



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709674-7 A2**

(22) Data de Depósito: 29/03/2007
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 8/38
A61Q 19/00

(54) Título: GEL DE SUSPENSÃO ESPUMANTE

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2006 US 60/744,082

(73) Titular(es): Stiefel Research Australia Pty Ltd.

(72) Inventor(es): Alberto Zorko Abram , Lilian Fuchshuber

(74) Procurador(es): Tavares Propriedade Intelectual
Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007002958 de 29/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/007224de
17/01/2008

(57) Resumo: GEL DE SUSPENSÃO ESPUMANTE. A presente invenção oferece géis de suspensão espumantes que espumam depois de serem liberados de um recipiente. Os géis de suspensão espumante contêm pelo menos um agente farmacologicamente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água, um segundo agente farmacologicamente ativo e opcionalmente um terceiro agente ativo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “GEL DE SUSPENSÃO ESPUMANTE”.

O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido US Provisório N. 60/744,082, depositado em 31 de
 5 Março de 2006, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência na íntegra.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente matéria refere-se à administração tópica de pelo menos um agente ativo que é moderamente
 10 solúvel a insolúvel em água, particularmente peróxido de benzoíla, em um gel de suspensão espumante aquoso.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Existem muitos desafios na administração tópica de agentes farmacologicamente ativos. Um objetivo
 15 importante é obter a administração subcutânea do agente ativo ao local de tratamento. A composição também deve ter características cosméticas desejáveis. A aplicação deve ser fácil e não deve deixar um resíduo visível na superfície da pele. Além do mais, a composição não deverá causar
 20 irritação, desconforto, ou inconvenientes.

Muitos agentes antifúngicos e antibacterianos são usados topicamente para tratar infecções epidêmicas. Alguns antibióticos, tal como a tetraciclina e clindamicina, são também usados para tratar acne e outras
 25 doenças da pele que são causadas, direta ou indiretamente, por bactérias. Um dos efeitos colaterais da clindamicina

administrada sistematicamente é a colite, a qual pode ser perigosa e até mesmo fatal. Sendo assim, ao tratar a acne, procura-se administrar a clindamicina por via tópica. A Cleocin T®, produzida pela Pharmacia-Upjohn, contém fosfato de clindamicina, que é inativo *in vitro*, mas é hidrolizado *in vivo* para a clindamicina ativa contra bactérias. A Cleocina T® encontra-se disponível na forma de gel, loção e solução tópica, e é usada no tratamento tópico da acne vulgar.

Também já foram produzidas formulações tópicas contendo um agente farmacêutico ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água (exemplo, peróxido de benzoíla) e um segundo agente farmacêutico ativo (exemplo, clindamicina). Por exemplo, Benzaclin®, produzido pela Dermik Laboratories, e Duac®, produzido pela Stiefel Laboratories, cada um contendo peróxido de benzoíla e clindamicina. BenzaClin® e Duac® estão presentemente disponíveis sob a forma de géis tópicos. Outros já descreveram uma espuma de suspensão contendo peróxido de benzoíla e clindamicina, mas a espuma contém óleo e requer um surfactante além de um emulsificante dispersante. Referir-se à Publicação de Patente US 2005/01861 47.

Loções, géis e espumas baseadas em óleo têm a desvantagem do tempo estendido de penetração nos poros e podem deixar resíduos oleosos. O óleo também pode exacerbar a acne. A forma de solução imediatamente escorre

do local da aplicação, e dessa forma é difícil de aplicar porções controladas usando a forma de solução.

A presente matéria oferece uma composição tendo pelo menos um composto farmacologicamente ativo, o qual é útil para a administração tópica como descrito no presente documento, como um gel de suspensão espumante que não escorre, é fácil de aplicar e não deixa resíduo perceptível. A presente composição de gel espumante oferece bom controle da aplicação de uma pequena quantidade de produto para a área desejada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso para a administração tópica de pelo menos um ingrediente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água. Dessa forma, Logo com um aspecto da presente matéria, há o oferecimento de até 40% p/p, por exemplo, 0,5-40%, 1-20%, 2-10%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% ou 40%, de um primeiro agente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água, suspenso em uma fase aquosa e de cerca de 0,1 a cerca de 2%, por exemplo, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1,0%, 1,5%, ou 2,0%, de um ou mais agentes espessantes, em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

A presente matéria também oferece géis de suspensão espumantes aquosos para a administração tópica

de um primeiro ingrediente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água e um segundo ingrediente ativo.

