República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0406905-6 B1

(22) Data do Depósito: 23/01/2004

(45) Data de Concessão: 08/10/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO TÓPICA EM UM RECIPIENTE PRESSURIZADO

(51) Int.Cl.: A61K 9/12; A61K 31/4025; A61P 17/10; A61K 8/04; A61Q 19/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2003 US 60/454.832; 24/01/2003 US 60/442.280.

(73) Titular(es): STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD..

(72) Inventor(es): ALBERT ZORKO ABRAM; BARRY THOMAS HUNT.

(86) Pedido PCT: PCT AU2004000088 de 23/01/2004

(87) Publicação PCT: WO 2004/064833 de 05/08/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/07/2005

(57) Resumo: "ESPUMA DE FOSFATO DE CLINDAMICINA". A presente invenção fornece várias composições de distribuição tópica ativa e farmacêutica. Em particular, composições da presente invenção são presentes em um recipiente pressurizado compreendendo um agente espumante alcoólico que quebra rápido, tal que quando a composição é liberada, isto é, dispensada do recipiente pressurizado, uma espuma sensível que quebra rápido à temperatura é formada. Além disso, a presente invenção fornece vários aspectos relacionados a tais composições, incluindo métodos para modular uma espuma característica, métodos para melhorar a vida de estocagem de um composto farmaceuticamente ativo, métodos para o tratamento percutâneo de várias doenças, infecções e enfermidades, e métodos para avaliar as características da espuma.

"COMPOSIÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO TÓPICA EM UM RECIPIENTE PRESSURIZADO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se a distribuição tópica de pelo menos um composto farmaceuticamente ativo, especialmente clindamicina ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles, sozinho ou em combinação com outro composto farmaceuticamente ativo.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Existem muitos desafios na aplicação tópica de agentes farmaceuticamente ativos. Um objetivo maior é alcançar a penetração percutânea do agente ativo para o sítio do tratamento. A composição deve também ter características cosméticas desejáveis. A aplicação deve ser fácil, suave, e não deve deixar um resíduo perceptível na superfície da pele. Além disso, a composição não deve causar irritação, desconforto ou inconveniência.

Muitos agentes antifúngicos e antibacterianos são usados topicamente para tratar infecções epidérmicas. Alguns antibióticos, tais como tetraciclina e clindamicina, são também usados para tratar acne e outras doenças de pele, que são causadas diretamente ou indiretamente por bactéria. Um dos efeitos colaterais da clindamicina administrada sistemicamente é colite, que pode ser perigosa e até fatal. Então, no tratemento da acne, é desejável a administração tópica da clindamicina. Cleocin T®, fabricado pela Pharmacia-Upjohn, contém fosfato de clindamicina, que é inativa *in vitro*, mas é hidrolisada *in vivo* para a clindamicina antibacterianamen-

te ativa. Cleocin T® é correntemente disponível como um gel, uma loção, e uma solução tópica, e é usada para tratamento tópico da acne vulgaris.

As formas de dosagem da loção e do gel tópicos têm a desvantagem do atrito prolongado e podem deixar resíduos oleaginosos. A forma de solução rapidamente escorre do local de aplicação, e por esse motivo é difícil aplicar quantidades controladas usando a forma de solução.

A presente invenção supera essas desvantagens provendo uma composição tendo pelo menos um composto farmaceuticamente ativo, que é útil para administração tópica como descrito aqui, como uma espuma que não escorre, de fácil aplicação, e com um veículo de baixo resíduo. Quando a espuma é aplicada, o calor do corpo causa a quebra da estrutura da espuma e depósito do (s) ingrediente (s) ativo (s) na forma de um veículo semelhante uma solução. A composição da espuma provê um bom controle da aplicação de uma pequena quantidade do produto à área desejada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção supera as desvantagens da técnica anterior, provendo uma composição farmaceuticamente ativa, que é útil para administração tópica, como uma espuma que não escorre, de fácil aplicação, e usa um veículo de baixo resíduo. Surpreendentemente, as composições da espuma da presente invenção provêem distribuição aumentada de um ou mais compostos ativos através da pele, comparadas às composições géis, e sem as concomitantes desvantagens associadas

com as formulações soluções (por exemplo, escorrimento, dificuldade em aplicar quantidades controladas).

Como tal, em um aspecto, a presente invenção provê uma composição de distribuição tópica em um recipiente pressurizado compreendendo:

até 15% p/p de pelo menos um composto farmaceuticamente ativo, ou seu sal farmaceuticamente ativo ou uma pró-droga deles;

de cerca de 83% a cerca de 97,9% p/p de um agente espumante de quebra rápida (“quick breaking”);

e

de cerca de 2% a cerca de 7% p/p de um propelente aerosol selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto, um clorofluorcarbono e uma mistura deles,

em que a composição é uma espuma de quebra rápida sensível a temperatura após a liberação do recipiente.

Em uma modalidade, o agente espumante de quebra rápida compreende um álcool C_1-C_6 e água. Em uma modalidade preferida, o agente espumante de quebra rápida compreende um álcool C_1-C_6, um álcool C_{14}-C_{22}, e um agente tensoativo. Em outra modalidade, o agente espumante de quebra rápida não contém um álcool C_1-C_6. Em algumas modalidades, o agente espumante de quebra rápida pode também compreender um emoliente, que pode também agir como umidificante. Em adição, o agente espumante de quebra rápida pode também compreender um agente que ajuste o pH.

Em uma modalidade particular, pelo menos um composto farmaceuticamente ativo é um agente antibiótico. Agen-

tes antibióticos preferidos incluem clindamicina ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster deles. Um agente antibiótico particularmente preferido é fosfato de clindamicina, que é inativo *in vitro*, mas é hidrolisado *in vivo* para a clindamicina antibacterianamente ativa.

Em outro aspecto, pelo menos um composto farmaceuticamente ativo compreende uma combinação de agentes ativos. Qualquer combinação de agentes ativos adequados para administração tópica pode ser usada em composições da presente invenção. Preferivelmente, a combinação de agentes ativos compreende pelo menos dois agentes selecionados de um agente antibiótico, um agente antifúngico, um retinóide (por exemplo, tretinóide, tazaroteno), um derivado de retinóide (por exemplo, adapteno), ácido salicílico, ácido azeláico, sulfacetamida de sódio e peróxido de benzoíla. Agentes antibióticos adequados incluem, mas não são limitados a, clindamicina, eritromicina, tetracilcina, minociclina, doxiciclina, sais farmaceuticamente aceitáveis deles, e pró-drogas deles. Mais preferivelmente, a combinação de agentes ativos compreende fosfato de clindamicina e um membro selecionado de um agente antifúngico, um retinóide (por exemplo, tretinoína, tazaroteno), um derivado retinóide (por exemplo, adapaleno), ácido salicílico, ácido azeláico, sulfacetamida de sódio, peróxido de benzoíla, outro antibiótico (por exemplo, eritromicina, tetracilcina, minociclina, doxiciclina), e misturas deles. Em uma modalidade particularmente preferida, pelo menos um composto farmaceuticamente ativo compreende uma combinação de fosfato de clindamicina e tretinoína. Em ou-

tra modalidade particularmente preferida, pelo menos um composto farmaceuticamente ativo compreende uma combinação de fosfato de clindamicina e peróxido de benzoíla.

Composições da presente invenção compreendem uma combinação de agentes ativos preferivelmente contendo uma quantidade efetiva de cada agente, por exemplo, entre cerca de 0,01% a cerca de 10% de um antibiótico, preferivelmente entre cerca de 0,1% a cerca de 5% de um antibiótico, qualquer quantidade efetiva de ácido salicílico ou peróxido de benzoíla, preferivelmente entre cerca de 0,5% a cerca de 10% p/p, e qualquer quantidade efetiva de um retinóide ou um derivado retinóide, preferivelmente entre cerca de 0,01% a cerca de 0,5% p/p. Entretanto, concentrações de cada agente acima e abaixo da quantidade efetiva estão também dentro do alcance da presente invenção.

Em outra modalidade, o composto farmaceuticamente ativo é um agente antifúngico. Agentes antifúngicos preferidos incluem cetoconazol, por exemplo, na forma de Nizoral®. Em uma modalidade adicional, o composto farmaceuticamente ativo compreende uma combinação de um agente antifúngico e um agente selecionado de um agente antibiótico, um retinóide (por exmeplo, tretinoína, tazaroteno), um derivado retinóide (por exemplo, adapaleno), ácido salicílico, ácido azeláico, sulfacetamida de sódio, peróxido de benzoíla, e misturas deles. Agentes antibióticos adequados incluem, mas não se limitam a, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sais farmaceuticamente aceitáveis deles e pró-drogas deles.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção provê um método para modular a temperatura de quebra da espuma de uma composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura. Em uma modalidade particular, a temperatura de quebra da espuma é modulada por, por exemplo, mudança na razão do álcool C1-C6 para água na composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura.

Contudo ainda em um outro aspecto, a presente invenção provê um método para o tratamento percutâneo de acne, usando, por exemplo, as composições da presente invenção. O método de tratamento de acne geralmente envolve aplicação de uma composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura, compreendendo uma quantidade efetiva de clindamicina ou um sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles para um paciente em necessidade de tal tratamento. Em uma modalidade preferida, a composição de espuma de quebra rápida sensível à temperatura compreende adicionalmente um retinóide (por exemplo, tretinóide, tazaroteno). Preferivelmente, o retinóide está presente um uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 0,1% p/p. Em outra modalidade preferida, a composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura compreende adicionalmente peróxido de benzoíla. Preferivelmente, o peróxido de benzoíla está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 10% p/p.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um método para avaliar características da espuma, o método compreende:

prover uma ajuda visual compreendendo uma representação de várias estruturas de espuma;

dispensar uma composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura do recipiente pressurizado compreendendo um agente espumante de quebra rápida e um propelente; e

E ainda em uma modalidade adicional, a presente invenção provê um uso de uma composição farmacêutica em um recipiente pressurizado na preparação de um medicamento para o tratamento percutâneo da acne, a composição compreende:

até 15% p/p de pelo menos um composto farmaceuticamente ativo, ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles;

de cerca de 83% a cerca de 97,9% p/p de um agente espumante de quebra rápida; e

de cerca de 2% a de 7% p/p de um propelente aerosol, selecionado do grupo consistindo de um hidrocarboneto, um clorofluorcarbono, e uma mistura deles,

em que a composição é uma espuma de quebra rápida sensível a temperatura após a liberação do recipiente

Esses e outros objetivos, vantagens, e modalidades se tornarão mais aparentes quando lidas com a descrição detalhada e desenhos que seguem.

BREVE DESCRIÇÂO DOS DESENHOS

Figura 1 é um gráfico mostrando o efeito da temperatura na estrutura da espuma de fosfato de clindamicina, que foi determinada pela primeira dispensação aproximadamente 2 gramas de espuma a 20 °C. A espuma foi então localizada

em um ambiente controlado, nas temperaturas indicadas e o tempo requerido para dissolver a espuma para um líquido foi determinado.

Figura 2 mostra uma modalidade de um objetivo visual que pode ser usado na avaliação de estruturas de espumas.

Figura 3 é um gráfico mostrando a quantidade de degradação do fosfato de clindamicina em vários pH e níveis de tampão citrato como descrito no Exemplo 1.

Figura 4 é um gráfico mostrando a quantidade de fosfato de clindamicina, remanescente em vários tempos sobre sob vários níveis de pH em latas, em várias temperaturas.

Figura 5 mostra dados da estabilidade do fosfato de clindamicina como determinado no Exemplo 4.

Figura 6 mostra a concentração de clindamicina no plasma como uma função do tempo após aplicação de espuma de clindamicina e ClindaGel™.

Figura 7 mostra um gráfico da absorção percutânea cumulativa da espuma de clindamicina, ClindaGel™ , e solução de Cleocin T® por um período de 24 horas. Cada ponto de hora representa a média total de absorção ± erro padrão para 3 doadores de pele (3 replicatas para cada), *p<0,05 (gel *versus* espuma); p<0,06 (gel *versus* solução); p<0,1 (espuma *versus* solução).

Figura 8 mostra um gráfico de perfil do fluxo para a absorção percutânea da espuma de clindamicina, ClindaGel™, e solução de Cleocin T® por um período de mais de 24 horas.

Cada ponto de hora representa a média de absorção ± erro padrão para 3 doadores (3 replicatas para cada).

Figura 9 mostra um gráfico da distribuição de clindamicina em diferentes camadas da pele 24 horas após aplicação da espuma de clindamicina, ClindaGel™, e solução de Cleocin T®.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. Definições

A menos que o contexto requeira de outra maneira, os termos “agente ativo”, “composto ativo”, “pelo menos um composto farmaceuticamente ativo” e “agente farmaceuticamente ativo” são usados alternadamente aqui e referem-se a uma substância tendo um efeito farmacêutico, farmacológico ou terapêutico.

“Homogênio” significa totalmente uniforme, isto é, uma mistura de fase única.

“Sal farmaceuticamente aceitável” de um composto ativo significa um sal que é farmaceuticamente aceitável e que possuem a atividade farmacológica desejada do composto aparente. Tais sais incluem: (1) adição ácida de sais, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e afins; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido malênico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico,

ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanolsulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido 4-clorobenzenosulfônico, ácido 2-naftalenosulfônico, ácido 4-toluenosulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilciclo[2,2,2]-oct-2-ene-1 carboxílico, ácido glucoeptônico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido terciário butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e afins; ou (2) sais formados quando um próton acídico presente no composto original também é substituído por um metal iônico, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino terroso, ou um íon alumínio; ou coordenado com uma base orgânica tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e afins.

"Pró-droga" refere-se a qualquer composto que libera um agente ativo *in vivo* quando tal pró-droga é administrada para um paciente. Pró-drogas de um agente ativo são preparadas por modificação de um ou mais grupos funcionais presentes no agente ativo, de tal forma que a (s) modificação(ões) pode(m) ser clivada(s) *in vivo* para liberar o composto original. Pró-drogas incluem compostos em que um grupo hidróxi, amino ou sulfidrila no agente ativo é ligado a qualquer grupo, por exemplo, grupo protetor, que pode ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidróxi, amino ou sulfidrila livres, respectivamente. Exemplos de pró-drogas incluem, mas não se limitam a, agentes ativos cujo (s) grupo

(s) funcional (is) são protegidos por um ou mais grupos protetores listados em T. W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, New York, 1999, e Harrison e Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Volumes 1-6 (John Wiley e Sons, 1971-1996), que são incorporados aqui por referência em sua totalidade. Representativos grupos de proteção de hidróxi são úteis na preparação de pró-drogas, incluindo grupos acil (por exemplo, formil, acetil e trifluoracetil), éteres alquílicos, éteres de fosfatos, ésteres de fosfatos, e afins. Representativos grupos protetores amino que são úteis em preparar pró-drogas incluem grupos acil (por exemplo, formil, acetil e trifluoracetil), benziloxicarbonil (CBZ), *terc*-butoxicarbonil (Boc), e afins.

Os termos "antibiótico" e "antibacteriano" são usados aqui alternadamente para referir um composto que inibe o crescimento, inibe a virulência ou mata as células bacterianas. Antibióticos incluem, por exemplo, substâncias produzidas por várias espécies de microorganismos (por exemplo, bactéria, fungo e actinomicetos), variantes deles, e agentes antibacterianos sintéticos. Uma lista completa de antibióticos é tão longa para ser incluída aqui, e aqueles versados na técnica estão cientes da variedade de antibióticos que podem ser usados na presente invenção. Ver, por exemplo, Chambers e Sande, *Antimicrobial Agents General Considerations* em The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman & Gilman, editora Hardman e Limbard , (1996); e Kucers, et al., *The Use of Antibiotics: A Clinical Review of*

Antibacterial, Antifungal, and Antiviral Drugs Oxford Univ. Press (1997). Agentes antibióticos adequados incluem, mas não se limitam a, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, penicilina, ampicilina, carbanicilina, meticilina, cefalosporinas, vancomicina, e bacitracina, estreptomicina, gentamicina, cloranfenicol, ácido fusídico, ciprofloxino e outras quinolonas, sulfonamidas, trimetropima, dapsona, isoniazida, telcoplanir, avoparcina, sinercid, virginiamicina, cefotaxima, ceftriaxona, piperacilina, ticarcilina, cefepima, cefpiroma, rifampicina, pirazinamida, ciprofloxacino, levofloxacino, enrofloxacino, amicacina, netilmicina, imipiném, meropeném, inezolida, sais farmaceuticamente aceitáveis deles, e pró-drogas deles. Preferivelmente, o agente antibiótico é clindamicina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sais farmaceuticamente aceitáveis deles, ou pró-drogas deles. Mais preferivelmente, o agente antibiótico é clindamicina, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles.

