, tal como el hidroxipropil guar vendido con el nombre de Jaguar HP-105® vendido por Rodhia, la celulosa y sus derivados tal como la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio vendida con el nombre de Blanose CMC 7H4XF® por la sociedad Hercules, la hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Methocel E4M® Premium por la sociedad Dow Chemical o la hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Natrosol HHX 250® por la sociedad Aqualon, la familia de los silicatos de aluminio y magnesio, tal como el Veegum K®, el Veegum Plus® o el Veegum Ultra® vendidos por la sociedad Vanderbilt, la familia de los almidones modificados tales como el almidón de patata modificado vendido con el nombre de Structure Solanace® o la harina de tapioca conocida con el nombre de Naviance Tapioca P® vendida por Akzo Novel o la familia de los carragenanos en particular

repartidos en cuatro grandes familias: κ , λ , β , ω , tal como los Viscarin® y los Gelcarin® comercializados por la sociedad IMCD.

El agente gelificante tal como se ha descrito anteriormente puede ser utilizado en concentraciones preferentes que van de 0,001% a 15% y, más preferentemente, que van de 0,15% a 5% en peso con respecto al peso de la fórmula intermedia B.

Agentes mojantes

La composición según la invención puede contener uno o varios agentes mojantes. En este caso, este o estos agentes mojantes se presentan en la composición intermedia que contiene el BPO.

Entre los agentes mojantes que tienen como función disminuir la tensión superficial y permitir que el BPO se incorpore más fácilmente en la fórmula y principalmente en el momento de su trituración, se utilizan preferentemente, sin que la lista sea limitativa, un agente mojante 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 lauroglicol y el etoxidiglicol. Preferentemente, los agentes mojantes están en forma líquida de forma que se incorporen fácilmente en la composición sin que sea necesario calentarla.

El agente mojante particularmente preferido es el Lutrol L44® vendido por la sociedad BASF. Se puede utilizar en concentraciones preferentes que van de 0,001% a 5% y, más preferentemente, que van de 0,01% a 1% en peso con respecto al peso de la composición total.

Agentes humectantes

Entre los agentes humectantes y/o emolientes que tienen como función 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 el agua a la temperatura ambiente (25°C), principalmente elegido entre los polioles que tienen principalmente de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente 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 o la lactosa), los polietilenglicoles (PEG) (por ejemplo, el Lutrol E400), la urea y los aminoácidos (por ejemplo, la serina, la citrulina, la arginina, la asparagina y la alanina).

Como ejemplo de agente humectante y/o emoliente preferido se pueden citar la glicerina y el propilenglicol.

Los agentes humectantes se pueden utilizar, solos o en asociación, en concentraciones preferentes que van de 0,001% a 30%, y más preferentemente, que van de 0,01% a 10% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Agentes quelantes

Entre los agentes quelantes se pueden citar como ejemplos no limitativos, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), el ácido etilendiamino-di-(O-hidroxifenil)acético (EDDHA), el ácido hidroxí-2-etilendiaminotriacético (HEDTA), el ácido etildiamino-di-(O-hidroxí-p-metilfenil)acético (EDDHMA) y el ácido etilendiamino-di-(5-carboxi-2-hidroxifenil)acético (EDDCHA). Como agente quelante preferido se puede citar el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) vendido principalmente con el nombre de Titriplex III®. Se puede utilizar en concentraciones preferidas que van de 0,001% a 1% y, más preferentemente, de 0,05% a 0,1% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Ingredientes activos cosméticos

La composición según la invención puede contener uno o varios ingredientes activos cosméticos como por ejemplo, de modo no limitativo, la alantoina con propiedades anti-irritantes, el gluconato de zinc antiacneico, el glicirrizato de dipotasio por sus propiedades anti-inflamatorias o también el alfa-bisabolol cicatrizante.

Cargas y partículas

Se pueden usar cargas y/o partículas para estabilizar e impulsar la espuma. Algunas de entre ellas tienen la propiedad particular de colocarse en la interfaz agua/aire y así estabilizar esta interfaz. Como cargas se pueden citar el talco, los óxidos de metales tales como el óxido de zinc, el dióxido de titanio TiO₂ T2000 vendido por la sociedad Merck con el nombre de Eusolex® T-2000, las arcillas tales como las laponitas®, bentonitas® o las bentonitas®, pero también los éteres de celulosa tal como el Methocel K100 LV® comercializado por la sociedad Dow, las sílices tales como la Aerosil® R972 vendida por la sociedad Evonik o la sílice HDK® H13L vendida por Wacker. Se pueden utilizar en concentraciones que van de 0,01% a 10% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Acetites de la fase grasa

La composición según la invención puede comprender igualmente una fase grasa. Esta fase grasa puede comprender, por ejemplo, ceras, aceites o mantequillas vegetales, minerales, animales o sintéticas, aceites de siliconas y sus mezclas.