Logo, em outro aspecto, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, compreendendo ou consistindo de:

até 40% p/p, por exemplo, 0,5-40%, 1-20%, 2-10%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, ou 4-%, de um primeiro agente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água, suspenso em uma fase aquosa;

até 40% p/p, por exemplo, 0,1%-10%, 5-40%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, ou 40%, de um segundo agente ativo;

de cerca de 0,1% a cerca de 2%, por exemplo, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1,0%, 1,5%, ou 2,0%, de um ou mais agentes espessantes;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Em um aspecto adicional, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, compreendendo ou consistindo de:

até 40% p/p, por exemplo, 0,5-40%, 1-20%, 2-10%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, ou 40%, de um primeiro agente ativo que é

moderadamente solúvel a insolúvel em água, suspenso em uma fase aquosa;

até 40% p/p, por exemplo, 0,1%-10%, 5-40%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%,
5 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 0,30%, 35%, ou 40%, de um segundo agente ativo;

de cerca de 0,1% a cerca de 2%, por exemplo, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1,0%, 1,5%, ou 2,0%, de um agente espessante;

10 em que o gel é aquoso, e tem uma viscosidade de menos de cerca de 20.000 centipoises (cP), e forma uma espuma homogênea.

Em outro aspecto, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, compreendendo ou
15 consistindo de:

de cerca de 1% a cerca 8% p/p de peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,025% a cerca de 2% p/p de um retinóide; e

20 de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Em um aspecto adicional, a presente matéria
25 oferece um gel de suspensão espumante aquoso, compreendendo ou consistindo de:

de cerca de 1% a cerca de 25% p/p peróxido de benzoíla como o único agente ativo presente suspenso em uma fase aquosa; e

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Ainda em outro aspecto, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, compreendendo ou consistindo de:

de cerca de 1% a cerca de 8% p/p de um primeiro ingrediente ativo compreendendo peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,5% a cerca de 4% p/p de um segundo ingrediente ativo, compreendendo um retinóide em combinação com fosfato de clindamicina; e

de cerca de 0,5% até cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante é isento de álcool. Em algumas concretizações, o gel é um gel pós-espumante que espuma após ser liberado de um recipiente, por exemplo, uma bomba ou um recipiente pressurizado.

Em outro aspecto, a presente matéria oferece métodos de tratamento de uma condição dermatológica. Um método de tratamento de uma condição dermatológica pode compreender ou consistir de colocar a pele de um indivíduo
5 que necessita deste gel em contato com um gel de suspensão espumante de acordo com a presente matéria. Em algumas concretizações, o método oferece o tratamento percutâneo da acne.

Em uma concretização, o presente gel de
10 suspensão espumante compreende ou consiste de até 40% p/p de um primeiro agente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água, suspenso em uma fase aquosa e selecionado a partir do grupo consistindo de peróxido de benzoíla, um retinóide, um agente antimicrobiano de azol e
15 suas misturas; até 40% p/p de um segundo agente ativo selecionado a partir do grupo consistindo de um antibacteriano, um anti-fúngico, um antibiótico, um imunomodulador, um peptídeo, uma vitamina, um derivado de vitamina, um azol, um óxido e misturas dos mesmos; em
20 que se o primeiro agente ativo for peróxido de benzoíla e o segundo agente ativo for um antibiótico, então o gel de suspensão espumante compreende um ingrediente ativo adicional.

Em ainda outra concretização, o primeiro
25 agente ativo é peróxido de benzoíla e o segundo agente ativo é sulfacetamida sódica. Em uma concretização adicional da

presente matéria, o primeiro agente ativo é um agente antimicrobiano de azol e o segundo agente ativo é um ácido salicílico. Em outra concretização, o primeiro agente ativo é enxofre precipitado e o segundo agente ativo é sulfacetamida
5 sódica.