"Veículos" referem-se a uma composição que tem somente excipiente ou componentes requeridos para carrear um agente ativo, mas que por ele mesmo não tem efeito farmacêutico ou terapêutico.

O termo "álcool graxo" refere-se a álcool (is) C_{14}-C_{22}.

O termo "pH" é definido como o valor dado por um adequado medidor padronizado de pH, usando um eletrodo apropriado.

II- Geral

A presente invenção fornece várias composições de distribuição tópica farmaceuticamente ativa. Em uma modalidade, uma composição de distribuição tópica em um recipiente pressurizado compreende: até 15% p/p de pelo menos um composto farmaceuticamente ativo, ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles; de cerca de 83% a cerca de 97,9% p/p de um agente espumante de quebra rápida; e de cerca de 2% a 7% p/p de um propelente aerosol selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto, um clorofluorcarbono, e uma mistura deles, em que a composição é uma espuma de quebra rápida sensível a temperatura após liberação do recipiente.

Em uma modalidade preferida, as composições da presente invenção estão presentes em um recipiente pressurizado compreendendo uma mistura homogênea de: cerca de 0,1% a 10% p/p de um composto farmaceuticamente ativo, ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles; de cerca de 83% a 97,9% p/p de um agente espumante de quebra rápida; e de cerca de 2% a 7% p/p de um propelente aerosol selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto, um clorofluorcarbono, e uma mistura deles. Quando a composição acima é liberada, isto é, dispensada de um recipiente pressurizado, uma espuma de quebra rápida sensível à temperatura é formada.

A quantidade máxima de propelente usada é sempre determinada por sua miscividade com outros componentes na composição para formar uma mistura, tal como uma mistura homogênea. O nível mínimo de propelente usado na composição é

sempre determinado por características da espuma desejadas, e sua habilidade para substancialmente evacuar o recipiente.

O agente espumante de quebra rápida compreende água e um agente tensoativo, ou uma combinação de agentes tensoativos, e um (s) componente (s) opcional (is), tal(is) como um álcool C_1-C_6, um álcool C_{14}-C_{22}, e combinações deles. Em algumas modalidades, o agente espumante de quebra rápida pode também compreender um emoliente, que pode também agir como um umectante.

Emolientes adequados incluem, mas não são limitados a polióis. Polióis preferidos incluem propileno glicol e glicerol. A quantidade de emoliente usada no agente espumante de quebra rápida varia de cerca de 0% a 20% p/p, preferivelmente de cerca de 0% a 10% p/p, e mais preferivelmente de cerca de 2% a 7,5% p/p.

Em uma modalidade, o agente espumante de quebra rápida compreende um álcool C_1-C_6 e água. Em uma modalidade preferida, o agente espumante de quebra rápida compreende um álcool C_1-C_6, um álcool C_{14}-C_{22}, e um agente tensoativo. Em uma modalidade alternativa, o agente espumante de quebra rápida não contém um álcool C_1-C_6.

Em adição, o agente espumante de quebra rápida pode também compreender um agente de ajuste de pH. Em uma modalidade particular, o agente de ajuste de pH é uma base. Bases adequadas que ajustem pH incluem bicarbonatos, carbonatos e hidróxidos, tais como hidróxidos de metais alcalinos e alcalinos terrosos, bem como um hidróxido de metal de transição. Preferivelmente, o agente de ajuste de pH é hi-

dróxido de potássio. Alternativamente, o agente de ajuste de pH pode também ser um ácido, um sal ácido, ou misturas deles. Adicionalmente, o agente de ajuste de pH pode também ser um tampão. Tampões adequados incluem tampões de citrato/ácido cítrico, tampões de acetato/ácido acético, tampões de fosfato/ácido fosfórico, tampões de formato/ácido fórmico, tampões de propionato/ácido propiônico, tampões de lactato/ácido lático, tampões de carbonato/ácido carbônico, tampões de amônio/amônia, e afins. O agente de ajuste de pH está presente em uma quantidade suficiente para ajustar o pH da composição para entre cerca de pH 4,0 a cerca de 9,0, preferivelmente cerca de pH 4,0 a cerca de 6,5.

Preferivelmente, a composição do agente espumante que quebra rápido compreende um álcool C_1-C_6, mais preferivelmente um álcool C_1-C_4, tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol e uma mistura de dois ou mais deles. Um álcool C_1-C_6 particularmente preferido é etanol ou uma mistura de etanol com pelo menos um outro álcool. A quantidade de álcool C_1-C_6 usada no agente espumante de quebra rápida varia de cerca de 0% a 95% p/p, preferivelmente de cerca de 55% a 65% p/p, e mais preferivelmente de cerca de 58% a 60% p/p.

A quantidade de álcool C_{14}-C_{22} no agente espumante de quebra rápida varia de cerca de 0% a 10% p/p, preferivelmente de cerca de 1% a 5,0% p/p. Em certos aspectos, o agente espumante de quebra rápida preferivelmente compreende de cerca de 1% a 2,5% p/p de álcool C_{14}-C_{22}. Uma quantidade de

álcool C_{14}-C_{22} especialmente preferida no agente espumante de quebra rápida é de cerca de 1,5% a 2% p/p.

Um álcool C_{14}-C_{22} preferido no agente de quebra rápida é um álcool C_{16}-C_{20}. Em particular, álcool cetílico, álcool estearílico, ou uma mistura deles é particularmente preferida. Especialmente é preferida uma mistura de álcool cetílico e álcool estearílico. A razão de álcool cetílico para álcool estearílico pode variar de cerca de 60:40 a cerca de 80:20, com a razão de cerca de 70:30 sendo uma razão de mistura preferida.

Uma vasta variedade de agentes tensoativos são úteis em composições da presente invenção, incluindo por exemplo, agentes tensoativos não iônicos etoxilados e agentes tensoativos iônicos etoxilados. Agentes tensoativos adequados para uso em composições da presente invenção incluem, mas não se limitam a ácidos graxos etoxilados, álcoois graxos etoxilados, polissorbatos, ésteres de glicerol etoxilados, e copolímeros de bloco tal como poloxâmero. Exemplos desses incluem Polissorbato 20, Polissorbato 60, Polissorbato 80, Laurete-4, Laurete-23, monolaurato de glicerol POE(15), e afins. Em uma modalidade particularmente preferida, o agente tensoativo é Polissorbato 60, Laurete-4, monolaurato de glicerol POE(15), ou misturas deles. A quantidade de agente tensoativo presente no agente espumante de quebra rápida varia de cerca de 0% a 10% p/p, preferivelmente de cerca de 0,1% a 10% p/p, mais preferivelmente de cerca de 0,1% a 6% p/p, com cerca de 0,5% a cerca de 5% p/p e cerca

de 0,3% a cerca de 0,5% p/p sendo quantidades especialmente preferidas.

Água, e opcionalmente, um agente de ajuste de pH geralmente compreendem a porção remanescente do agente espumante de quebra rápida. A quantidade de água presente no agente espumante de quebra rápida varia de cerca de 10% a cerca de 95% p/p, preferivelmente de cerca de 10% a cerca de 90% p/p, mais preferivelmente de cerca de 20% a cerca de 90% p/p, com cerca de 30% a cerca de 40% p/p, ou alternativamente cerca de 80% a cerca de 95% p/p, sendo especialmente preferido.

Enquanto uma quantidade típica de cada componente do agente espumante de quebra rápida é provida acima, pode ser estimado que uma quantidade particular de cada componente do agente espumante de quebra rápida depende das características da espuma desejadas. Por esse motivo, o objetivo da presente invenção não é limitado a esses valores providos aqui.

Em certos aspectos, a espuma de quebra rápida sensível a temperatura é formulada tal que a temperatura de quebra da espuma é na, ou perto da temperatura da pele. A temperatura de quebra da espuma pode ser modulada mudando a razão de vários componentes do agente espumante de quebra rápida, por exemplo, o álcool C_1-C_6 para a razão de água. Em uma modalidade particular, a temperatura de quebra da espuma pode ser ajustada para ser de cerca de 30 °C a cerca de 36 °C, tal como 30 °C, 31 °C, 32 °C, 33 °C, 34 °C, 35 °C, 36

°C. Por exemplo, uma temperatura de quebra de espuma preferida para espuma de clindamicina é 35 °C.

Preferivelmente, o recipiente pressurizado é um recipiente de uma peça de alumínio, em que a superfície interna é contornada com um revestimento quimicamente inerte. Um revestimento de superfície interna preferido é laca poliamida-imida (PAM), fornecido por HOBA Lacke und Farben GmbH. Tipicamente, o recipiente é encaixado a uma válvula vertical ou invertida e um bico acionador de espuma convencional.

Em adição, a presente invenção fornece vários aspectos relacionados a tais composições, incluindo: métodos para modular a característica da espuma; métodos para aumentar a vida de estoque de um composto farmaceuticamente ativo ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles; métodos para tratamento percutâneo de várias doenças, infecções, e enfermidades; e métodos para avaliar as características da espuma.

III- Formulação Antibiótica

Em uma modalidade, pelo menos um composto farmaceuticamente ativo é um agente antibacteriano. Agentes antibacterianos adequados incluem, mas não são limitados a clindamicina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, penicilina, ampicilina, carbanicilina, meticilina, cefalosporina, vancomicina e bacitracina, estreptomicina, gentamicina, cloranfenicol, ácido fusídico, ciprofloxina e outras quinolonas, sulfonamidas, trimetroprima, dapsona, isoniazida, teicoplanina, avoparcina, sinercid, virginiamicina, cefotaxima, ceftriaxona, piperacilina, ticarcilina,

cefepima, cefpiroma, rifampicina, pirazinamida, ciprofloxacino, levofloxacino, enrofloxacino, amicacina, netilmicina, imipeném, meropeném, inezolida, sais farmaceuticamente aceitáveis deles e pró-drogas deles. Preferivelmente, o agente antibacteriano é clindamicina, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles.

Clindamicina é um antibiótico também conhecido como metil 7-cloro-6,7,8-trideóxi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirrolidinacarboxamida)-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octo-piranosídeo ou metil 7-cloro-6,7,8-trideóxi-6-[[(1-metil-4-propil-2-pirrolidinil)carbonil]amino]-1-tiol-L-treo-α-D-galacto-octo-piranosídeo. Como usado aqui, o termo "clindamicina" sozinho inclui base livre de clindamicina, bem como os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres da mesma. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis ésteres de clindamicina incluem, mas não são limitados a, cloridrato de clindamicina, fosfato de clindamicina, palmitato de clindamicina e cloridrato de palmitato de clindamicina. É preferido usar um sal ou éster de clindamicina em composições da presente invenção, com fosfato de cilndamicina sendo especialmente preferido.

Concentrações adequadas variam de pelo menos um composto farmaceuticamente ativo incluindo, por exemplo, cerca de 0,001% a cerca de 60% p/p, preferivelmente cerca de 0,01% a cerca de 20% p/p, tal como até 15% p/p, e mais preferivelmente de cerca de 0,1% a cerca de 2% p/p. Cerca de 1% p/p é especialmente preferido.

Os usos, propriedades e processos de síntese de clindamicina são apresentados na Patente dos Estados Unidos No. 3.969.516, Stoughton, publicada em 13 de Julho, 1976; Patente dos Estados Unidos No. 3.475.407, Bierkenmeyer, publicada em 1969; Patente dos Estados Unidos No. 3.487.068, publicada em 1969; Patente dos Estados Unidos Nos. 3.509.127 e 3.544,551, Kagan e Magerlein, publicadas em 1970; Patente dos Estados Unidos No. 3.513.155, Bierkenmeyer e Kagan, publicada em 1970; Morozowich e Sinkula, Patente dos Estados Unidos No. 3.530.904, publicada em 1971 e Patente dos Estados Unidos No. 3.655.885, publicada em 1972; Patente dos Estados Unidos No. 3.714.141, publicada em 1973; Patente dos Estados Unidos No. 4.568.741, publicada em 1986; e Patente dos Estados Unidos No. 4.710.565, publicada em 1984. Todas as patentes anteriores são incorporadas aqui por referência.

Conhecimento adicional da técnica no que diz respeito a cilndamicina é encontrada em, por exemplo, Magerlein, et al., *Antimicro. Ag. Chemother.* 727 (1966); Birkenmeyer e Kagan, *J. Med. Chem.*, 13, 616 (1970); Oesterling, *J. Pharm Sci.* 59, 63 (1970); McGehee, et al., *Am. J. Med. Sci* 256, 279 (1968); D. A. Leish, *J. Antimicrob. Chemother.* 7 (Supplement A), 3 (1981); J E Gray et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21, 516 (1972), e L W Brown e W F Beyer em *Analytical Profiles of Drug Substances*. Vol. 10, editorador K. Florey (Academic Press, Nova Iorque, 1981), páginas 75-91.

Será particularmente aparente para aqueles versados na técnica que o desenvolvimento da composição da espuma de clindamicina é especialmente surpreendente. Primeiro de

tudo, clindamicina, tal como fosfato de clindamicina, é um agente farmacêutico solúvel em água. A fim de fazer a composição da espuma uma composição de espuma de quebra rápida, o ponto de liquefação da composição precisa ser entre as variações de temperatura já apresentadas (por exemplo, na ou perto da temperatura da pele). Em certos exemplos, o ponto de liquefação precisa ser ajustado e aumentado, o que foi difícil devido a solubilidade em água da clindamicina e as altas concentrações de clindamicina usadas. Essas dificuldades foram vencidas em parte por ajuste das razões de álcool C_1-C_6 para água, tal como a razão de etanol para água.

Além disso, altas concentrações de compostos ativos podem também ter impacto na estrutura da espuma e na qualidade da espuma, bem como causar cristalização não desejada. Compostos ativos solúveis em água podem, na verdade, remover a água do sistema, virtualmente mudando a razão de água para álcool C_1-C_6, e por esse motivo as características da espuma, incluindo o ponto de liquefação. Isto pode requerer a intervenção para obter uma espuma de qualidade aceitável. O álcool C_1-C_6 pode não ser um bom solvente para compostos ativos solúveis em água, permitindo cristalização à baixas temperaturas.O simples aumento do conteúdo de água para prevenir a cristalização pode alterar as características da espuma e mudar a solubilidade dos álcoois graxos, possivelmente causando a precipitação deles. Cristalização pode levar a perda de compostos farmaceuticamente ativos e/ou bloqueio da válvula do aerosol.

A adição de um tampão é sempre usada para aumentar a estabilidade de um composto ativo, e, no caso de recipientes de aerosol, para reduzir a corrosão do metal. Em certos exemplos, o tampão pode fazer a formulação menos estável que mais estável. Nesses casos, por exemplo, para composições de fosfato de clindamicina, um ajuste de pH mais que o completo tamponamento pode ser mais efetivo. Isto é mostrado na Figura 3, onde os níveis mais altos de tampão causam mais degradação que menos degradação.