- 5 La fase grasa puede estar presente en una y/o 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, esta está contenida preferentemente en la composición intermedia B.

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.

- 10 Como ejemplo de aceite mineral se pueden citar, por ejemplo, aceites de parafina de diferentes viscosidades, tales como el Primol 352®, el Marcol 82® y el Marcol 152® vendidos por la sociedad Esso.

Como aceite vegetal se pueden citar el aceite de almendra dulce, el aceite de palma, el aceite de soja, el aceite de sésamo, el aceite de girasol y el aceite de oliva.

- 15 Como aceite animal o su sustituto de origen vegetal, se pueden citar la lanolina, el escualeno, el aceite de pescado, con el perhidroescualeno como derivado, vendido con el nombre Sophiderm® por la sociedad Sophim.

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

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

Las fases grasas pueden estar presentes, según la forma galénica de cada intermedio de formulación, en contenidos que van de 0% a 95% en peso con respecto al peso de cada intermedio.

Cuerpos grasos no líquidos

- 30 La composición según la invención puede igualmente comprender cuerpos grasos sólidos, tales como las ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos tales como el ácido esteárico, alcoholes grasos tales como el Speziol C18 pharma o el Speziol C16® vendido por la sociedad Cognis y agentes de textura de tipo tribehenato tal como el Compritol 888® vendido por la sociedad Gattefossé o los aceites de ricino hidrogenados tales como el Cutina HR vendido por la sociedad Cognis o el estearato de glicerilo tal como el Geleol® vendido por la sociedad Gattefossé. Estos cuerpos grasos no líquidos se pueden utilizar solos o en mezclas de 0% a 30% en peso con respecto al peso de la fórmula total. Sin embargo, se ha observado una calidad de espuma excepcional cuando hay presentes alcoholes grasos de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (estando n comprendido entre 11 y 23) en contenidos superiores a 1% en peso con respecto al peso de la fórmula total.
- 35

Emulsionantes no iónicos

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

- 45 Como emulsionantes preferidos se pueden citar emulsionantes hidrófilos de tipo estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100 vendido con el nombre de Arlcel 165FL® por la sociedad Uniquema, emulsionantes lipófilos de tipo Glucate SS® y Glucamate SSE®, polioxietileno (21) estearil éter vendido con el nombre Brij721® por la sociedad Uniquema o también, en la misma familia, el Brij S2® y el Brij S20®. La cera autoemulsionante vendida por Croda con el nombre de Polawax NF®. Se pueden citar igualmente 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 ésteres de alcoholes grasos tales como el estearil éter POE (21) (HLB = 15,5) o el cetareth 20 vendido con el nombre de Eumulgin® B2 PH Cognis (HLB de 15,5), o tensioactivos no iónicos de HLB baja, 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 baja HLB como el diestearato de sacarosa. En otro modo según la invención, los tensioactivos utilizables son los ésteres de poliglicerol. Se trata de ésteres de ácidos grasos poliglicerinados obtenidos por condensación de la glicerina. Emulsionantes glicolipídicos tal como el Montanov 202® vendido por la sociedad Seppic. Algunos emulsionantes se pueden vender en forma de
- 50

mezcla, tal como los Emulium Kappa® y Emulium Delta® vendido por Gattefosse. Estos tensioactivos se pueden usar solos o en asociación de forma que la HLB del sistema sea superior a 12 y preferentemente superior a 15.

Dichos emulsionantes se pueden usar entre 0,01% y 30% en peso con respecto al peso de la composición total, preferentemente entre 0,1% y 15% y más preferentemente entre 0,5% y 7%.

5 Agente conservador de la composición B

Se pueden citar como ejemplos de conservadores, 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 conservador preferido se puede citar la asociación de fenoxietanol y pentilenglicol.