Em outra concretização, o gel de suspensão espumante pode compreender peróxido de benzoíla como o único ingrediente ativo. Em algumas concretizações, o presente gel de suspensão espumante pode compreender ou consistir de
10 um primeiro agente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água, suspenso em uma fase aquosa; opcionalmente um segundo agente ativo; opcionalmente um terceiro agente ativo; um ou mais agentes espessantes; e opcionalmente um ou mais excipientes, por exemplo,
15 selecionados a partir do grupo consistindo de um agente dispersante/umectante, um agente de ajuste de pH, um surfactante, um filtro solar, um propelente, um antioxidante, um agente espumante adicional, um agente quelante/sequestrante, um solvente, uma fragrância, um
20 agente corante, um agente conservante, em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Em um aspecto adicional, a presente matéria oferece métodos para a produção de géis de suspensão espumantes aquosos, e o método podendo compreender ou
25 consistir das seguintes etapas em qualquer ordem:

a suspensão de um primeiro agente ativo em uma fase aquosa, em que o primeiro agente ativo é moderadamente solúvel a insolúvel em água, desse modo formando uma suspensão;

5 o aumento da viscosidade da suspensão pela adição de uma quantidade suficiente de um agente espessante para manter o primeiro agente ativo em uma suspensão;

a adição de um segundo agente ativo, e em que a viscosidade final do gel de suspensão espumante é menor do que cerca de 40.000 cP. O gel de suspensão espumante pode conter álcool ou ser isento de álcool.

Em um aspecto adicional, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, que pode compreender ou consistir de:

15 de cerca de 1 % a cerca 10% p/p peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de fosfato de clindamicina;

20 de cerca de 1% a cerca de 2% de goma xantana; em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Em ainda outro aspecto, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, que pode compreender ou consistir de:

25

de cerca de 4% a cerca de 8% p/p peróxido de benzoíla como o único ingrediente ativo presente suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Em outra concretização, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, que pode compreender ou consistir de:

de cerca de 1% a cerca de 8% p/p de um primeiro ingrediente ativo compreendendo peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,5% a cerca de 4% de um segundo ingrediente ativo compreendendo um retinóide em combinação com fosfato de clindamicina;

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

Em um aspecto adicional, a presente matéria oferece um gel de suspensão espumante aquoso, que pode compreender ou consistir de:

de cerca de 4% a cerca 8% p/p peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,025% a cerca de 2% de um
retinóide;

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma
xantana;

5 em que o gel é aquoso e forma uma espuma
homogênea.

As concretizações das composições e métodos
adicionais são da forma como descrita acima e nas concretizações
detalhadas, a seguir.

10

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Fig. 1 ilustra dados de estabilidade de um gel
de suspensão espumante exemplificado, contendo peróxido de
benzoíla e clindamicina tendo um pH de 5,0 e armazenado a
5°C.

15

A Fig. 2 ilustra dados de estabilidade de um
gel de suspensão espumante exemplificado, contendo
peróxido de benzoíla e clindamicina tendo um pH de 5,0 e
armazenado a 25°C.

20

A Fig. 3 ilustra dados de estabilidade de um gel
de suspensão espumante exemplificado, contendo peróxido de
benzoíla e clindamicina tendo um pH de 4,5 e armazenado a
5°C.

25

A Fig. 4 ilustra dados de estabilidade de um gel
de suspensão espumante exemplificado, contendo peróxido de
benzoíla e clindamicina tendo um pH de 4,5 e armazenado a
25°C.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Salvo em outros contextos, os termos “agente
5 ativo”, “composto ativo”, “pelo menos um composto
farmaceuticamente ativo” e “agente farmaceuticamente
ativo” são usados alternadamente no presente documento e
referem-se a uma substância com um efeito farmacêutico,
farmacológico ou terapêutico.

10 Conforme usados no presente documento, os
termos “administrar”, “administração” e termos similares se
referem a qualquer método que, na prática médica ou cosmética
correta, administra a composição a um indivíduo de tal maneira a
proporcionar um efeito final positivo.