Em certas modalidades preferidas, fosfato de clindamicina é o agente ativo e o agente espumante de quebra rápida compreende uma mistura de álcool cetílico e álcool estearílico, que são dissolvidos em uma solução água/etanol. Preferivelmente, essa composição é estocada em uma lata de alumínio revestida de poliamida-imida e pressurizada com uma mistura de propano/butano como propelente. Sob a pressão estocada, o propelente hidrocarboneto liquefaz e se torna miscível com a solução água/etanol. Essa solução liquefeita de hidrocarboneto/água/etanol permite solubilidade aumentada dos álcoois cetílico e estearílico, comparados às soluções de água/etanol sozinhas. Às temperaturas acima de 11 °C, os conteúdos da lata sob pressão permanecem como uma solução homogênea clara. Sem ser ligada por qualquer teoria particular, acredita-se que a estrutura da espuma, isto é, característica, que é formada quando a composição é liberada da lata é controlada pela solubilidade dos álcoois graxos (por exemplo, uma mistura de álcool cetílico e álcool estearílico) na solução aquosa/etanólica. Sob dispensação, o prope-

lente expande e vaporiza, permitindo aos álcoois graxos (por exemplo, uma mistura de álcool cetílico e álcool estearílico) formar uma estrutura de espuma estável. Então, as razões e escolha desses componentes (por exemplo, água:etanol:álcool cetílico: álcool estearílico) afetam as características físicas da espuma.

Preferivelmente, a água, etanol, e níveis de propelentes são selecionados para proverem a solubilidade mínima dos álcoois graxos na lata. Em certos aspectos, os presentes inventores têm descoberto que uma mudança na razão água:etanol altera as características da espuma. Por exemplo, um aumento na razão água:etanol leva a uma diminuição na solubilidade dos álcoois graxos e uma solidificação resultante para estrutura da espuma. Inversamente, uma diminuição da razão água:etanol leva a um aumento na solubilidade dos álcoois graxos e resultam em formação de uma espuma mais fluida.

Polissorbato é usado como o agente tensoativo preferido, com Polissorbato 60 sendo um agente tensoativo especialmente preferido. Sem estar ligado a nenhuma teoria, em adição ao seu papel na formação da espuma, acredita-se que o Polissorbato 60 aumenta a solubilidade do álcool cetílico e/ou álcool estearílico.

A composição de distribuição tópica do fosfato de clindamicina é tipicamente executada por primeiro dissolver os componentes em água ou etanol. Devido as suas solubilidades limitadas em água, álcool cetílico e álcool estearílico são dissolvidos na fase etanólica. Polissorbato 60 e propi-

leno glicol (isto é, um emoliente que também pode agir como um umectante) são solúveis em ambos, etanol e água, mas para conveniência, são dissolvidos na fase etanólica. Fosfato de clindamicina e hidróxido de potássio (isto é, um agente de ajuste de pH) são dissolvidos em água. A fase aquosa e etanólica são então adicionadas à razão apropriada dentro de latas individuais durante a operação de enchimento. As válvulas são encaixadas às latas e presas no lugar. Uma quantidade medida de propelente é então injetada através da válvula para completar a formulação. Outro modo de enchimento das latas envolve um encher com líquido de fase única, em que a composição é mantida aquecida para assegurar a homogeneidade, seguida por fixação e injeção de propelente. Ainda outro modo envolve formular a composição inteira, incluindo o propelente, a granel, sob pressão, e então injetar a formulação na lata de aerosol presa.

Uma composição de fosfato de clindamicina de distribuição tópica típica da presente invenção, excluindo a quantidade de propelente é mostrada na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Uma composição representativa de fosfato de clindamicina de distribuição tópica da presente invenção.

Componente	Quantidade (%p/p)
Fosfato de clindamicina, USP (calculado como clindamicina)	1,25
Álcool desidratado (Etanol), USP	58,21
Álcool Cetílico, NF	1,16
Álcool Estearílico	0,53
Polissorbato 60, NF	0,42

Propileno Glicol, USP	2,11
Água Purificada, USP	36,21
Hidróxido de Potássio, USP, 10% p/p solução.	0,11

A quantidade de fosfato de clindamicina é baseada em sua pureza (tipicamente, 800 mg/g calculada como clindamicina), e é ajustada para prover 1,00% calculada como clindamicina na composição final, como mostrado na Tabela 1. Então, a quantidade exata de fosfato de clindamicina pode variar dependendo de sua pureza.

Em um aspecto preferido, a quantidade de propelente adicionada a composição de fosfato de clindamicina de distribuição tópica é cerca de 2,8g de propelente propano/butano para cada cerca de 50g da mistura acima. Em adição, para sua função como um propelente e para criar a microestrutura da espuma sob dispensação, o hidrocarboneto ou misturas deles ajudam a dissolver o álcool cetílico e álcool estearílico no sistema aquoso/etanólico para produzir um sistema claro, de uma fase (isto é, homogêneo) no recipiente. Tipicamente, a variação da concentração do propelente é de cerca de 2% a 7% p/p relativo a quantidade total da composição, preferivelmente cerca de 3% a 6% p/p. e mais preferivelmente na variação de cerca de 4,6% a 5,4% p/p.

Enquanto clorofluorcarbonos (CFCs) podem também ser usados como propelentes, devido a interesses ambientais os propelentes preferidos são hidrocarbonetos, em particular, propano, butano, ou uma mistura deles. Outros propelentes adequados incluem éter dimetílico e hidrofluorcarbonetos

tais como 134a e 227. Um propelente especialmente preferido é uma mistura de propano e butano.

Tabela 2 abaixo resume algumas funções de cada componente nas composições de fosfato de clindamicina da presente invenção.

Tabela 2. Algumas das funções dos ingredientes em composições de fosfato de clindamicina da presente invenção.

Componente	Objetivo
Fosfato de Clindamicina	Ingrediente ativo; antimicrobiano tópico
Álcool Cetílico, NF	Mantém as características da espuma
Álcool Estearílico, NF	Mantém as características da espuma
Polissorbato 60, NF	Aumenta a solubilidade do álcool cetílico e álcool estearílico e aumenta a formação de espuma
Álcool Desidratado (Etanol), USP	Solvente para o ingrediente ativo, e para álcool cetílico e álcool estearílico
Água Purificada, USP	Solvente, Umidificante
Propileno Glicol, USP	Umectante
Hidróxido de Potássio, USP	Controle de pH
Propelente Propano/Butano (70 psig)	Dissolve álcool cetílico e álcool estearílico no sistema aquoso/etanólico para produzir um sistema claro e de uma fase, impele o produto da la-

	ta e cria a microestrutura da espuma sob dispensação

Tipicamente, o recipiente pressurizado é encaixado com uma imersão do tubo; em conseqüência, a composição é dispensada pela propriedade da haste vertical da lata e empurrando para baixo o botão acionador. A espuma dispensada é termolábil, isto é, espuma de quebra rápida sensível à temperatura. Preferivelmente, a estrutura da espuma se desfaz, isto é, a temperatura de quebra da espuma é, aproximadamente a temperatura da pele, preferivelmente entre cerca de 30 °C e 36 °C, com a temperatura de quebra da espuma de cerca de 35 °C sendo especialmente preferida. Isto permite a dispensação de uma espuma relativamente espessa a temperatura ambiente e a subseqüente destruição da estrutura da espuma sob contato com a pele. Então, a espuma de fosfato de clindamicina de quebra rápida sensível a temperatura (isto é, espuma de fosfato de clindamicina) da presente invenção pode ser diretamente aplicada facilmente em áreas alvo.

Para áreas menos acessíveis, a espuma de fosfato de clindamicina é geralmente dispensada em uma superfície conveniente antes da aplicação tópica. A natureza termolábil da espuma de fosfato de clindamicina requer dispensação da composição em um pires, a tampa da lata, ou outra superfície fria a fim de manter a integridade da estrutura da espuma. A espuma de fosfato de clindamicina pode então ser aplicada com uma mão ou um aplicador.

As qualidades termolábeis do veículo da espuma dispensada como uma função da temperatura, são mostradas na

Figura 1, que mostra uma temperatura crítica, isto é, temperatura de quebra da espuma, de cerca de 35 °C. Abaixo dessa temperatura, a espuma permanece bastante estável e retém integridade estrutural por mais de 5 minutos. Acima de 35 °C, o álcool cetílico e álcool estearílico são solúveis na solução e a espuma se quebra.

A qualidade da espuma de fosfato de clindamicina é também afetada pela temperatura ambiente. Por exemplo, recipientes estocados a temperaturas mais altas (isto é, entre 28 °C e 34 °C) dispensam uma espuma de fosfato de clindamicina mais flexível que aquelas dispensadas a baixas temperaturas (isto é, abaixo de 25 °C). Uma descrição geral da qualidade da espuma de clindamicina como em função da temperatura do recipiente é mostrada na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Temperatura do Recipiente e seu Efeito na Qualidade da Espuma do Fosfato de Clindamicina.

Temperatura	Descrição da Qualidade da Espuma
Temperatura ambiente abaixo de 25 °C	Friável, seca, forma mantida. A espuma tem belas bolhas. Uma pequena concha tomada da espuma cria um buraco com bordas bem definidas. A espuma não desliza quando a superfície é inclinada.
31 °C	Mole, ligeiramente escorrida. A espuma tem belas bolhas. Uma pequena concha tomada da espuma cria um buraco com bordas flexíveis e moles. A espuma não desliza quando a superfície é inclinada.
34 °C	Muito mole, moderadamente escorrida. A espuma tem visivelmente bolhas maiores. Uma pequena concha tomada da espuma cria um buraco que lentamente flui junto. A espuma lentamente desliza quando a superfície é inclinada.
37 °C	Corrediça, fraca, escorregadiça. A espuma composta de relativas grandes bolhas. Buracos tendem a romper as bolhas, quebrando a estrutura da espuma. A espuma é desliza rapidamente quando a superfície é inclinada.

Como mostrado na Tabela 3, uma temperatura de dispensação preferida da espuma de clindamicina é entre cerca

de 23 °C e 27 °C, tal como 25 °C ou abaixo. Entretanto, os efeitos da temperatura na formação da espuma são reversíveis. Então, resfriando ou aquecendo o recipiente que dispensa uma espuma de fosfato de clindamicina suave para abaixo de 25 °C será dispensada uma espuma flexível e seca aceitável.

Um propelente preferido para uso nas composições da espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção compreende uma mistura de propano e butano. Um propelente particularmente preferido compreende uma mistura de propano, n-butano, e isobutano. Uma composição de propelente compreende cerca de 55% de propano, cerca de 30% de n-butano, e cerca de 15% de isobutano é especialmente preferida.

Sem estar ligado a qualquer teoria particular, acredita-se que sobre a dispensação da composição do recipiente, o propelente na solução evapora ou vaporiza, e cria as bolhas da estrutura da espuma. Alguns desses propelentes vaporizados são rapidamente liberados e dispersados para a atmosfera, enquanto os remanescentes são capturados dentro da estrutura da espuma.

IV. Modificação das Características da Espuma

Outro aspecto da presente invenção fornece um método para modular uma característica da composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura por mudança da razão do álcool C_1-C_6 para água no agente espumante de quebra rápida. Desta maneira, uma variedade de características da espuma pode ser modificada, incluindo, mas não se limitando a, claridade, densidade, viscosidade, tamanho das bolhas da es-

puma, razão de expansão da espuma, razão de escoamento da espuma, e/ou temperatura de quebra da espuma.

Em uma modalidade, a razão do álcool C_1-C_6 para água de cerca de 1,5:1 a 1,8:1, preferivelmente de cerca de 1,55:1 a 1,75:1, e mais preferivelmente de cerca de 1,6:1 a 1,7:1. Em outra modalidade, a razão do álcool C_1-C_6 para água é menor que cerca de 1:7. Em ainda outra modalidade, a razão do álcool C_1-C_6 para água varia de cerca de 1:7 a cerca de 1:16, e é preferível a cerca de 1:7 a 1:16.

Em uma modalidade adicional, a razão do álcool C_1-C_6 para água no agente espumante de quebra rápida é modificada para atingir uma temperatura de quebra desejada. Tabela 4 abaixo mostra o efeito da razão etanol para água no ponto de liquefação (isto é, temperatura de quebra da espuma) da espuma de fosfato de clindamicina. Como mostrado na Tabela 4, uma temperatura de quebra de espuma de 35 °C é atingida por ajuste na razão de etanol para água de 1,60:1. Essa formulação foi usada na determinação da qualidade termolábil como mostrada na Figura 1.

Tabela 4. Temperatura de Quebra da Espuma *versus* Razão Etanol para Água.

Razão Etanol:Água	1,66:1	1,64:1	1,62:1	1,60:1	1,58:132
Ponto de Liquefação (°C)	32	33	34	35	36

V. Utilidade

Composições de espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção são úteis no tratamento de várias doenças mediadas por bactéria ou enfermidades por aplicação tópica, por exemplo, no tratamento de acne *vulgaris* e vaginoses bacterianas. Analogamente, outros agentes antibacterianos ou suas pró-drogas correspondentes podem ser usados em lugar da clindamicina para tratar outras doenças mediadas por bactérias ou enfermidades. Agentes antibacterianos adicionais adequados incluem, mas não se limitam a, eritromicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sais farmaceuticamente aceitáveis deles, e pró-drogas deles. Além disso, agentes antifúngicos tal como cetoconazol podem ser usados para tratar infecções fúngicas tal como pé de atleta e afins. Deve ser apreciado que quando outro composto farmacêutico é usado no lugar do fosfato de clindamicina, um ou mais componentes da composição (por exemplo, agente espumante de quebra rápida e/ou propelente) podem ser modificados ou suas quantidades ajustadas para atingir uma característica de espuma desejada (por exemplo, suavidade da espuma, temperatura de quebra da espuma, estabilidade do composto ativo, e afins).

VI. Avaliação da Espuma

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para avaliar as características da espuma. Tal como um método geralmente envolvido provê uma ajuda visual que descreve várias estruturas ou características da espuma, dispensação da espuma, e avaliação da estrutura da espuma usando a ajuda visual (por exemplo, tabela de característi-

cas). Características exemplares que podem ser descritas na ajuda visual incluem forma, estrutura, claridade, densidade, viscosidade, tamanho das bolhas da espuma, razão de expansão da espuma, razão de escoamento da espuma, e temperatura de quebra da espuma. Um ou mais dessas características podem ser descritas em uma ajuda visual tal como a tabela de características.

A ajuda visual (por exemplo, tabela de características) pode compreender um ou mais métodos que descrevem a estrutura da espuma ou características, tal como uma descrição visual (por exemplo, fotografias tanto em uma forma cópia ou uma digital, isto é, forma eletrônica) de várias estruturas da espuma, valores numéricos e/ou alfanuméricos para cada estrutura da espuma (por exemplo, valores característicos) e/ou descrição literal de cada estrutura da espuma. A ajuda visual é tipicamente preparada pela geração de diferentes estruturas da espuma em várias quantidades de um ou mais componentes da composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura. Uma ajuda visual exemplar é mostrada na Figura 2, que provê vários formatos, isto é, visual, numérico e literal, para avaliar as características da espuma. Essas tabelas de características e ajudas visuais são especialmente úteis para pesquisa e desenvolvimento, boas práticas de manipulação (BPM) e métodos de controle de qualidade (CQ)

Em uma modalidade, a espuma a ser avaliada é uma composição de espuma de quebra rápida sensível a temperatura, que é dispensada de um recipiente pressurizado compreen-

dendo um agente espumante de quebra rápida e um propelente. A composição da espuma pode também compreender um composto farmaceuticamente ativo ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deles.

Objetivos adicionais, vantagens, e novas ferramentas dessa invenção serão aparentes para àqueles versados na técnica sob exame dos seguintes exemplos deles, que não são intencionados a serem limitados.

VII. Exemplos

Os seguintes exemplos são oferecidos para ilustrar, mas não para limitar as reivindicações da invenção.

Exemplo 1

Esse exemplo ilustra o efeito do pH na estabilidade do fosfato de clindamicina usando uma solução tampão citrato e um recipiente epóxi-fenólico revestido.