10 Agentes limpiadores de la composición B

En un modo particular, la composición B que contiene el agente generador de gas es una crema sin tensioactivo espumante y contiene agentes limpiadores no espumantes que, en cuanto a ellos solos, no son capaces de generar espuma, tales como el PEG-12 dimeticona sulfosuccinato de disodio vendido por Rodhia con el nombre de Mackanate® Ultra Si, el cocoanfoacetato de sodio o el cocoanfodiacetato de disodio vendidos por Evonik con el nombre de Rewoteric AMC® y Rewoteric AM2CNM®, ésteres de azúcar como los vendidos por Sisterna con el nombre de PS750-C® o SP70-C®. Las cantidades de estos agentes limpiadores están comprendidas entre 0 y 1% en peso con respecto al peso total de la fórmula B.

Tensioactivos espumantes de la composición B

En otro modo particular, la composición B que contiene el agente generador de gas es un gel o una crema y contiene una pequeña cantidad de tensioactivos espumantes.

La solicitante ha sabido seleccionar un tensioactivo espumante estable en el tiempo en presencia de una gran concentración de bicarbonato de sodio. Los tensioactivos siguientes han sido ensayados en la mezcla: olefina C14-C16 sulfonato de sodio revendido por Clariant con nombre de Hostapur® OSB o bien Hostapur® Liq, pero también el Nans®a LSS 495-H revendido por Hunstman, Rodacal LSS 80 RPB de Rodhia, Bio-Terge® As-90 Beads de Stepan, el cocoilglicinato de sodio revendido por Clariant con el nombre de Hostapon® SG, el cocoilisetionato de sodio revendido por Clariant con el nombre de Hostapon® SCI85 G, el lauroilmetilisetionato de sodio revendido por Innospec con el nombre de Iselux® LG, el glucósido de decilo revendido por Cognis con el nombre de Plantacare® 2000 Up, el coceth-sulfato de zinc revendido por Zschimmer & Schwarz con el nombre de Zetesol® Zn, el monolaurato de glicerilo revendido por Rossow con el nombre de Poem® DL 100, el PEG-5 lauril citrato sulfosuccinato de disodio revendido por Evonik con el nombre de Rewopol SB C55®.

Entre los tensioactivos espumantes incorporados en el intermedio de formulación B, el único que ha mantenido sus propiedades espumantes y sus propiedades organolépticas (tales como el color y el olor) es el olefina C14-16 sulfonato de sodio.

Las cantidades de este tensioactivo espumante pueden estar comprendidas entre 0% y 1% en peso con respecto al peso de la fórmula total.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin restringir su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ejemplos de fórmulas

Ejemplos de fórmula A: composiciones intermedias A que contienen el agente activador del agente generador de gas

Las fórmulas intermedias A se han preparado siguiendo el procedimiento siguiente:

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

Etapas 2: Paralelamente, realizar la fase de triturado que contiene el BPO, el agua, el propilenglicol y el poloxámero 124, con cizallamiento grande.

Etapas 3: A una temperatura inferior a 30°C, mezclar las composiciones resultantes de las etapas 1 y 2.

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

En los ejemplos de fórmulas siguientes, las cantidades se expresan en porcentaje con respecto al peso de la fórmula intermedia y no con respecto al peso de la fórmula total (se entiende por fórmula total, 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
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 H ₂ O	Citric acid	3
Citrato de sodio 3H ₂ O	Sodium citrate	0,8
Lutrol L44®	Poloxamer 124	0,2
Propilenglicol	Propylene glycol	4
BPO	Benzoyl peroxide	5,2

5 *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

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 de disodio	Disodium pyrophosphate	12
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 de disodio	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

5 *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 de disodio	Disodium pyrophosphate	8,4
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

Ejemplo A7

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
Alcohol polivinílico 40-88%®	Polyvinyl alcohol	2
Pirofosfato de disodio	Disodium pyrophosphate	7,2
Phenoxethol®	Phenoxyethanol	0,5
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	0,0009

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
Dihidrogenofosfato de sodio	Sodium phosphate	6,2
Phenoxethol®	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

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

Las fórmulas intermedias B se han preparado siguiendo el procedimiento siguiente:

Etapas 1': A una temperatura superior a 60°C, añadir con agitación los gelificantes a la fase acuosa principal.

Etapas 2': Añadir los agentes limpiadores o espumantes así como los aditivos tales como los conservantes a una temperatura adecuada.

Etapa 3': Neutralizar la mezcla.

Etapa 4': A una temperatura inferior a 40°C, añadir el bicarbonato de sodio.