15 Os termos “antibiótico” e “antibacteriano” são
usados no presente documento alternadamente para referir-se a
um composto que inibe o crescimento, inibe a virulência ou mata
células bacterianas. O termo “antimicrobiano” como usado no
presente documento refere-se a uma substância que mata ou inibe
20 o crescimento de micróbios como bactérias (antibacteriano),
fungos (anti-fúngico), vírus (antiviral) ou parasitas
(antiparasitário). Os antibióticos incluem, por exemplo,
substâncias produzidas por várias espécies de microorganismos
(por exemplo, bactérias, fungos e actinomicetes), variantes destes,
25 e agentes antibacterianos sintéticos. Os versados na técnica
estão a par da multiplicidade de antibióticos que podem ser

usados na presente matéria. Consulte, por exemplo, o Capítulo 47 de *Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eds. Hardman e Limbard, 2001, McGraw-Hill; e *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman, 5 *e col.*, eds., 2005, e Kucers, *e col.*, *The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, and Antiviral Drugs*, Universidade de Oxford. Press (1997).

O termo “antibiótico lincomicina” como usado no presente documento refere-se a um antibiótico originalmente 10 produzido pelo *Streptomyces lincolnensis*. Antibióticos exemplificativos incluem a lincomicina e a clindamicina e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis, incluindo cloridratos e fosfatos. Os antibióticos de lincomicina são descritos, por exemplo, nas Patentes US de Nº 3,475,407; 15 3,509,127; 3,544,551 e 3,513,155.

O termo “agente dispersante” como usado no presente documento refere-se a um agente tensoativo adicionado a um meio de suspensão para promover a separação uniforme e máxima de partículas sólidas extremamente finas, geralmente de 20 tamanho coloidal. Refira-se a *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 14.^a Edição, 2002. Um agente dispersante pode também ser expresso em termos de seu número de equilíbrio hidrófilo-lipófilo (HLB). Similarmente, o termo “agente umectante” como usado no presente documento refere-se a 25 um agente tensoativo que, quando adicionado à água, faz com que a mesma penetre mais facilmente em, ou espalhe-se

sobre a superfície de, outro material por meio da redução da tensão superficial da água. Refira-se a Lewis, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 14^a Edição, 2002. Um agente umectante pode também ser expresso em termos de seu número HLB. Como contemplado pela presente invenção, um único agente tensoativo poderia possivelmente ter atividade como qualquer um dos ou todos dentre um surfactante, um agente dispersante, e um agente umectante.

Conforme utilizadas no presente documento, as expressões uma “quantidade eficaz” ou uma “quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico” de um agente ou ingrediente ativo, ou agente ou ingrediente ativo do ponto de vista farmacêutico, que são sinônimos no presente documento, se referem a uma quantidade do agente farmacologicamente ativo suficiente para causar um efeito final positivo quando da administração. Uma quantidade eficaz, do ponto de vista terapêutico, do agente farmacologicamente ativo, gera um alívio significativo dos sintomas quando administrada freqüentemente ao longo do tempo. As quantidades eficazes do agente farmacologicamente ativo irão variar de acordo com o problema ou problemas específicos sendo tratados, a gravidade do problema, a duração do tratamento, os componentes específicos da composição sendo usada, e outros fatores semelhantes.

O termo “espumante” como usado no presente documento refere-se à composição que é capaz de formar uma espuma. Ele pode ser mexido ou esfregado até virar uma

espuma, por exemplo, após a aplicação em pele seca ou molhada. Ele pode formar uma espuma quando dispensado de um dispositivo que permite que ar ou vapor sejam aprisionados dentro do gel durante a dispensação, como por exemplo, um dispensador espumante aspirado com ar. Ele formar uma espuma quando dispensado de um recipiente de aerossol, por exemplo, em que um propelente liquefeito misturado com o gel de suspensão facilita a produção da espuma.

10 Como usado no presente documento, "homogêneo" refere-se à uniformidade substancial em toda parte, isto é, uma mistura uniforme.

O termo "pH" como usado no presente documento refere-se ao valor dado por um instrumento potenciométrico adequado, propriamente padronizado (medidor de pH), capaz de reproduzir valores de pH a 0,02 unidades de pH usando um eletrodo indicador sensível à atividade de íon de hidrogênio, um eletrodo de vidro, e um eletrodo de referência adequado. Quando valores de pH aproximados são suficientes, eletrodos alternativos, indicadores de pH e/ou papéis reagentes podem ser usados.

Como usado no presente documento, a expressão "Sal farmacêuticamente aceitável" de um composto ativo significa um sal que é farmacêuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto pai. Tais sais incluem: (1) sais ácidos de adição, formados com ácidos

inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, entre outros; ou formados com ácidos orgânicos como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentapropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, 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-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforssulfônico, ácido 4-metilbicyclo [2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicohéptônico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, entre outros; ou (2) sais formados quando um próton ácido também presente no composto pai é substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino terroso, ou um íon de alumínio; ou coordenadas (3) com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, entre outros.