Amostras similares a composição de espuma de fosfato de clindamicina da Tabela 1 foram preparadas em latas de aerosol de alumínio com um revestimento padrão de epóxi-fenólico (epon), e encaixadas com uma válvula da Precision valve Company. Neste estudo, uma solução tampão de citrato foi usada para ajustar o pH da mistura para pH 4,5, pH 5,5, e pH 6,5, usando quatro diferentes concentrações de tampão (isto é, 0, 0,1, 0,3, 0,5%) e dois emolientes ou umectantes alternativos, isto é, propileno glicol e glicerina. Os recipientes foram estocados a 50 °C por 1 mês e então examinados. Os resultados são mostrados na Figura 3.

Como mostrado na Figura 3, níveis mais altos de tampão (por exemplo, 0,5%, 0,3%) resultam em uma maior quan-

tidade de degradação do fosfato de clindamicina que menores níveis de tampão (por exemplo, 0,1%, 0,0%). Além do mais, fosfato de clindamicina é mais estável em menores níveis de pH.

Exemplo 2

Esse exemplo ilustra o efeito do pH na estabilidade do fosfato de clindamicina usando diferentes materiais de revestimento interno no recipiente. Geralmente, o procedimento do Exemplo 1 foi seguido, exceto como indicado abaixo.

Baixos níveis de tampão a um pH de 4,5 ou 6,5, incluindo pH 4,5 não tamponado, foram testados em latas com ou epóxi-etanólico, poliamida-imida (PAM), ou revestimentos Micoflex. Algumas das latas revestidas por PAM foram arranhadas internamente para checar para corrosão no alumínio descoberto. As latas foram estocadas a 4 °C, 40 °C, e 50 °C por 4 semanas e então examinadas. Os resultados são mostrados na Figura 4.

Como mostrado na Figura 4, a presença de uma solução tampão não é necessária para a estabilidade do fosfato de clindamicina. Além disso, recipientes arranhados internamente intencionalmente resultaram em vazamento eventual do conteúdo da lata. Então, a integridade do recipiente é importante na manutenção da estabilidade do fosfato de clindamicina.

Em geral, uma degradação relativamente severa do fosfato de clindamicina foi observada a 50 °C, e uma degradação moderada do fosfato de clindamicina foi observada a 40 °C. Entretanto, desde que o fosfato de clindamicina é instá-

vel a 50 °C (dado não mostrado), testes a esta temperatura não podem ser usados para predizer sua estabilidade a temperatura ambiente. Como esperado, em geral, degradação do fosfato de clindamicina é mais rápida que temperaturas mais altas

Exemplo 3

Esse exemplo ilustra o efeito do pH na estabilidade do fosfato de clindamicina usando hidróxido de potássio como um agente que ajusta pH. Geralmente, o procedimento do Exemplo 1 foi seguido exceto como indicado abaixo.

Dois níveis de pH da espuma de fosfato de clindamicina foram testados: um não ajuste de pH "natural" de 4,5; e um ajuste de pH de 5,5 usando hidróxido de potássio. Latas testadas foram revestidas com PAM ou revestimentos Micoflex. Latas revestidas com PAM que foram arranhadas internamente foram também testadas. As amostras foram estocadas a 4 °C, 25 °C, 40 °C e 50 °C até 12 meses.

Esse teste leva a seleção da formulação mostrada na Tabela 1 acima, com um pH alvo de 5,0 (pH da base formulada a 40 °C). Esse pH é ajustado com hidróxido de potássio. PAM foi confirmado como um recipiente de revestimento preferido para composições de espuma de fosfato de clindamicina.

Testes adicionais revelaram que cerca de 0,1% de uma solução de hidróxido de potássio 10%, como mostrado na Tabela 1, foram necessários para atingir um pH de cerca de 5.

Exemplo 4

Esse exemplo mostra a estabilidade do fosfato de clindamicina sob várias condições.

A cada tempo/ponto de temperatura para os experimentos de estabilidade acima (isto é, Exemplo 1, 2 e 3), os seguintes parâmetros foram também medidos: perda de peso, taxa de pulverização, pH (pH da base sem gás a 40 °C), potência (concentração de fosfato de clindamicina por HPLC), aparência sob dispersão e dissolução, e revestimento das latas e interações com a válvula.

Mudanças insignificantes na razão da pulverização, pressão, ou aparência sob a dispersão e liquefação foram observadas pelo curso do estudo ou entre temperaturas ou pelo tempo. Interações com o revestimento das latas foram observadas em estudos precoces em revestimentos epóxi-fenólico somente; nenhuma interação com a válvula foram observadas.

Os resultados da perda de peso, pH, e testes de potência para essa triagem de estabilidade são mostrados na Figura 5. Como mostrado na Figura 5, tem uma mudança mínima na concentração de fosfato de clindamicina para Ph 4,5 e pH 5,5 a 25 °C por 6 meses, enquanto a 40 °C uma diminuição de quase 10% foi observada. A degradação do fosfato de clindamicina em Cleocin T mostrou um modelo similar. Sobretudo, esse dado indicou boa estabilidade do fosfato de clindamicina em temperaturas de estoque normal. O maior degradado foi a base clindamicina.

Ambas formulações, pH 4,5 (pH natural) e pH 5,5 (pH ajustado), mostraram uma leve perda de peso a 4 °C e 25 °C, mas aumentada razão de perda de peso quando a temperatura foi aumentada. Após três meses de estoque, perdas de

aproximadamente 0,10g, 0,25g e 0,45g foram registradas a 25 °C, 40 °C, e 50 °C, respectivamente.

Esse exemplo ilustra a estabilidade do fosfato de clindamicina nas composições de espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção.

Composições de espuma de fosfato de clindamicina similares àquelas mostradas na Tabela 1 acima foram estocadas a 25 °C e 40 °C. Cada composição de espuma foi analisada cada mês para aparência (por exemplo, características de espuma tal como cor), pH e a quantidade relativa do fosfato de clindamicina, que foi analisado usando HPLC. Os resultados de estabilidade do teste em vários intervalos de tempo, isto é, de 0-9 meses, são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados do Teste de Estabilidade de 1% de Espuma de Fosfato de Clindamicina

Recipiente: lata de alumínio 35 x 125 mm

Encerramento: 1” tubo de imersão do copo de alumínio

Métodos		Apa-	pH Apa-	“Prod. &	Clindamicna	Clindamicina	Substâncias Relacio-
		rência	rente	Pack. Inter.”	Total (% p/p)	(% p/p)	nadas (% área de pico)
Armazenagem	Mês	Especificações					
		Ver A	Relato	Ver B	0,90-1,10	≤ 0,10	Relato
	0	Aprovado	5,0	Aprovado	0,97	0,004	1,23
25 °C/50% RH	1	Aprovado	5,0	Aprovado	1,03	0,004	0,89
	2	Aprovado	5,3	Aprovado	1,02	0,006	1,26
	3	Aprovado	5,0	Aprovado	1,01	0,008	0,45
	6	Aprovado	4,9	Aprovado	1,00	0,009	1,37

	9	Aprovado	5,4	Aprovado	1,01	0,013	0,54
	0	Aprovado	5,0	Aprovado	0,97	0,004	1,23
40 °C /75% RH	1	Aprovado	5,0	Aprovado	1,02	0,013	1,06
	2	Aprovado	5,3	Aprovado	1,04	0,025	0,79
	3	Aprovado	4,9	Aprovado	1,01	0,032	0,37
	6	Aprovado	4,8	Aprovado	0,99	0,062	1,92
	9	Aprovado	5,2	Aprovado	0,99	0,097	0,76

A= Sobre atuação, uma espuma branca é produzida. A 40 °C, o produto é uma solução clara, menos colorida que amarelo pálido sem matéria estranha visível.

B= Nenhuma evidência de interação do produto com a lata, revestimento ou válvula.

Exemplo 6

Esse exemplo ilustra uma triagem clínica para avaliar a efetividade da espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção.

A triagem clínica foi conduzida em múltiplos centros. Um total de 125 pacientes, masculinos e femininos, com 12 anos de idade ou mais, com acne *vulgaris* suave a moderada foram selecionados para um teste ao acaso, duplo cego. Cada paciente recebeu um dos três tratamentos: espuma de fosfato de clindamicina 1%, espuma veículo (isto é, placebo), ou gel tópico de fosfato de clindamicina 1%. Pacientes foram randomizados em uma razão de 2:1:2 (espuma de fosfato de clindamicina:placebo:gel de fosfato de clindamicina).

Pacientes foram designados para um grupo de tratamento de forma aleatória. Pacientes e enfermei-

ros/coordenadores conheciam a forma do medicamento designado no estudo (espuma ou gel). Designação do grupo de tratamento da espuma (ativa ou placebo) foi ocultada para os pacientes, enfermeiros/coordenadores, e investigadores. Os investigadores/inventor (isto é, pessoa que tem treinamento e designação para executar a avaliação da eficácia) foram ocultados para a forma de medicação designada no estudo (espuma ou gel) e pacientes foram instruídos para não discutirem essa informação com o investigador/inventor.

A duração do estudo foi de 12 semanas, com visitas no início (semana 0, dia 1), semana 3, semana 6, semana 9, e semana 12. Todos os tratamentos foram administrados uma vez por dia (manhã ou noite) por 12 semanas. Aproximadamente cinquenta pacientes foram aleatoriamente designados para tratamento com espuma de fosfato de clindamicina, aproximadamente vinte e cinco pacientes foram aleatoriamente designados para placebo, e aproximadamente cinqüenta pacientes foram aleatoriamente para gel de fosfato de clindamicina. Pacientes aplicaram uma quantidade suficiente da medicação do estudo para cobrir toda a face. Se o paciente teve acne no pescoço, tórax superior, e/ou dorso superior, ele ou ela foi permitido a aplicar a medicação do estudo àquelas áreas também. Entretanto, as áreas do pescoço, do tórax superior, e do dorso superior foram inclusas na avaliação da eficácia.

A eficácia da medicação do estudo foi avaliada baseada no total de lesões (total, inflamatória, e não inflamatória) e uma taxa de estatística global do investigador (5-pontos na escala) no início das semanas 3, 6, 9 e 12. Na

semana 12, uma taxa de estatística global do investigador utilizando uma escala de 6 pontos foi feita. Em adição, uma taxa global de paciente foi feita no início e nas semanas 3, 6, 9 e 12. Os resultados na eficácia são mostrados na Tabela 6 abaixo e ilustra que a espuma inventiva tem eficácia superior.

Tabela 6. Resultados do Estudo de Eficácia

	Espuma Inventiva	Comparativa	Placebo
Número de Pacientes	49	46	24
Lesões Totais (média)	-46,2	-41,1	-32,8
Lesões Inflamatórias (média)	-60,0	-54,4	-38,5
Lesões Não-Inflamatórias (média)	-38,5	-25,0	-28,5

Como o resultado do estudo da eficácia mostra, a composição de espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção é significantemente mais efetiva que a composição gel de clindamicina que é correntemente disponível.

Exemplo 7

Esse exemplo ilustra uma segunda triagem clínica com mais pacientes para avaliar a efetividade da espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção. Um estudo de 12 semanas, multi-centro (18 locais), aleatório, duplo cego, dupla incapacidade de comunicação, veículo controlado de 1026 pacientes masculinos e femininos, de 12 anos de idade ou mais, com leve ou moderada acne *vulgaris* foi conduzido. Pacientes tinham uma Taxa Global de Estatística de Investi-

gação (ISGA) de 2 ou mais notáveis (ver, Tabela 7), 17-40 lesões inflamatórias faciais (pápulas mais pústulas) incluindo lesões nasais, e 20-150 lesões faciais não-inflamatórias (cravos abertos e fechados), excluindo lesões nasais.

Pacientes estavam em um bom estado geral de saúde. Foram excluídos da participação àqueles que tinham quaisquer lesões de nódulo-cístico ativo ou uma enterite regional ou doença inflamatória dos intestinos. Os pacientes foram também excluídos de participação se eles tivessem usado o seguinte tratamento para sua acne: antibiótico sistêmico ou terapia esteróide dentro das quatro semanas anteriores; retinóide sistêmico dentro dos três meses anteriores; ou medicações tópicas anti-acne ou antibióticos tópicos nas quatro semanas anteriores. Pacientes também foram excluídos se seu estrogênio ou androgênio teve mudança dentro de 12 semanas ou menos, ou se eles tencionaram usar qualquer dos seguintes tipos de produtos ou procedimentos concomitantemente: peróxido de benzoíla, ácido salicílico, retinol, ácidos α- e β-hidróxi, agentes bloqueadores neuromusculares, protetores solar, banhos de sol, procedimentos faciais (por exemplo, descamação química ou a laser), ou medicações conhecidas para exacerbar a acne.

Pacientes foram inscritos e aleatoriamente receberam um dos quatro tratamentos em uma razão 3:3:1:1: (1) espuma de fosfato de clindamicina 1%; (2) gel de fosfato de clindamicina 1%; (3) veículo espuma; ou (4) veículo gel. A duração do estudo foi de 12 semanas com visitas no início e

semanas 3, 6, 9 e 12. Todos os tratamentos foram administrados somente uma vez por dia (isto é, manhã ou noite) por 12 semanas.

A eficácia de cada tratamento foi avaliada através de contagem da lesão de acne (total, inflamatória, e não inflamatória), e Taxa Global de Estatística de Investigadores da acne *vulgaris* facial, e uma Taxa Global de Pacientes a cada visita. Segurança foi avaliada por sinais vitais, avaliação clínica laboratorial, e eventos adversos relatados. Adicionalmente, avaliações da severidade dos sinais (por exemplo, ictiose, secura, eritema, oleosidade) e sintomas (por exemplo, queimadura, coceira) da acne *vulgaris* foram feitos em todas as visitas. A escala usada para a Taxa Global de Estatística de Investigadores da acne facial *vulgaris* é mostrada da Tabela 7 abaixo. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 8 (Taxa Global de Estatística de Investigadores), Tabela 9 (redução percentual na contagem de lesões inflamatórias), Tabela 10 (porcentagem de redução na contagem de lesões não inflamatórias), e tabela 11 (porcentagem de redução na contagem total de lesões) abaixo.

Tabela 7. Escala da Taxa Global de Estatística dos Invesntigadores da Acne *Vulgaris* Facial

Contagem	Definição
Grau 0	Pele normal, clara, sem nenhuma evidência de acne *vulgaris*
Grau 1	Pele quase clara: raras lesões não inflamatórias presentes, com raras pápulas não inflama-

	das (pápulas devem ser resolvidas e podem ser super-pigmentadas, contudo não avermelhada) requerendo nenhum tratamento adicional na opinião do investigador
Grau 2	Algumas lesões não inflamatórias estão presentes, com poucas lesões inflamatórias (somente pápulas/pústulas, nenhuma lesão nódulo-cística)
Grau 3	Lesões não inflamatórias predominantes, com múltiplas lesões inflamatórias evidentes: vários para muitos cravos e pápulas/pústulas, e pode ser ou não ser uma pequena lesão nódulo-cística
Grau 4	Lesões inflamatórias são mais aparentes: muitos cravos e pápulas/púsutlas, e pode ser ou não ser umas poucas lesões nódulo-cística
Grau 5	Lesões altamente inflamatórias predominantes: número variável de cravos, muitas pápulas/pústulas e lesões nódulo-cística

Tabela 8. Taxa Global de Estatística dos Investigadores: Pacientes com Sucesso na Semana 12

	Espuma de Clindamicina	Clindagel™	Veículo espuma	Veículo gel
Número de Pacientes	386	385	127	128 26 (20%)
Sucesso	120 (31%)	105 (27%)	23 (18%)	
Limite de Confidência[1]		-2,60, 10,23%		

Valor de P[2]			0,0025	
Nota: Sucesso é definido como a proporção de pacientes que têm uma contagem da Taxa Global de Estatística do Investigador de 0 a 1 na Semana 12 (ou final do tratamento). [1]Intervalo de confiança de 95% bilateral para a diferença na razão de sucesso entre Espuma de Clindamicina e Clindagel™ [2]Valor de P é derivado do teste Cochran-Mantel-Haenszel (α=0,05) estratificado pela local e compara Espuma de Clindamicina contra Espuma Veículo Teste Breslow-Day para Homogeneidade do Local das Razões de Vantagens para o Sucesso no Tratamento da Espuma de Clindamicina contra Clindagel™: p=0,9445, para Espuma de Clindamicina contra Espuma Veículo p=0,6505.				