En un modo particular, puede calentarse una fase grasa (que contiene los aceites, las ceras y los tensioactivos) a una temperatura superior a 60°C e incorporarse a la fase principal después de la etapa 1'.

5 *Fórmula B1*

Ingredientes	Nombre INCI	%
Agua	Water	qsp 100
Veegum K®	Magnesium aluminium silicate	2,5
Satiaxane UCX 911®	Xanthan gum	0,5
Titriplex III®	Disodium EDTA	0,1
Plantactiv PGL®	Dipotassium glycyrrhizate	0,5
Gluconato de zinc®	Zinc gluconate	0,4
Hostapur OSB®	(C14-16) sodium olefin sulfonate	2
NaOH al 10% en disol. ac.	Sodium hydroxyde	1
Bicarbonato de sodio	Sodium hydrogeno carbonate	5
Fenoxietanol	Phenoxyethanol	1
Hydrolite 5	Pentylene glycol	5

Fórmula B2

Ingredientes	Nombre INCI	%
Agua	Water	qsp 100
Veegum K®	Magnesium aluminium silicate	2,5
Satiaxane UCX 911®	Xanthan gum	0,6
Titriplex III®	Disodium EDTA	0,1
Plantactiv PGL®	Dipotassium glycyrrhizate	0,5
Gluconato de zinc	Zinc gluconate	0,4
Eumulgin B2®	Ceteareth-20	3
Mackamate Ultra-SI®	Disodium PEG-12 dimethicone sulfosuccinate	2
Probenz®	Potassium sorbate	0,5
Parleam®	Hydrogenated polyisobutene	6
Speziol C16-C18®	Cetostearyl alcohol	7
NaOH al 10% en disol. ac.	Sodium hydroxyde	1
Bicarbonato de sodio	Sodium hydrogeno carbonate	5
Fenoxietanol	Phenoxyethanol	1

Fórmula B3

Ingredientes	Nombre INCI	%
Agua	Water	qsp 100
Veegum K®	Magnesium aluminium silicate	2,5
Satiaxane UCX 911®	Xanthan gum	0,6
Titriplex III®	Disodium EDTA	0,1
Plantactiv PGL®	Dipotassium glycyrrhizate	0,5
Gluconato de zinc	Zinc gluconate	0,4
Eumulgin B2®	Ceteareth-20	3
Mackamate Ultra-SI®	Disodium PEG-12 dimethicone sulfosuccinate	2
Probenz®	Potassium sorbate	0,5
Parleam®	Hydrogenated polyisobutene	6
Speziol C16-C18®	Cetostearyl alcohol	7
NaOH al 10% en disol. ac.	Sodium hydroxyde	1
Carbonato de sodio	Sodium carbonate	5
Fenoxietanol	Phenoxyethanol	1

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

5

Fórmula B \ Fórmula A	B1	B2	B3
A1	X	X	X
A2	X	X	X
A3	X	X	X
A4	X	X	X
A5	X	X	X
A6	X	X	X
A7	X	X	X

Ejemplo 2: Medidas de densidad

A partir de los ejemplos de fórmulas descritos 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 cuando la reacción química generada por la puesta en contacto de las dos composiciones ha finalizado.

10

a)

Densidad de la fórmula A5 = 1,108

Densidad de la fórmula B1 = 1,052

Espuma A5/B1 (50/50) = 0,251

La medida de la densidad de la espuma muestra que el volumen ha aumentado en un factor de 5 y se confirma por las fotos de la figura 1. La foto de la izquierda representa el momento de la mezcla (T0) y la foto de la derecha representa la espuma obtenida cuando la reacción química ácido/base ha finalizado.

b)

5 Densidad de la fórmula A5 = 1,108

Densidad de la fórmula B2 = 1,012

Espuma A5/B2 (50/50) = 0,340

10 La medida de la densidad de la espuma muestra que el volumen ha aumentado en un factor de 3 y se confirma por las fotos de la figura 2. La foto de la izquierda representa el momento de la mezcla (T0) y la foto de la derecha representa la espuma obtenida cuando la reacción química ácido/base ha finalizado.