Como usado no presente documento, o termo “pró-fármaco” refere-se a qualquer composto que libere um

agente ativo *in vivo* quando tal pró-fármaco é administrado a um paciente. Os pró-fármacos de um agente ativo são preparados por meio da modificação de um ou mais grupo(s) funcional(ais) presente(s) no agente ativo de forma tal que a(s) 5 modificação(ções) possa(m) ser realizadas *in vivo* para liberar o composto pai. Pró-fármacos incluem compostos onde um grupo hidróxi, amino ou sulfidril, no agente ativo, é ligado a qualquer grupo, por exemplo, grupo protetor, que pode ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxila, amino ou sulfidril livre, 10 respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não se limitam a agentes ativos cujo(s) grupo(s) funcional(ais) estão 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 & filhos, Nova Iorque, 1999, e Harrison e 15 Harrison e col, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, (1971-1996), os quais são incorporados no presente documento por referência em sua totalidade. Grupos protetores hidróxi representativos úteis na preparação de pró-fármacos incluem grupos acila (por exemplo, 20 formol, acetil e trifluoracetil), éteres de alquila, éteres de fosfato, ésteres de fosfato, entre outros. Grupos protetores amino representativos são úteis na preparação de pró-fármacos incluem grupos acila (por exemplo, formol, acetil e trifluoracetil), benziloxicarbonila (CBZ), ter-butoxicarbonil, (Boc), entre outros.

25 Os termos “solubilidade” ou “solúvel” como usados no presente documento referem-se à quantidade de uma

substância (por exemplo, um sólido) que será dissolvida em outra substância (por exemplo, um líquido). A solubilidade é geralmente determinada em temperaturas entre 15°C e 25°C e expressa como p/v. Como usado no presente documento, as

5 faixas de solubilidade do soluto no líquido são como segue:

	muito solúvel	1 em menos de 1
	livremente solúvel	1 em 1 a 1 em 10
	solúvel	1 em 10 a 1 em 30
	moderadamente solúvel	1 em 30 a 1 em 100
10	pouco solúvel	1 em 100 a 1 em 1000
	muito pouco solúvel	1 em 1000 a 1 em 10.000
	praticamente insolúvel ou insolúvel	1 em mais de 10.000

As faixas de solubilidade estão disponíveis em farmacopéias publicadas, incluindo na Farmacopéia dos Estados

15 Unidos (USP), na Farmacopéia Européia, (EP), na Farmacopéia Britânica (BP); e em *Martinclale; The Complete Drug Reference*, Sweetman, 2004, Pharmaceutical Press., e em Martindale, *Martinclale; The Extra Pharmacopeia*, 31^a Edição, 1996, Amer Pharmaceutical Assn, a qual é incorporada no presente

20 documento por referência.

O termo “tratamento” como usado no presente documento refere-se ao processo de produzir um efeito em uma atividade biológica, função, saúde ou condição de um organismo no qual tal atividade é mantida, acentuada, diminuída ou aplicada

25 em uma maneira harmoniosa com a saúde geral e o bem-estar do organismo.

O termo “veículo” como usado no presente documento refere-se a uma composição a qual tem apenas os excipientes ou componentes necessários para carregar um agente ativo, mas que por si só não tem efeito farmacêutico ou terapêutico.

Outros termos usados no presente documento devem ser definidos por seus significados bem conhecidos na técnica.

Composições Farmacêuticas Espumantes

A presente matéria oferece géis de suspensão espumantes simples e inovadores, que surpreendentemente mantêm a estabilidade química e física de pelo menos um agente ativo em uma suspensão que forma uma espuma homogênea. Os géis de suspensão espumantes são aquosos e opcionalmente isentos de álcool e/ou isentos de óleo. Os presentes géis de suspensão são espumantes, decompõem-se com cisalhamento mecânico, mas não são as chamadas espumas alcoólicas de “quebra rápida”.