Tabela 9. Porcentagem de Redução na Contagem de Lesões Inflamatórias do Início a Semana 12.

	Espuma de Clindamicina	Clindagel™	Espuma Veículo	Gel Veículo
Número de Pacientes	386	385	127	128
Porcentagem de Redução desde o Início				
n	385	384	127	128
Média (std)	49,0 (37,1)	45,0 (37,6)	34,7 (37,5)	36,6 (40,5)
Mediana	57,9	50,0	40,5	45,9
Min, Max	(-93,100)	(-135,100)	(-112,100)	(-111,96)

Limite de Confiança[1]		-0,97%, "9,17%"		
Valor de P[2]		0,1096 0,0478	0,0001 <,0001	

[1]Intervalo de confiança de 95% bilateral para a diferença na média do percentual de redução entre a Espuma de Clindamicina e Clindagel™. Interação tratamento por local: p=0,7291.

[2]Valores de P são derivados de um modelo paramétrico ANOVA (acima) e um modelo transformado por categoria (abaixo) (α=0,05) com termos para tratamento e local e compara a Espuma de Clindamicina contra Clindagel™ e Espuma Veículo, respectivamente.

Tabela 10. Porcentagem de Redução na Contagem de Lesões Não-Inflamatórias do Início a Semana 12.

	Espuma de Clindamicina	Clindagel™	Espuma Veículo	Gel Veículo
Número de Pacientes	386	385	127	128
Porcentagem de Redução desde o Início				
n	386	384	127	128
Média (std)	38,3 (31,7)	30,2 (38,8)	27,1 (38,4)	20,8 (45,8)
Mediana	41,3	33,3	31,0	26,3
Min, Max	(-82,100)	(-183,100)	(-192,90)	(-200,100)
Limite de Con-		3,25%, 13,03%		

fiança[1]				
Valor de P[2]		0,0013 0,0037	0,0018 0,0038	
[1]Intervalo de confiança de 95% bilateral para a diferença na média do percentual de redução entre a Espuma de Clindamicina e Clindagel™. Interação tratamento por local: p=0,6922. [2]Valores de P são derivados de um modelo paramétrico ANOVA (acima) e um modelo transformado por categoria (abaixo) (α=0,05) com termos para tratamento e local e compara a Espuma de Clindamicina contra Clindagel™ e Espuma Veículo, respectivamente.				

Tabela 11. Porcentagem de Redução na Contagem Total de Lesões do Início a Semana 12.

	Espuma de Clindamicina	Clindagel™	Espuma Veículo	Gel Veículo
Número de Pacientes	386	385	127	128
Porcentagem de Redução desde o Início				
n	385	384	127	128
Média (std)	42,8 (27,5)	35,7 (31,6)	30,5 (29,6)	27,6 (34,4)
Mediana	45,7	39,9	33,7	34,0
Min, Max	(-43,100)	(-93,100)	(-87,85)	(-77,91)
Limite de Confiança[1]		3,03%, “1,20%”		
Valor de P[2]		0,0007	<,0001	

		0,0014	<,0001	

[1]Intervalo de confiança de 95% bilateral para a diferença na média do percentual de redução entre a Espuma de Clindamicina e Clindagel™. Interação tratamento por local: p=0,6782.

[2]Valores de P são derivados de um modelo paramétrico ANOVA (acima) e um modelo transformado por categoria (abaixo)

(α=0,05) com termos para tratamento e local e compara a Espuma de Clindamicina contra Clindagel™ e Espuma Veículo, respectivamente.

Dos 1026 pacientes inscritos no estudo, 54% foram mulheres e 46% foram homens. A maioria dos pacientes eram Caucasianos (64%) e a média de idade foi 18,9 anos (variando de 12-55 anos). Há uma distribuição uniforme de idade no estudo, com 50% (516/1026) no grupo de idade de 12-16 anos e 50% (510/1026) no grupo de idade de 17 anos ou mais. As contagens das lesões (total, inflamatória e não inflamatória) foram similares através de todos os grupos de tratamento no Início. No total, a maioria dos pacientes (54%; 549/1026) têm uma contagem de Taxa Global Estatística de Investigação de 3 no Início, com distribuição similar através dos grupos de tratamento. Não houve diferenças significantes nas características demográficas ou da doença dos grupos de tratamento no Início.

Como os estudos de eficácia mostraram (*ver*, Tabelas 8-11), a composição da espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção é estatisticamente superior em eficácia clínica ao gel de fosfato de clindamicina 1% baseado na porcentagem média de redução para todas três contagens de lesão (total, inflamatória e não inflamatória) e é estatisticamen-

te superior ao veículo de espuma baseado na porcentagem média de redução para todas as três contagens (total, inflamatória e não inflamatória) e o sucesso do tratamento baseado na Taxa Global Estatística de Investigação ao final do tratamento.

A composição da espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção foi também muito bem tolerada. O mais comumente evento adverso dérmico relatado foi queimação no local de aplicação: 6% (24/386) de pacientes no grupo da Espuma de Clindamicina; 1% (3/385) dos pacientes no grupo Clindagel™; 7% (9/127) dos pacientes no grupo da Espuma Veículo; e 2% (2/128) dos pacientes no grupo do Gel Veículo. Entretanto, esses eventos foram leve ou moderado, intermitente em natureza, e bem tolerada por pacientes no estudo. Todos os as outras reações no local de aplicação relatadas com Espuma de Clindamicina, incluindo prurido e secura, ocorreu em <2% dos pacientes.

Exemplo 8

Esse exemplo mostra um estudo na absorção comparativa de uma formulação de espuma de fosfato de clindamicina *versus* uma formulação gel tópica de fosfato de clindamicina uma vez por dia.

Métodos: O perfil farmacocinético de absorção de uma formulação de espuma de fosfato de clindamicina a 1% (Espuma de Clindamicina) foi comparado àquele de uma formulação gel de fosfato de clindamicina a 1% (Gel de Clindamicina). Esse estudo foi um estudo em centro único, aleatório, de classificação aberta de pacientes masculinos e femininos,

de 12 anos de idade ou mais, com acne *vulgaris* leve e moderada. Para cada tratamento, a Espuma de Clindamicina ou Gel de Clindamicina foi administrada uma vez por dia nas manhãs de 5 dias. Pacientes aplicaram 4 gramas da medicação do estudo na face, pescoço, tórax superior, e dorso superior a cada aplicação do tratamento. Avaliação da absorção ocorreu no quinto dia de tratamento e incluiu determinação de clindamicina no plasma e na urina coletada por um período de 12 horas seguido da aplicação da última dose. Amostras de plasma foram obtidas antes da dose (isto é, antes do início do estudo da droga do tratamento) no Dia 1 do tratamento e no Dia 5, dentro de 20 minutos antes da aplicação do tratamento e nas horas 1, 2, 4, 8 e 12, seguido de aplicação do tratamento. A urina foi coletada por 12 horas no Dia 5 para determinação da excreção da clindamicina. A tolerabilidade do tratamento foi avaliada por experiências adversas relatadas.

Demográficos: Vinte e quatro pacientes foram inscritos e aleatórios para receber um dos dois tratamentos (22 pacientes foram caucasianos, 1 foi preto, e 1 foi hispânico). A média de idade dos pacientes foi de 19 anos (variação: 13-46 anos), a média de altura foi 1, 70 metros (variação: 1,60-1,80 metros), e a média de peso foi 66.3 kg (variação: 51.2-84 kg).

Resultados Farmacocinéticos: Concentrações de clindamicina foram detectadas em 11 de 12 pacientes seguido da administração da Espuma de Clindamicina e em todos os 12 pacientes seguido de administração do Gel de Clindamicina. No total, a média C_{max} e os valores $AUC_{(0-12)}$ foram menores pa-

ra a Espuma de Clindamicina comparada ao Gel de Clindamicina, com uma média C_{max} 25% menor e um $AUC_{(0-12)}$ 9% menor; os valores da média T*max* foram similares entre os dois tratamentos (*ver*, Tabela 12 e Figura 6). A fração da dose de clindamicina excretada na urina foi marginal seguindo ambos os tratamentos, em 0,24% seguindo aplicação da Espuma de Clindamicina comparado a 0,30% seguindo aplicação de Gel de Clindamicina.

Tabela 12. Farmacocinética

Parâmetros para Clindamicina (Concentração Plasmática de Clindamicina)

Parâmetros Farmacocinéticos	Espuma de Clindamicina		Gel de Clindamicina	
	Média Aritmética	Desvio Padrão	Média Aritmética	Desvio Padrão
C_{max} (ng/mL)	1,562	0,813	2,075	1,239
T_{max} (h)	6,18	2,08	6,66	2,46
$AUC_{(0-12)}$ (ng-h/mL)	13,69	6,248	15,12	10,26

Segurança: Poucos efeitos adversos foram relatados durante o estudo, com somente 4 dos 24 pacientes relatando um total de quatro eventos adversos entre o tempo em que os pacientes iniciaram o estudo do tratamento e a conclusão do estudo. Dois pacientes designados para tratamento com Espuma de Clindamicina relataram um evento adverso cada (isto é, secura no local de aplicação e dor de cabeça NOS) e dois pacientes designados para o Gel de Clindamicina relataram um evento adverso cada (isto é, empola e tonteira). A maioria

dos eventos adversos foram leves em severidade e foram considerados não serem relatados para o estudo do tratamento da droga; somente o relato de secura no local de aplicação foi provavelmente relacionado para estudo do tratamento da droga. Não houveram mortes, experiências adversas sérias, episódios de diarréia, ou outras experiências adversas significantes relatadas e nenhum paciente descontinuou o estudo antes da conclusão de toda coleta de sangue no Dia 5 (conclusão do estudo).

Conclusões: o prolongamento da absorção de clindamicina seguido da administração da Espuma de Clindamicina foi mais baixo, mas comparado àquela seguido da administração do Gel de Clindamicina. A média Cmax e valores da média AUC(0-12) no plasma no Dia 5 foram 25% e 9% mais baixos, respectivamente, seguindo o tratamento da Espuma de Clindamicina comparado ao tratamento do Gel de Clindamicina. A quantidade de clindamicina excretada na urina durante as primeiras 12 horas após a dose foi 21% mais baixas para o grupo tratado com Espuma de Clindamicina. Espuma de Clindamicina administrada tipicamente por 5 dias consecutivos em doses de 4 gramas parecem ser seguros e bem tolerados pelos pacientes.

Exemplo 9

Esse exemplo mostra um estudo comparativo na penetração de várias formulações de fosfato de clindamicina *in vitro* usando um sistema modelo de pele humana.

Resumo

O propósito do estudo foi: (1) quantificar a absorção percutânea *in vitro* da clindamicina; e (2) para caracterizar a distribuição de clindamicina em diferentes compartimentos da pele, seguido a aplicação de: (1) uma formulação de espuma de fosfato de clindamicina a 1% da presente invenção (Espuma); (2) uma formulação de gel tópico de ClindaGel™ a 1% (Gel); e (3) uma formulação de solução de Cleocin T® a 1% (Solução), em pele humana "dermatomada" usando a técnica da dose limitada e Difusão de Células In-Line.

Métodos: As formulações (Espuma, Gel e Solução) foram testadas para absorção percutânea de clindamicina em seções de pele de três diferentes doadores de pele. As seções de peles foram dosadas por 24 horas, durante as quais a solução de recepção dérmica foi coletada a cada 4 horas e guardadas para subseqüente análise.

Ao final do período das doses, a superfície da pele foi lavada e a pele foi dividida em epiderme e derme. A lavagem da superfície da pele, a epiderme, a derme e amostras do fluido receptor foram então analisados para clindamicina usando cromatografia líquida de alta performance acoplada com espectofotômetro de massa (LC/MS).

Resultados: Ao final de 24 horas do período de doses, a formulação Solução contida na mais alta quantidade no fluido receptor, seguido pela formulação Espuma e por último a formulação Gel (ver, Tabela 13, abaixo). Como mostrado na Tabela 13, não há diferença significante ($p>0,1$) na quantidade cumulativa de clindamicina no receptor fluido das formulações Espuma e Solução em 24 horas após a dose. No tempo

certo, ambas as formulações Espuma e Solução distribuíram mais clindamicina no fluido receptor que a formulação Gel ($p<0,1$). Quantidades similares de clindamicina foram encontradas na epiderme de todas as formulações. Entretanto, a formulação Gel resultou em uma maior quantidade de clindamicina na derme que as formulações Espuma e Solução. Ambas as formulações Espuma e solução resultaram em quantidade similares de clindamicina na derme.

Tabela 13. Clindamicina no Fluido receptor e Pele em 24 Horas Após A Dose (Média ± Erro Padrão)

Formulação Distribuição	Espuma (n=3x3)	Gel (n=3x3)	Solução (n=3x3)
No Receptor	0,16%±0,02%	0,05%±0,04%	0,39%±0,16%
Na Derme	3,08%±0,71%	5,45%±1,33%	3,33%±0,83%
Na Epiderme	5,35%±0,69%	5,48%±1,25%	5,78%±1,54%

O perfil do fluxo das três formulações foram muito similares na forma, com a razão máxima atingida ainda no primeiro ponto de tempo (isto é, entre 0 a 4 horas após aplicação) e diminuição constante depois disso. A razão máxima mais alta foi produzida na formulação Solução, seguida pelo Espuma e por último a formulação Gel.

Conclusão: A formulação Espuma distribuiu clindamicina com um perfil similar àquele da formulação Solução, que produziu a distribuição mais alta de clindamicina no corrente estudo de permeação da pele *in vitro*. A quantidade de clindamicina na epiderme, derme e fluido receptor foram

muito similares e não exibiu nenhuma diferença significante entre as formulações Espuma e Solução.

Exemplo 10

INTRODUÇÃO

A formulação de Espuma de clindamicina a 1% é adequada como um tratamento tópico para acne. Em contraste, para os produtos correntemente disponíveis no mercado, a formulação de Espuma prover a subsistência de distribuição de droga elegante, rápida e não corada, deixando muito pouco resíduo na pele. O corrente estudo investigou e comparou a distribuição, perfil de permeabilidade da pele, e distribuição de droga na pele de clindamicina das formulações Espuma, Gel, e Solução.

O modelo de penetração na pele *in vitro* tem provado ser uma ferramenta valiosa para o estudo da absorção percutânea, e a determinação da farmaconinética de drogas aplicadas topicamente. Esse método tem precedente histórico para acuradamente predizer a cinética de absorção percutânea *in vivo*. O modelo usa pele humana cortada, montada especialmente em câmaras de difusão projetadas ou células que permitem a pele ser mantida a temperatura e umidade que se comparam às condições típicas *in vivo*. Uma dose limitada (por exemplo, 4-6 mg/cm^2) da formulação é aplicada para a superfície externa da pele e absorção da droga é medida monitorando sua razão de aparência na solução receptora banhando a superfície interna da pele. O conteúdo da pele pode ser determinado por extração e análise da droga de diferentes camadas da pele. Tal como, dados definindo absorção total, razão de ab-

sorção, e distribuição da droga na pele e em sua superfície pode ser acuradamente determinada usando esse modelo.

DESVIOS

Uma célula (1 G) não passa no teste de integridade da pele, e foi usado em vez de um controle não tratado. Nenhuma das outras células foi excluída dos resutlados.

ARTIGOS TESTE

Padrões analíticos foram obtidos da Sigma Chemicals e Farmacopéia dos Estados Unidos (USP).

As formulações testadas foram como segue

1.Espuma: espuma de clindamicina a 1% da presente invenção;

Lote de fabricação nº SEAX-C.

2. Gel: gel tópico de Clindagel™ (gel tópico de clindamicina equivalente a 1% de clindamicina; Galderma Laboratórios, L.P., Fort Worth, TX); Lote de fabricação nº RFDA.