Ejemplo 3: Estudio comparativo de la medida de la irritación

Protocolo de estudio

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

El objetivo de este estudio es evaluar la tolerancia de los soportes de las fórmulas completas y el intermedio sobre epidermis humanas reconstruidas (RHE por sus iniciales en inglés, modelo Episkin) por medio de:

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

20 Las fórmulas ensayadas son:

- una composición intermedia de formulación ácida: ejemplo A7 placebo (es decir, que no contiene BPO), no coloreada (es decir, que no contiene colorante)
- una composición intermedia de formulación básica: ejemplo B1
- una composición intermedia de formulación básica: ejemplo B2
- 25 - la fórmula completa 1 compuesta por la mezcla: A7 placebo + B1 (en una relación 50/50 en peso)
- la fórmula completa 2 compuesta por la mezcla: A7 placebo + B2 (en una relación 50/50 en peso)
- una referencia comercial en forma de gel limpiador

Resultados del estudio

Mezcla ensayada	Exposición corta	Exposición larga	Conclusión
	Viabilidad (%)	Viabilidad (%)	Potencial irritante
B1	92,5	59,6	No irritante
A7 placebo	86,0	84,5	No irritante
Fórmula completa 1	93,2	86,8	No irritante
Fórmula completa 2	95,8	83,4	No irritante
Ref. comercial	76,6	6,7	Potencialmente irritante

Ensayo ítem	Exposición corta	Exposición larga	Conclusión
	IL-1a vs control	IL-1a vs control	Potencial irritante
B1	5,5	30,6	No irritante
A7 placebo	2,2	2,3	No irritante
Fórmula completa 1	4,5	11,6	No irritante
Fórmula completa 2	1,9	3,1	No irritante
Ref. comercial	6,2	113,9	Potencialmente irritante

Las medidas del MTT según el protocolo OCDE en vigor indican que las “fórmulas completas” que se aclaran ensayadas son no irritantes, mientras que la “referencia comercial” es potencialmente irritante.

- 5 Además, la dosificación de IL-1a después de la aplicación a tiempos de exposición largos y cortos de las fórmulas completas muestra una tasa de marcadores de irritación mucho menor en las fórmulas de espumas que después de la aplicación de la referencia comercial.

Ejemplo 4

- 10 Se ha establecido de forma empírica el contenido ideal en ácido cítrico, pirofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de sodio monohidrato para reaccionar con 5% de bicarbonato de sodio. Los valores se expresan en porcentaje peso/peso con respecto al peso de cada una de las dos fórmulas intermedias.

	Relación 1	Relación 2	Relación 3
Bicarbonato de sodio	5%	5%	5%
Ácido cítrico	3.5%	-	-
Pirofosfato de disodio	-	12%	-
Dihidrogenofosfato 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, se ha 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 puede ser sustituido ventajosamente por pirofosfato de disodio y viceversa, según los contenidos citados a modo de ejemplo en la tabla III siguiente.

Tabla III: Los valores se expresan en porcentaje peso/peso con respecto al peso de cada una de las dos formulaciones intermedias

	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7
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
Pirofosfato de disodio	0	6%	7,2%	12%	0	3,6%	7,2%

- 20 Una parte del tampón de ácido cítrico/citrato de sodio puede ser sustituida ventajosamente por dihidrogenofosfato de sodio monohidrato y viceversa según los contenidos citados a modo de ejemplo en la tabla IV siguiente.

Tabla IV: Los valores se expresan en porcentaje peso/peso con respecto al peso de cada una de las dos formulaciones intermedias

	E1	E2	E3
Bicarbonato de sodio	5%	5%	5%
Ácido cítrico	3,5%	1,5%	0
Citrato de Na	2,7%	0,5%	0
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	0	6,2%	10%

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

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

donde:

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

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

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

La ecuación anterior permite calcular de esta forma los contenidos óptimos entre el bicarbonato de sodio, el ácido cítrico y el pirofosfato de sodio.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición autoespumante que contiene peróxido de benzoilo, destinada a una aplicación tópica que se aclara, que comprende:
 - 5 - al menos una composición intermedia B que comprende un agente generador de gas elegido entre el bicarbonato de sodio, el bicarbonato de potasio, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio y sus mezclas,
 - al menos una composición intermedia A que comprende un agente activador del agente generador de gas elegido entre un ácido, una sal de poliacido parcialmente salificada, una disolución tampón de ácido débil y de su base conjugada, y las mezclas de estos compuestos, y
 - peróxido de benzoilo contenido en una al menos de dichas composiciones intermedias A y B.
- 10 2.- Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que el peróxido de benzoilo está contenido en la composición intermedia A.
- 3.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que no comprende tensioactivos espumantes, o por que contiene dichos tensioactivos en un contenido inferior o igual a 1% en peso, con respecto al peso de la composición total.
- 15 4.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el gas generado a partir del agente generador de gas es dióxido de carbono (CO₂).
- 5.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el agente generador de gas es el bicarbonato de sodio.
- 20 6.- 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 que va de 1% a 10%, preferentemente de 2% a 8% en peso, con respecto al peso de la composición intermedia B.
- 7.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el agente activador del agente generador de gas se elige entre el ácido cítrico, el ácido tártrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fosfórico y el ácido pirofosfórico, y las sales de estos ácidos.
- 25 8.- Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que dicho agente activador se elige entre:
 - un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo;
 - el ácido fosfórico, el fosfato de sodio, el pirofosfato de disodio, solos o mezclados con un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio.
- 30 9.- Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que el agente activador del agente generador de gas es un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio solo o mezclado con fosfato sódico y/o pirofosfato de disodio.
- 10.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la composición intermedia A se presenta en forma de una disolución, de un gel o de una emulsión, y preferentemente la composición intermedia A se presenta en forma de un gel.
- 35 11.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como medicamento por aplicación tópica sobre la piel.
- 12.- Kit o contenedor único con varios compartimentos que comprende de forma separada al menos dos composiciones intermedias:
 - 40 - 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 benzoilo que está contenido en una al menos de dichas composiciones intermedias A y B.
- 45 13.- Kit o contenedor único con varios compartimentos según la reivindicación 12, caracterizado por que está diseñado para mezclar las composiciones intermedias A y B en una relación en peso A/B que va de 0,5 a 2, preferentemente de 0,5 a 1,5, más preferentemente de 0,9 a 1,1 y todavía más preferentemente de 1.

Fig. 1

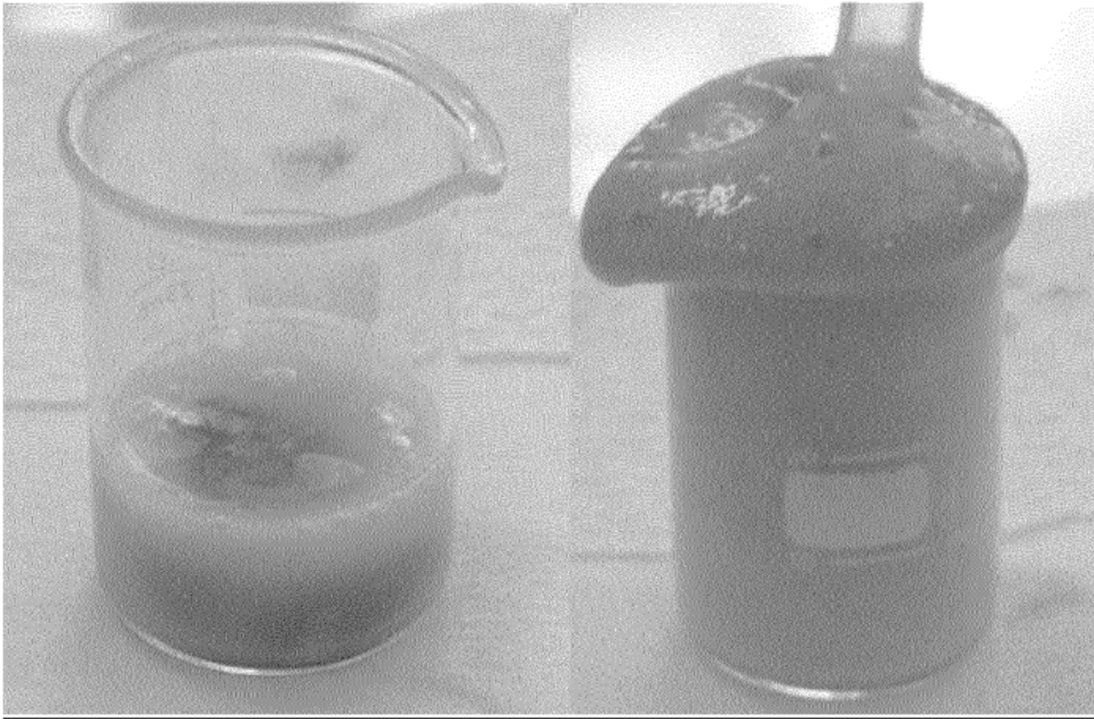


Fig. 2