Além do mais, a formulação do gel na vasilha ou recipiente pode ser um gel pós-espumante, que espuma após ser liberado da vasilha. Essa formulação inovadora oferece vida útil prolongada somado à facilidade de aplicação. Por exemplo, o peróxido de benzoíla é conhecido por decompor a clindamicina. Entretanto, a formulação atual do gel de suspensão espumante vantajosamente propicia tanto estabilidade quanto facilidade de aplicação.

Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante é isento de álcool. Nesse aspecto, a expressão “isento de óleo” como usada no presente documento refere-se a composições contendo menos do que 5 1% de óleo em peso. Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante é isento de álcool. Nesse aspecto, a expressão “isento de álcool” como usada no presente documento refere-se a composições contendo menos do que 1% de álcool em peso. O álcool, sob esse aspecto, inclui 10 etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, ou qualquer outro álcool alifático de cadeia curta. Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante é isento de óleo e isento de álcool.

a. Componentes

15 Os componentes dos presentes géis de suspensão espumantes podem compreender ou consistir de um primeiro agente ativo moderadamente solúvel a insolúvel em água, uma fase aquosa, um agente espessante e água. Os géis de suspensão espumantes podem compreender um segundo 20 agente ativo. Opcionalmente, os géis de suspensão espumantes incluem um ou mais dentre um agente de ajuste de pH (por exemplo, um ácido, uma base, um agente tamponante, um tampão principal), um agente umectante/dispersante, um surfactante, um filtro solar, um terceiro agente ativo, um antioxidante, um agente 25 espumante adicional, um agente quelante sequestrante, ou um

propelente. Os géis de suspensão espumantes podem ser isentos de álcool e/ou isentos de óleo.

i. Agentes Ativos

1. Primeiro Agente Ativo

5 O primeiro agente ativo no gel de suspensão espumante é moderadamente solúvel a insolúvel em água, e é disperso ou suspenso na fase aquosa. Exemplos de categorias de agentes ativos que são moderadamente solúveis a insolúveis em água incluem, por exemplo, analgésicos, anestésicos, agentes
10 antiinflamatórios, antipiréticos, agentes antimicrobianos tal como, por exemplo, agentes antibacterianos, antibióticos, e antifúngicos, antidepressivos (por exemplo, cloridrato de nortriptilina), antiepiléticos (por exemplo, metsuximida, fenobarbital, primidona), agentes antimaláticos (por exemplo, sulfato de
15 quinina), agentes contra enxaqueca (por exemplo, mesilato de diidroergotamina, tartrato de ergotamina maleato de metisergida), agentes antineoplásticos (por exemplo, testolactona), imunossuppressores, agentes antiprotozoários (por exemplo, m letronidazol), agentes antianxiolíticos, anti-psicóticos,
20 antihistamínicos, agentes cardiovasculares, corticosteróides, hormônios sexuais, supressores da tosse (por exemplo, bromidrato de dextrometorfano, guaifenesina, hidrato de terpina), agentes dermatológicos, agentes de diagnóstico (por exemplo, indigotindilsulfonato sódico), desinfetantes, agentes dopamínicos
25 (por exemplo cloridrato de apomorfina), agentes antimuscarínicos (por exemplo, atropina, iodeto de isopropamida, cloridrato de

prociclidina), parasimpatomiméticos (por exemplo, salicilato de fisostigmina), simpatomiméticos (por exemplo, cloridrato de xilometazolina, cloridrato de isoxsuprina), agentes tireoidianos e antitireoidianos (por exemplo, iodina, levotiroxina sódica),
5 relaxantes de músculos esqueléticos (por exemplo, carisoprodol, metocarbamol), estimulantes e anorexiantes (por exemplo, cloridrato de doxapram), agentes gastrointestinais, imunomoduladores, peptídeos, vitaminas e derivados de
10 vitaminas, azóis, óxidos e xantinas (por exemplo, cafeína), sais ou derivados destes, e misturas dos mesmos.

Em algumas concretizações preferidas, o primeiro agente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo de um antibacteriano, um antibiótico, um antifúngico, um imunomodulador, um peptídeo, uma vitamina, um derivado de
15 vitamina, um azol, um óxido, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes. Em algumas concretizações, o primeiro agente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo de um peróxido de benzoíla, um retinóide, um esteróide, um agente antimicrobiano de azol, enxofre precipitado, e
20 misturas destes.