3. Solução: Solução de Cleocin T® 1% (solução tópica de fosfato de clindamiicina, USP; equivalente a 1% (10 mg/mL) de clindamicina; Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI); Lote de fabricação nº 89FTK.

MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

Metodologia: Absorção percutânea foi medida usando a técnica de dose limitada da pele *in vitro*. Pele de abdômen humano sem sinais óbvios de doença de pele, obtidos de cirurgia estética, foi usada neste estudo. As amostras de pele foram “dermatomadas” para aproximadamente 0,25 mm, fechadas em um recipiente impermeável à água, e estocadas a -80 °C

até o dia do experimento. Antes do uso, as amostras de pele foram descongeladas por exposição do recipiente a temperatura ambiente.

Pele de um único doador foi cortada em múltiplas seções pequenas, mas permaneceram grandes o suficiente para encaixar-se a uma área de exposição de 0,64 cm2 da difusão de células In-Line (Permegear Inc., Bethlehem, PA). A câmara dérmica foi enchida para capacidade com uma solução receptora de solução salina de tamponada com fosfato isotônica (PBS), pH 7,4 ± 0,2 e a câmara epidérmica foi deixada aberta para o ambiente do laboratório. As células foram então localizadas em um suporte aquecedor de célula, em que a temperatura da câmara dérmica foi mantida a 37 °C ± 0,2 °C.

Para garantir a integridade de cada seção da pele, sua permeabilidade para água marcada com trítio foi determinada antes da aplicação das formulações dos testes (Franz *et al., Abt. J. Invest. Derm.*, 94:525 (1990)). Seguindo um breve (0,5-1 hora) período de equilíbrio, 100 µL de $^{3}H_2O$ (Moravek, CA, sp. Act. - 5µCI/mL) foi colocado através do topo da pele usando uma pipeta de modo que toda a superfície exposta foi coberta. Após 5 minutos, a camada aquosa de $^{3}H_2O$ foi removida. Em 30 minutos, a solução receptora foi coletada e analisada para o conteúdo radioativo por contador de cintilação líquida. Espécimens de pele nas quais a penetração de $^{3}H_2O$ foi menor que 1,75% da dose aplicada foram consideradas aceitáveis.

Dosagem e Amostragem: A formulação Espuma foi primeiro dispensada como espuma em um frasco pequeno de 20 mL

e aquecido para 37 °C em uma banho de água para cuidadosamente liquefazer a espuma. Todas as formulações foram então aplicadas para as seções da pele usando uma série de pipetas de deslocamento positivo para distribuir 5 μL. Cada formulação teste foi aplicada para três seções de replicatas do mesmo doador de pele em uma dose alvo de 5 μL/0,64 cm^2. A dose foi espalhada sobre a superfície inteira com a ponta da pipeta. As seções da pele foram dosadas por 24 horas, durante as quais o receptor dérmico foi coletado a cada 4 horas e salvos para análise. Uma câmara reserva foi usada com pele não tratada para testar qualquer substâncias interferentes durante o ensaio analítico.

No final do período de 24 horas de doses, seguido da última coleta da amostra de solução receptora, a superfície da pele foi lavada por aplicação de 50 μL de acetonitrila, limpa com um papel de tecido pré-cortado duas vezes consecutivamente, e tirado com uma fita transparente duas vezes consecutivamente. O papel de tecido e fita foram colocados em um frasco pequeno. A pele foi colocada em um bloco aquecido a 50 °C por 1,5 minutos, então a epiderme foi cuidadosamente retirada da pele e colocada em um frasco pequeno, enquanto o pedaço remanescente da pele (derme) foi colocado em outro frasco pequeno. Para cada um desses três frascos, 5 mL de acetonitrila foi adicionada para extrair a droga das amostras.

Preparação das Amostras: Clindamicina foi extraída das soluções receptoras correndo 3,0 mL das amostras (com a adição de 200 μL de um padrão interno: cloridrato de linco-

micina) através de uma extração em fase sólida (cartuchos C18 SPE) e eluindo a clindamicina usando 0,5 mL de metanol. Após turbilhonamento, 100 μL de solução foram colocads em frascos de HPLC contendo 900 μL de água purificada Milli-Q e misturada bem antes da análise. Das amostras baseadas em acetonitrila, 100 μL de solução foi misturada com 100 μL de solução padrão interna em tubos testes. Após a adição de 800 μL de água Milli-Q, os tubos foram centrifugados e o sobrenadante foi transferido para frascos de HPLC para análises.

Métodos Analíticos: Quantificação de clindamicina foi feita por cromatografia líquida de alta performance combinada com espectrofotometria de massa (LC/MS/MS) em um sistema de Micromassa (LC/MS/MS). A fase móvel consiste de acetonitrila, metanol, água, e ácido fórmico (33%:33%:33%:0,1%) foi bombeada por uma coluna Keystone Aquasil C18 (1,0 x 30 mm, 3 μ) a temperatura ambiente a uma razão de vôo de 0,05 mL/min. (corrida de 5 minutos de duração). Quarenta microlitros de amostra foram injetados. Picos de eluição foram monitorados ao M/Z de 425 > 126 Da. Picos de áreas foram quantificados para concentração usando um padrão externo de cloridrato de clindamicina correlacionada a um padrão interno cloridrato de lincomicina.

Detalhes do Estudo de Importância: Esse estudo foi planejado para avaliar os efeitos das diferentes formulações na absorção percutânea de clindamicina. Amostras de três doadores de pele, cada uma cortada em seções de 9-10 replicatas, foram preparadas e montadas em câmaras. Solução receptora de amostras foi coletada em intervalos de 4 horas até

24 horas após aplicação. A solução receptora usada do princípio ao fim foi PBS (isto é, solução tamponada de fosfato 1 mM, pH 7,4 a 25 °C; BioChemika). Extratos da superfície lavada, epiderme, e derme foram analisados para obter o balanço da massa da droga aplicada. Dados para as diferentes formulações foram comparados e avaliados para diferenças estatísticas usando um teste *t* de student para comparações múltiplas.

RESULTADOS

Tabela 14. Resultado do Teste de Integridade da Pele

Doador ID	Sexo	Resultados do Teste de Integridade*	
2003.001	Fêmea	0,05 ± 0,02	Aprovado**
2003.002	Fêmea	0,04 ± 0,05	Aprovado
2003.003	Fêmea	0,03 ± 0,02	Aprovado

*Resultados são relatados como % aplicado $^{3}H_2O$ ± desvio padrão;

Aceitação: <1,75%. Todas as amostras da pele foram obtidas de cirurgias plásticas abdominais. Idade dos doadores é desconhecida.

** Excluindo 1 célula que caiu o teste.

Conteúdo e Distribuição da Droga> Os resultados para a média de absorção percutânea da clindamicina nas formulações testadas são resumidas graficamente na Figura 7 como a quantidade penetrada cumulativa (isto é, média total de absorção) em 24 horas e na Figura 8 como o perfil de fluxo para um período de 24 horas. Os dados numéricos são apresen-

tados na Tabela 15 abaixo. A figura 9 mostra a distribuição da clindamicina em diferentes camadas da pele.

Tabela 15. Distribuição da Clindamicina na Superfície da Pele, em Camadas de Pele, e no Fluido Receptor nas 24 Horas Após a Dose (Média ± Erro Padrão).

Distribuição	Espuma (n= 3x3)	Gel (n= 3x3)	Solução (n= 3x3)
No Fluido Receptor	0,16% ± 0,02%	0,05% ± 0,04%	0,39% ± 0,16%
Na Derme	3,08% ± 0,71%	5,45% ± 1,33%	3,33% ± 0,83%
Na Epiderme	5,35% ± 0,69%	5,48% ± 1,25%	5,78% ± 1,54%
Na Superfície Lavada	2,77% ± 0,39%	20,72% ± 1,59%	6,56% ± 1,12%
Recuperação	11,37	31,70%	16,06%

Na Figura 7, a quantidade cumulativa de clindamicina que penetrou através da pele por 24 horas aumentou subitamente para todas as formulações já no primeiro ponto de tempo, gradualmente alcançando um platô em direção às 24 horas. A formulação Solução distribuiu mais clindamicina, seguida pela formulação Espuma e por último a formulação Gel. Ambas as formulações Solução e Espuma distribuíram significantemente mais clindamicina para o fluido receptor que a formulação Gel ($p<0,06$ e $p<0,05$, respectivamente) até o tempo de 24 horas. Não há diferenças significantes ($p>0,1$) na

quantidade cumulativa de clindamicina no fluido receptor até 24 horas das formulações Espuma e Solução.

Isto pode adicionalmente ser observado no perfil de fluxo. O fluxo dos plotes na Figura 8 mostra que a razão máxima de distribuição foi atingida no primeiro ponto de tempo (0 a 4 horas após a aplicação) para todas as formulações, e diminuiu firmemente daí em diante. Os perfis de fluxo das três formulações foram muito similares em forma. A razão máxima mais alta foi produzida pela formulação Solução, seguida pela formulação Espuma e por último da formulação Gel.

Quantidades similares de clindamicina foram encontradas na epiderme para todas as formulações. Embora a formulação Gel resultou em uma quantidade de clindamicina na derme, ambas as formulações Espuma e Solução resultaram em quantidade similares de clindamicina na derme.

A quantidade recuperada da lavagem foi muito baixa, devido a alta afinidade da clindamicina ao material adesivo da fita, que foi filtrada durante a preparação da amostra. O balanço de massa dos experimentos é também apresentado na Tabela 15.

CONCLUSÕES

Os dados dos estudos demonstraram que:

1.O veículo Espuma facilita um mais alto nível de distribuição através da

Pele que a formulação Gel, mas um menor nível que a formulação Solução.

2.A razão de fluxo máximo foi atingida abruptamente após a aplicação de todas as formulações, com a ordem de magnitude do mais alto para o mais baixo sendo: Solução>Espuma>Gel; e

3.A distribuição na pele em 24 horas mostrou uma quantidade igual de clindamicina na epiderme para todas as formulações e uma quantidade insignificantemente mais alta na derme para a formulação Gel, comparada às formulações Espuma e Solução.

Então, o estudo mostra que a formulação de fosfato de clindamicina da presente invenção é superior a formulação gel de clindamicina para aumentar a distribuição de clindamicina através da pele em uma razão de fluxo mais alta. Adicionalmente, diferente da formulação solução de clindamicina, a formulação de espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção é tirada facilmente do local de aplicação, provendo para a administração de uma quantidade mais controlada de clindamicina.

Exemplo 11

Esse exemplo ilustra composições de espuma não alcoólica e alcoólica da presente invenção, compreendendo uma combinação de fosfato de clindamicina e tretinoína.

ESPUMA DE CLINDAMICINA NÃO ALCOÓLICA/TRETINOÍNA			
ÍTEM	INGREDIENTE	% p/p (sem propelente)	% p/p (com propelente)
1	Água purificada	86,90	82,545
2	Propileno glicol	7,50	7,13

3	EDTA disódico	0,10	0,10
4	Fosfato de Clindamicina	1,255	1,90
5	Laurete-4	2,00	1,90
6	POE (15) gliceril monolaurato	2,00	1,90
7	Hidroxitolueno butilado	0,02	0,02
8	Ácido retinóico (tretinoína)	0,025	0,024
9	Metil parabeno	0,20	0,19
10	Base aerosol (Itens 1-9)	100,00	95,00
11	Propelente hidrocarboneto	NIL	5,00
	Total	100,00	100,00

Itens 1-4 são adicionados passo a passo para misturar no recipiente A. Itens 5-9 são adicionados passo a passo para misturar no recipiente B. Cada fase é aquecida para aproximadamente 60 °C. Enquanto agita, a Fase B é adicionada a Fase A, misturada até ficar uniforme, e resfriada para 30 °C. A Base aerosol (Item 10) é então adicionada a uma lata aerosol, e uma válvula é presa à lata de aerosol. Um propelente (Item 11) é adicionado para o pacote de aerosol (isto é, lata de aerosol com válvula contendo Base aerosol). O Pacote Aerosol é colocado em banho de água a 55 °C por 1-2 minutos, então sacudido bem e resfriado à temperatura ambiente. O Pacote Aerosol é sacudido imediatamente antes de dispensar.

ESPUMA DE CLINDAMICINA ALCOÓLICA/TRETINOÍNA

ÍTEM	INGREDIENTE	% p/p (sem propelente)	% p/p (com propelente)
1	Água purificada	81,90	77,795
2	Etanol	5,00	4,75
3	Propileno glicol	7,50	7,13
4	EDTA disódico	0,10	0,10
5	Fosfato de Clindamicina	1,255	1,191
6	Laurete-4	2,00	1,90
7	POE (15) gliceril monolaurato	2,00	1,90
8	Hidroxitolueno butilado	0,02	0,02
9	Ácido retinóico (tretinoína)	0,025	0,024
10	Metil parabeno	0,20	0,19
11	Base aerosol (Itens 1-10)	100,00	95,00
12	Propelente hidrocarboneto	NIL	5,00
	Total	100,00	100,00

Itens de 1-5 são adicionados passo a passo para misturar no recipiente ª. Itens 6-10 são adicionados passo a passo para misturar no recipiente B. Enquanto agita, a Fase B é adicionada a Fase A e misturada até ficarem uniformes. A Base aerosol (item 11) é adicionada a uma lata de aerosol e uma válvula é prendida à lata de aerosol. Um propelente (item 12) é adicionado ao Pacote Aerosol (isto é, lata de

aerosol com válvula contendo Base aerosol). O Pacote de Aerosol é colocado em um banho de água a 55 °C por 1-2 minutos, então sacudido bem e resfriado à temperatura ambiente. O Pacote Aerosol é sacudido imediatamente antes de dispensar.

Exemplo 12

Esse exemplo ilustra composições de espuma não alcoólicas e alcoólicas da presente invenção compreendendo uma combinação de fosfato de clindamicina e peróxido de benzoíla.

ESPUMA DE CLINDAMICINA NÃO ALCOÓLICA/PERÓXIDO DE BENZOÍLA			
ÍTEM	INGREDIENTE	% p/p (sem propelente)	% p/p (com propelente)
1	Água purificada	86,89	82,07
2	EDTA disódico	0,50	0,47
3	Fosfato de Clindamicina	1,25	1,19
4	Laurete-4	4,00	3,80
5	Metil parabeno	0,20	0,19
6	Peróxido de benzoíla (75%)	6,66	6,33
7	Goma xantana	1,00	0,95
8	Base aerosol (Itens 1-7)	100,00	95,00
9	Propelente hidrocarboneto	NIL	5,00

	Total	100,00	100,00

ESPUMA DE CLINDAMICINA ALCOÓLICA/ PERÓXIDO DE BENZOÍLA			
ÍTEM	INGREDIENTE	% p/p (sem propelente)	% p/p (com propelente)
1	Água purificada	76,38	72,56
2	Etanol	10,00	9,50
3	EDTA disódico	0,50	0,48
4	Fosfato de Clindamicina	1,25	1,19
5	Laurete-4	4,00	3,80
6	Metil parabeno	0,20	0,19
7	Peróxido de benzoíla (75%)	6,67	6,33
8	Goma xantana	1,00	0,95
9	Base aerosol (Itens 1-8)	100,00	95,00
10	Propelente hidrocarboneto	NIL	5,00
	Total	100,00	100,00

ESPUMA DE CLINDAMICINA NÃO ALCOÓLICA/PERÓXIDO DE BENZOÍLA			
ÍTEM	INGREDIENTE	% p/p (sem propelente)	% p/p (com propelente)
1	Água purificada	79,72	75,73
2	EDTA disódico	0,50	0,48

3	Fosfato de Clinda-micina	1,25	1,19
4	Laurete-4	4,00	3,80
5	Metil parabeno	0,20	0,19
6	Peróxido de benzo-íla (75%)	13,33	12,66
7	Goma xantana	1,00	0,95
8	Base aerosol (Itens 1-7)	100,00	95,00
9	Propelente hidro-carboneto	NIL	5,00
	Total	100,00	100,00

ESPUMA DE CLINDAMICINA ALCOÓLICA/ PERÓXIDO DE BENZOÍLA			
ÍTEM	INGREDIENTE	% p/p (sem pro-pelente)	% p/p (com pro-pelente)
1	Água purificada	69,72	66,23
2	Etanol	10,00	9,50
3	EDTA disódico	0,50	0,48
4	Fosfato de Clinda-micina	1,25	1,19
5	Laurete-4	4,00	3,80
6	Metil parabeno	0,20	0,19
7	Peróxido de benzo-íla (75%)	13,33	12,66
8	Goma xantana	1,00	0,95
9	Base aerosol (Itens 1-8)	100,00	95,00

10	Propelente hidro-carboneto	NIL	5,00
	Total	100,00	100,00

Exemplo 13

Esse exemplo ilustra uma produção em larga escala das composies de espuma de fosfato de clindamicina da presente invenção.

Dois recipientes misturados foram usados para a composição e fabricação. Um tanque de aço não corado foi usado para preparar uma solução de fase etanólica contendo os excipientes (álcool cetílico, álcool estearílico, polissorbato 60 e propileno glicol). Um segundo tanque de aço não corado foi usado para preparar uma solução aquosa do agente ativo e hidróxido de potássio. Água e etanol foram primeiro dispensados dentro dos respectivos tanques, pesados, e os componentes foram então adicionados. As soluções foram misturadas até cada componente ter dissolvido antes da adição do próximo. Ambas as fases foram então transferidas para os enchimentos dos recipientes. A fase aquosa foi filtrada através de um micro filtro de 0,2 micron antes de ser transferida para o enchimento do recipiente. Cada enchimento do recipiente foi conectado a um filtro de 10 micron antes bate estacas do enchimento na linha de enchimento e a distribuição foi controlada através de uma bomba diafragma de deslocamento positivo. Uma alíquota de cada fase de solução foi dispensada independentemente dentro de cada lata e a lata foi subseqüentemente plissada a vácuo e selada. Uma quantidade medida de propelente foi então injetada pela válvula

para completar a formulação. Cada lata foi então testada para vazamentos antes da colocação final do acionador e tampa. coloração do rótulo e empacotamento secundário.

Como notado acima, preparações separadas de uma solução alcoólica e uma solução aquosa foi usada para a preparação da composição da espuma de fosfato de clindamicina. Etanol é usado para dissolução rápida e completa do álcool cetílico e álcool estearílico, que tem baixa solubilidade em água. Polissorbato 60 e propileno glicol são líquidos que são miscíveis em etanol e água. O composto ativo é um sólido seco e dissolve rapidamente em água. A solução de hidróxido de potássio é adicionada para ajustar o pH.

Exemplo 14

Esse exemplo descreve uma escala da taxa de qualidade da espuma de experimentos que podem ser conduzidos para caracterizar produtos espumosos em uma maneira qualitativa e quantitativa.

Neste exemplo em particular, espumas são taxadas de acordo com as características físicas observadas, tal como uma ajuda visual, de exemplo de amostras:

1. Líquido- caracterizada como sendo um fluido de viscosidade baixa que facilmente corre da área de dispensação quando dispensada. “Líquido” pode adicionalmente ter a presença de bolhas pequenas e tal como pode ter uma aparência similar a uma bebida gasosa. Tipicamente, “Líquido” pode ter propriedades de fluxo similares a uma amostra de água ou leite dispensada a um substrato similar.

2. Espuma Corrediça- caracterizada como sendo uma espuma de estrutura tri-dimensional, semi-sólida que facilmente corre da área de dispensação quando dispensada. Geralmente, “Espuma Corrediça” tem um tamanho de bolhas relativamente grandes e é tipicamente menor que 10 mm em diâmetro.Tipicamente, “Espuma Corrediça” pode exibir características de correr similares à espuma de cima de um milkshake.

3. Espuma Mole- caracterizada como sendo uma espuma de estrutura tri-dimensional, semi-sólida que não facilmente corre do local de dispensação quando dispensada. Geralmente, “Espuma Mole” tem um tamanho de bolha relativamente grande e é tipicamente menor que 5 mm em diâmetro. Tipicamente, “Espuma Mole” pode exibir características de correr similares ao creme branco batido de ovos.

4. Espuma Cremosa- caracterizada como sendo uma espuma de estrutura tri-dimensional, semi-sólida que não corre facilmente do local de dispensação quando dispensada. Geralmente, “Espuma Cremosa” tem um tamanho de bolha relativamente pequeno e é tipicamente muito menor que 1 mm em diâmetro. Tipicamente, “Espuma Cremosa” pode exibir características de correr similares ao creme batido/creme de barbear

5. Espuma Firme- caracterizada como sendo uma espuma de estrutura tri-dimensional, semi-sólida que não corre facilmente do local de dispensação quando dispensada. Geralmente, “Espuma Firme” tem um tamanho de bolha relativamente pequeno e é tipicamente muito menor que 1 mm em diâmetro. Tipicamente, “Espuma Firme” pode exibir características de correr similares a bola de neve frouxamente empacotada e po-

de exibir propriedades tensoras similares tal como quebradiça (isto é, pode ser facilmente separada) e tem substancialmente “características sólidas” .

Aparência física em geral da espuma é descrita usando a escala de taxa de espuma sob uma variação de temperaturas.

Tamanho de bolha e média do tamanho de bolha são medidas visualmente com uma escala de medida de referência adequada sob uma variação de temperatura. Técnicas incluem: (i) visual, por exemplo, tamanho relativo da bolha estimado por escala métrica; e (ii) microscópico, por exemplo, estimando o tamanho da bolha usando um material transparente ocular calibrado.

Viscosidade d espuma é medida com um aparelho de medida de viscosidade adequado. Técnicas incluem: (i) viscômetro de haste rotatória Brookfield Synchro-letric com adaptador de viscosidade ultra-baixo, onde a espuma liquefeita é introduzida no aparelho de temperatura controlada e a viscosidade é medida em uma variação de temperaturas; e (ii) Viscômetro Brookfield Cone & Plate, onde amostras de espuma são introduzida entre o cone e o prato e a deformação da espuma é determinada sob uma variação de taxas de cortes e temperaturas.

Densidade de espuma é medida com um aparato de determinação de densidade adequado. Técnicas incluem: (i) picnômetro/peso por copo do galão, onde a espuma a temperaturas fixadas é cuidadosamente introduzida em um recipiente de volume fixo de volume e massa conhecidos; e (ii) medidor ele-

trônico de densidade/gravidade específica, onde um escorrer devagar da espuma em temperaturas fixadas é introduzido em uma célula de correr através e a densidade é determinada pelo método de oscilação corpóreo.

Taxa de expansão da espuma é a determinação da taxa em que a espuma se expande. Técnicas adequadas para medir a taxa de expansão incluem: (i) visual, onde a espuma é introduzida em um cilindro de medida e o volume ocupado é gravado sob o tempo em variações de temperatura, (ii) visual/fotografias em intervalos de tempo, onde a área de atravessada seccional/volume estimado sob uma relativa escala curta de tempo, e (iii) visual/taxa de crescimento, onde uma quantidade fixa de espuma é introduzida em um tubo capilar de diâmetro constante e o tempo em que a espuma passa em marcas calibradas é gravado.

Claridade do produto é descrita por inspeção visual do produto. Esta envolve preparação de formulações em recipientes transparentes, aerosol de vidro revestidos por plástico e armazenando os produtos em um incubador capaz de controlar a temperatura de estocagem sob uma variação de 0 °C a 30 °C. A temperatura é reduzida (da temperatura mínima de estocagem a que o produto é claro) a taxa de aproximadamente -1 °C/dia e as observações são gravadas. Uma vez a menor temperatura tenha sido alcançada, a temperatura é aumentada a um taxa de +1 °C/dia e as observações são gravadas.

A “temperatura mínima de uso” é a menor temperatura gravada (isto é, temperatura aumentando) onde a substância precipitada tenha redissolvido.

Taxa de corrida é a medida das características de corrida. Essa técnica envolve dispensação da espuma a uma variação de temperaturas em uma superfície de temperatura controlada em uma inclinação (ou talvez por pulverização em uma superfície vertical) e a distância que o líquido percorre da área de dispensação e o tempo tomado são gravados.

A discussão anterior da invenção tem sido apresentada com propósito de ilustrar e descrever. O precedente não intenciona limitar a invenção a forma ou formas apresentadas aqui. Embora a descrição da invenção tenha incluído descrição de uma ou mais modalidades e certas variações e modificações, outras variações e modificações estão dentro do objetivo da invenção, por exemplo, como pode estar dentro das habilidades e conhecimentos daqueles versados na técnica, após entendimento do presente descobrimento. É intencionado obter direitos que incluem modalidades alternativas a extensão permitida, incluindo alternativa, interalternativa, e/ou funções estruturais equivalentes, variações, ou passos dessa reivindicação, seja ou não tal alternativa, interalternativa, e/ou estruturas equivalentes, funções, variações, ou passos expostos aqui, e sem intencionar publicamente dedicar qualquer substância material patenteável.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de distribuição tópica em um recipiente pressurizado, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

até 15% p/p de clindamicina ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster da mesma;

de 83% a 97,9% p/p de um agente espumante de quebra rápida compreendendo um álcool C_1-C_6, um álcool C_{14}-C_{22}, água e um tensoativo;

de 2% a 7% p/p de um propelente aerosol selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto, um clorofluorcarbono, éter dimetílico, hidrofluorcarbonetos e uma mistura destes; e

um agente de ajuste de pH que é uma base e em que o agente de ajuste de pH está presente em uma quantidade suficiente para ajustar o pH da composição para entre 4 e 6,5;

em que a referida composição é uma espuma sensível à temperatura de quebra rápida após liberação do referido recipiente.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido sal farmaceuticamente aceitável de clindamicina é fosfato de clindamicina.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão do referido álcool C_1-C_6 para água é de 1,5:1 a 1,8:1.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a temperatura de quebra da

espuma da referida espuma sensível à temperatura de quebra rápida é de 30 °C a 36 °C.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão do referido álcool C_1-C_6 para água é de 1,7:1.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido tensoativo está presente em uma quantidade de 0,1% a 10% p/p.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido tensoativo é selecionado do grupo consistindo em um tensoativo não iônico etoxilado, um tensoativo iônico etoxilado e uma mistura destes.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido tensoativo é um polissorbato.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende adicionalmente um emoliente.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade do referido álcool C_1-C_6 no referido agente espumante de quebra rápida é de 55% a 65% p/p.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido álcool C_1-C_6 é selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, isopropanol, butanol e uma mistura destes.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido álcool C_1-C_6 é etanol.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido álcool C_1-C_6 é uma mistura de etanol e um outro álcool C_1-C_6.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade do referido álcool C_{14}-C_{22} no referido agente espumante de quebra rápida é de 1% a 5% p/p.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido álcool C_{14}-C_{22} é um álcool C_{16}-C_{20}.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido álcool C_{16}-C_{20} é selecionado do grupo consistindo em álcool cetílico, álcool estearílico e uma mistura destes.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido álcool C_{16}-C_{20} é uma mistura de álcool cetílico e álcool estearílico.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de álcool cetílico para álcool estearílico é de 60:40 a 80:20.

19. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida composição compreende água em uma quantidade de 30% a 40% p/p.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida base é selecionada

de um grupo consistindo em um bicarbonato, um carbonato, um hidróxido de álcali, um hidróxido de metal alcalino terroso, e um hidróxido de metal de transição.

21. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida base é hidróxido de potássio.

108

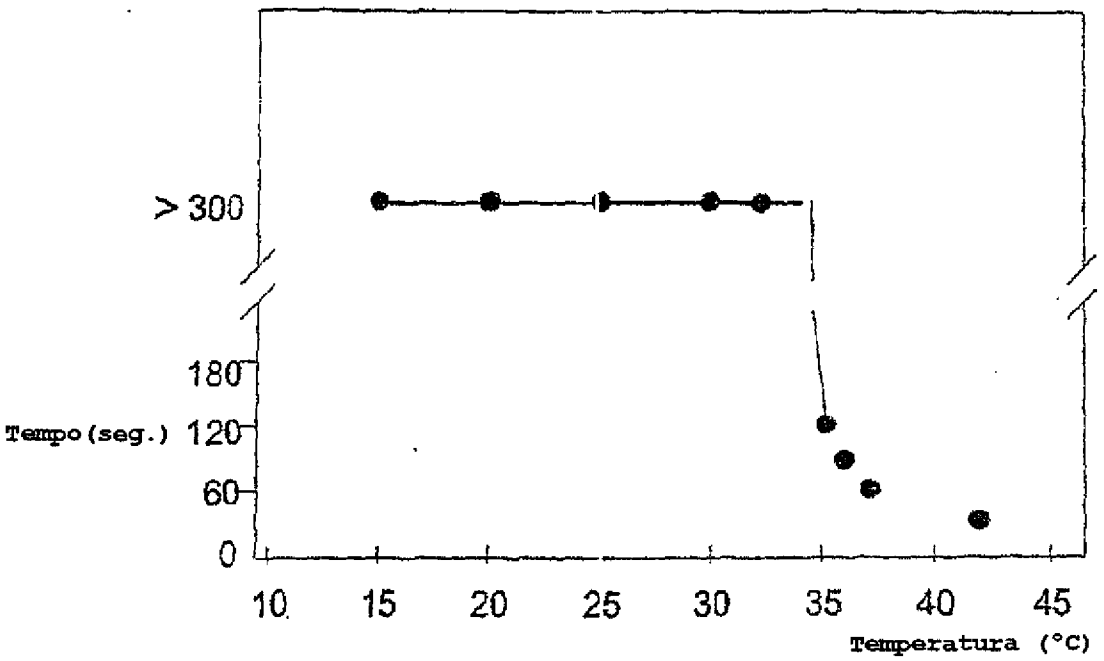


FIG. 1

103

ESCALA DE QUALIDADE DA ESPUMA

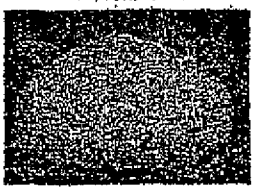
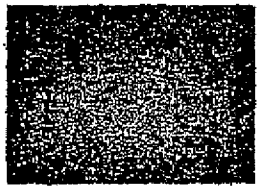
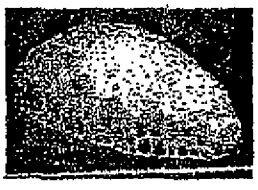
Taxamento		Descrição
0		Inteira, boa, estável (estrutura sustentada ou somente um colapso muito devagar e pequeno em 30-60 segundos)
1		Na maior parte boa com acoplamento de bolhas grosseiras na superfície então estável, ou boa então insignificantemente grosseira com o tempo
2		Inicialmente, insignificantemente grosseira mas razoavelmente estável, ou boa (possivelmente algumas insignificantes covinhas) com um acoplamento de grandes bolhas aparecendo na superfície, ou uma uniforme mas boa e razoável estabilidade
3		Bolhas insignificantemente grosseiras então crescem grandes por toda parte, mas razoavelmente estável, ou muito grosseiras mas estáveis, ou boas (possivelmente com covinhas), então muitas bolhas grandes aparecem na superfície, boa então para rápido colapso
4		Bolhas grosseiras crescem por toda parte rapidamente; boa mas com superfície áspera e rapidamente grandes bolhas por toda parte; boa mas com muitas bolhas grandes imediatamente na superfície
5		Ausência de grande bolhas, ou quebra imediata das grandes bolhas