As faixas de concentração adequadas do primeiro composto farmacologicamente ativo podem ser, por exemplo, de até cerca de 40% p/p, por exemplo, na faixa de cerca de 0,5-40%, 1-20%, 2-10% p/p, ou cerca de 0,5%, 0,8%, 1%,
25 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 5%, 7,5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, ou 40% p/p.

Em algumas concretizações, o primeiro agente ativo é peróxido de benzoíla, (BPO), que pode estar presente em uma concentração de cerca de 1% a cerca de 25%, de cerca de 1% a cerca de 8%, de cerca de 2% a cerca de 8%, de cerca de 4% a
5 cerca de 8%, de cerca de 4% a cerca de 10% por exemplo, cerca de 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 7,5%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 15%, 20%, ou 25%.

Exemplos de analgésicos, agentes antiinflamatórios e antipiréticos incluem, por exemplo, ácido
10 aminohipúrico, anileridina, aspirina, codeína, sulfato de codeína, indometacina, tartarato de levorfanol, pentazocina, cloridrato de pentazocina, napsilato de propoxifeno, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de anestésicos incluem, por exemplo,
15 benzocaína, butambeno, cocaína, dibucaína, cloridrato de diclonina, tetracaína, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de agentes antibacterianos incluem, por exemplo, clorafenicol, cloridrato de clorotetraciclina,
20 clioquinol, demeclociclina, cloridrato de demeclociclina, eritromicina, cloridrato de metaciclina, ácido nalidíxico, nitrofurazona, Oxitetraciclina, cálcio Oxitetraciclina, penicilinas (por exemplo penicilina G, penicilina G benzatina, penicilina G sódica, e penicilina V benzatina), pirazinamida, sulfadiazina,
25 sulfametizol, sulfametoxazol, sulfapiridina, sulfisoxazola, tetraciclina, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de antihistamínicos incluem, por exemplo, cloridrato de ciclizina, cloridrato de ciproheptadina, pamoato de hidroxizina, tartarato de fenindamina, maleato de tietilperazina, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

5 Exemplos de antianxiolíticos incluem, por exemplo, clordiazepoxida, diazepam, droperidol, haloperidol, oxazepam, pentobarbital, pimozida, tiotixeno, triazolam, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de agentes cardiovasculares incluem,
10 por exemplo, acenocoumarol, acetildigitoxina, cloridrato de apraclonidina, enalaprilat, hidroflumetiazida, meticlotiazida, nifedipina, sulfato de quinidina, triclorometiazida, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de corticosteróides incluem, por
15 exemplo, betametasona, acetato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, desonida, pivalato de flumetasona, acetonida de fluocinolona, fluormetolona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona, acetato de prednisolona, hemisucinato de prednisolona,
20 prednisolona, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de agentes dermatológicos incluem,
por exemplo, agentes abrasivos, acitretina, adapaleno, peróxido de benzoíla, calamina, calcipotrieno, ditranol, etretinato, ácido fumárico, isotretinoína, óxidos metálicos, pumiça, piritiona zinco,
25 ácido salicílico, sulfeto de selênio, enxofre precipitado, tacalcitol,

talco, alcatrão, dióxido de titânio, tretinoína, óxido de zinco, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de desinfetantes incluem, por exemplo, palmitato de ascorbila, ácido benzóico, clorobutanol, 5 clorocresol, cloroxilenol, halazona, metilparabeno, nitromersol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, propilparabeno, ácido sórbico, timol, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de vitaminas e agentes nutricionais 10 incluem, por exemplo, vitamina A, vitamina E, vitamina K, cianocobalamina, hidroxocobalamina, niacina, sacarina, mononitrato de tiamina, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de hormônios sexuais incluem, por 15 exemplo, didrogestrona, cipionato de estradiol, estropipato, acetato de noretindrona, oxandrolona, oximetolona, stanozolol, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Exemplos de agentes gastrointestinais incluem, por exemplo, bisacodila, docusato de cálcio, docusato de sódio, 20 hidróxido de magnésio, senosidas, sulfasalazinas, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Outros agentes ativos de interesse que são moderadamente solúveis a insolúveis em água incluem, por exemplo, betadex, hidróxido de cálcio, sulfato de cálcio, cânfora, 25 disulfiram, vanilina etílica, maleato de metilergonovina, cloridrato

de papaverina, octacetato de sucrose, vanilina, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Outros exemplos de agentes ativos moderadamente solúveis a insolúveis podem ser encontrados, por exemplo, em *Martindale; The Complete Drug Reference*, Sweetman, 2004, Pharmaceutical Press., e em *Martindale, Martindale; The Extra Pharmacopeia*, 31^a Edição, 1966, Amer. Pharmaceutical Assn, a qual é incorporada no presente documento por referência.