FIG. 2

110

Degradação do fosfato de clidamicina *versus* pH e nível de tamponamento

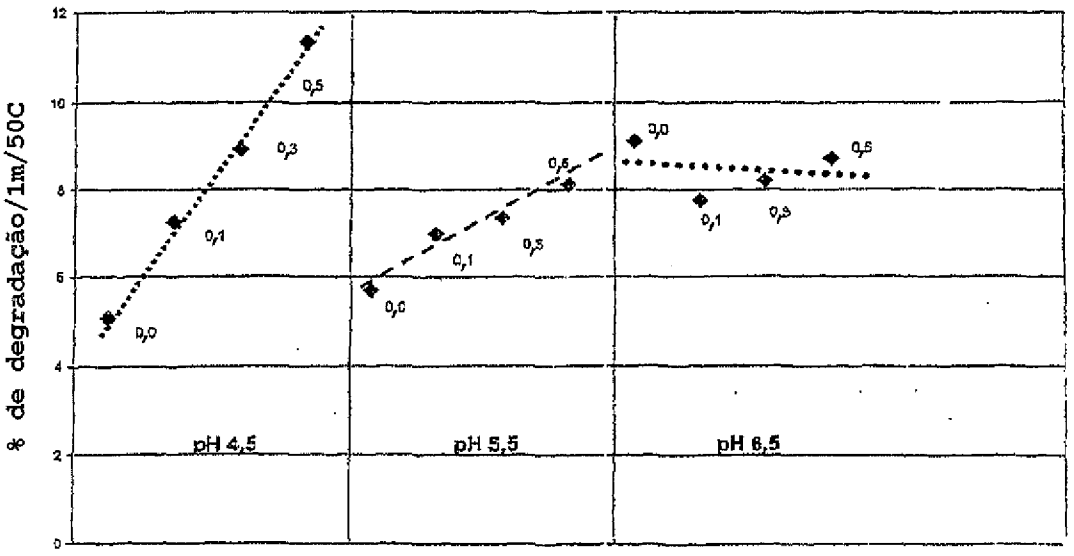


FIG. 3

111

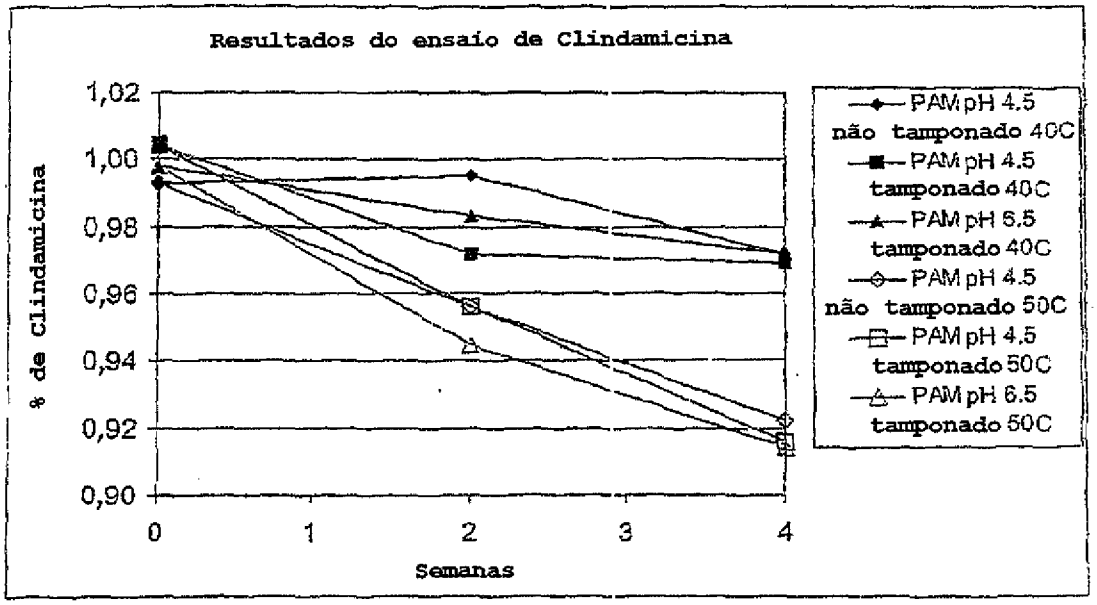

Resultados do ensaio de Clindamicina
% de Clindamicina
1,02
1,00
0,98
0,96
0,94
0,92
0,90
0
1
2
3
4
Semanas
PAM pH 4.5 não tamponado 40C
PAM pH 4.5 tamponado 40C
PAM pH 6.5 tamponado 40C
PAM pH 4.5 não tamponado 50C
PAM pH 4.5 tamponado 50C
PAM pH 6.5 tamponado 50C

FIG. 4

112

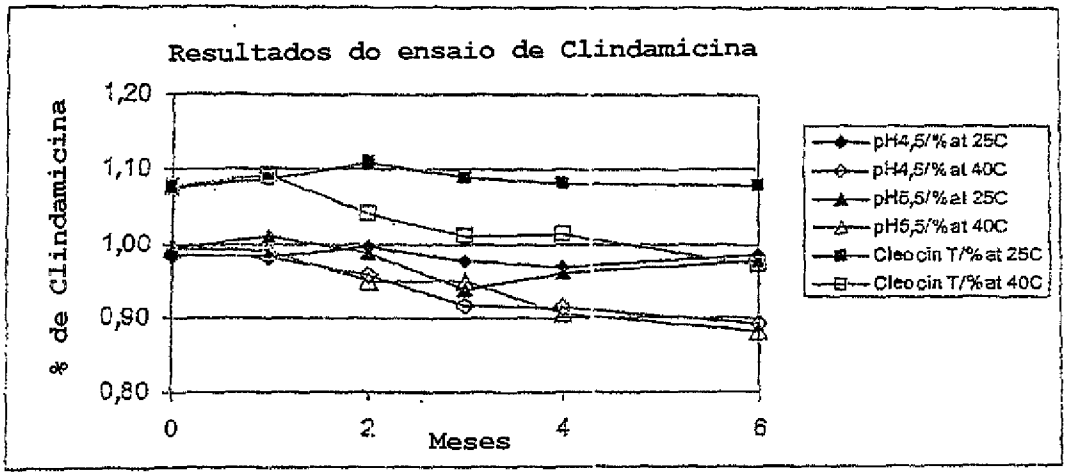

Resultados do ensaio de Clindamicina
% de Clindamicina
1,20
1,10
1,00
0,90
0,80
0
2
4
6
Meses
pH4,5/% at 25C
pH4,5/% at 40C
pH5,5/% at 25C
pH5,5/% at 40C
Cleocin T/% at 25C
Cleocin T/% at 40C

FIG. 5

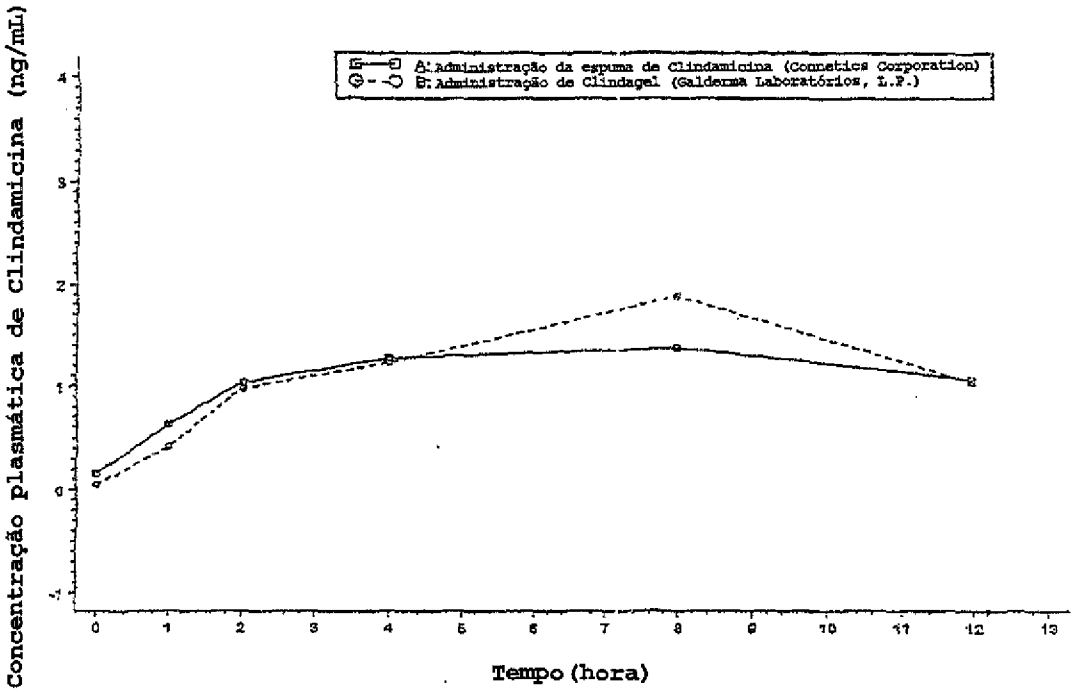

A: Administração da espuma de Clindamicina (Connetics Corporation)
B: Administração de Clindagel (Galderma Laboratórios, L.P.)
Concentração plasmática de Clindamicina (ng/mL)
Tempo (hora)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

FIG. 6

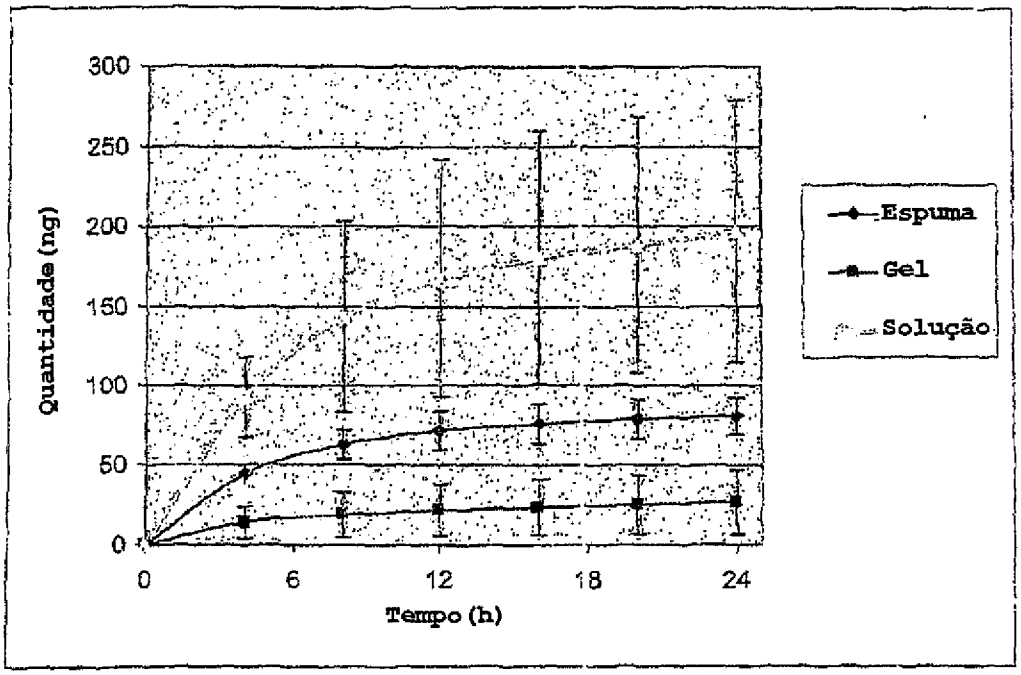

300
250
200
150
100
50
0
Quantidade (ng)
0
6
12
18
24
Tempo (h)
Espuma
Gel
Solução

FIG. 7

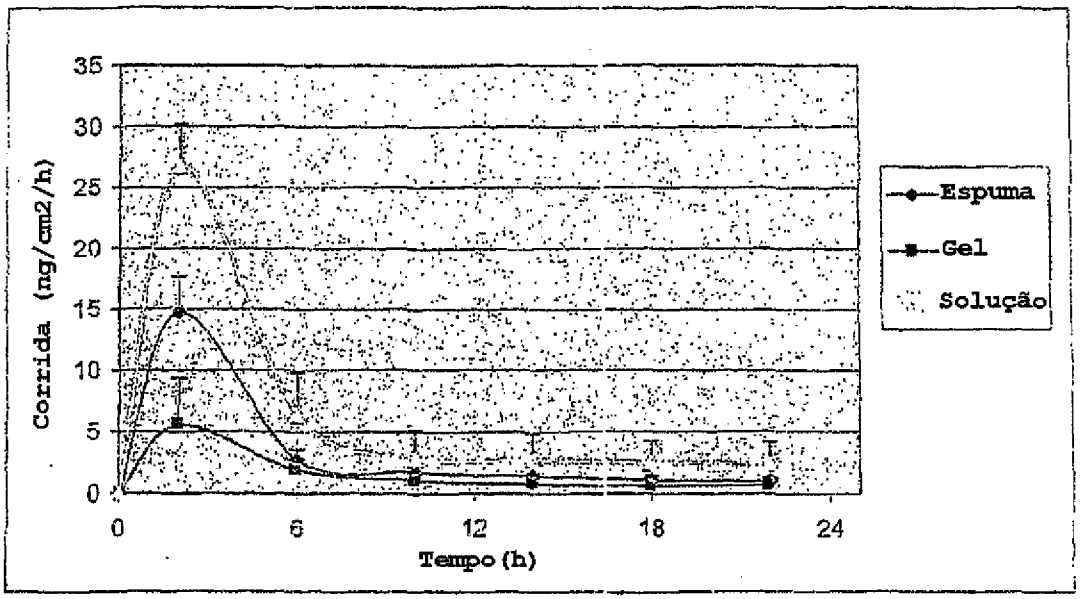

35
30
25
20
15
10
5
0
Corrida (ng/cm2/h)
0
6
12
18
24
Tempo (h)
Espuma
Gel
Solução

FIG. 8

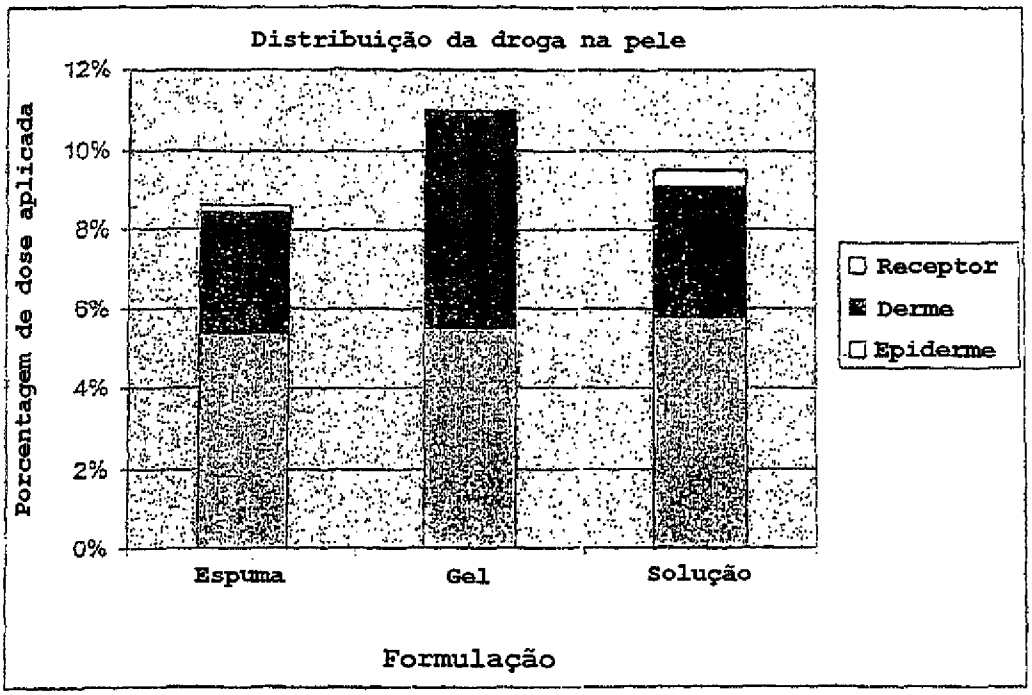

Distribuição da droga na pele
Porcentagem de dose aplicada
12%
10%
8%
6%
4%
2%
0%
Espuma
Gel
Solução
Formulação
Receptor
Derme
Epiderme

FIG. 9