10 Em uma concretização, o primeiro agente ativo é peróxido de benzoíla. O Peróxido de Benzoíla (CAS No 94-36-0) pode ser adquirido comercialmente, por exemplo, pela Sigma-Aldrich Chemicals, St. Louis, MO.

Em uma concretização, o primeiro agente ativo
15 é composto de um ou mais antimicrobianos de azol ou agentes antifúngicos, por exemplo, um ou mais dentre um imidazol ou um triazol, incluindo formas de nitrato. O imidazol pode ser, por exemplo, clotrimazol, miconazol, metronidazol, cetoconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, sulconazol, ou misturas
20 destes. O triazol pode ser, por exemplo, albaconazol, ravuconazol, voriconazol, posaconazol, terconazol, itraconazol, e fluconazol. Em uma concretização, o antimicrobiano de azol é o metronizadol. Em uma concretização, o antimicrobiano de azol é o cetoconazol.
25 Maiores informações com respeito aos antimicrobianos de azol podem ser encontradas, por exemplo, em *Goodman and Gilman's*

The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman, e col., eds., 11^a Edição, 2005, McGraw-Hill. Agentes antimicrobianos e/ou agentes antifúngicos adicionais também são contemplados como sendo úteis aqui, incluindo, a título
5 de exemplo não restritivo, ciclopirox, ciclopirox olamina, terbinafina, óleo de melaleuca, griseofulina, ácido undeciclênico, ácido salicílico, tolfanato, amfotericina, candidina, flucitosina, natamicina, nistatina, ácido undecenóico, sais ou derivados dos mesmos, e misturas
10 destes.

Em uma concretização, o primeiro agente ativo é um ou mais retinóides, por exemplo, vitamina A, retinol (*cis* ou *trans*), retinal (*cis* ou *trans*), ácido retinóico (*cis*), tretinoína, hidroxiretoretinol, ácido didehidroretinóico, etretinato, palmitato
15 de retinil, 3-caroteno, tazaroteno, acitretina, adapaleno, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes. Maiores informações com respeito aos retinóides podem ser encontradas, por exemplo, em *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, supra*.

20 2. Segundo Agente Ativo

O segundo agente ativo pode ser composto de qualquer agente farmacologicamente ativo adequado para administração tópica. O segundo agente ativo pode ser solúvel em água, ou moderadamente solúvel a insolúvel em água. O
25 segundo agente ativo pode provocar uma resposta farmacêutica que complementa o primeiro agente ativo, ou

que é independente do primeiro agente ativo, como for desejado. O segundo agente ativo pode ser, por exemplo, agentes antimicrobianos como por exemplo antibacterianos, antibióticos, e antifúngicos, imunomoduladores, peptídeos, 5 vitaminas e derivados de vitaminas, azóis, óxidos, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes. Em uma concretização, o segundo agente ativo é um agente antiacne.

Em uma concretização, o segundo agente ativo é selecionado dentre o grupo que consiste de antibiótico de 10 lincomicina (por exemplo, clindamina, lincomicina), um retinóide, sulfacetamida sódica, ou ácido salicílico.

Faixas de concentração adequadas do segundo composto farmacologicamente ativo podem ser, por exemplo, de até cerca de 2%, 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 15 ou 40% p/p, por exemplo, na faixa de cerca de 0,01-10%, 0,1-8%, 0,2-5%, 0,5-2%, ou 5-40% p/p, ou cerca de 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,8%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 5%, 6%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, ou 40% p/p.

Em uma concretização, o segundo agente ativo 20 é a clindamicina, um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco deste. A clindamicina é um antibiótico também conhecido como metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirrolidinacarboxamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octo-piranosida ou metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(1-metil-4- 25 propil-2-p)Tolidinil)carbonil]amino]-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octo-piranosida. Como utilizado aqui, o termo “clindamicina”

sozinho inclui clindamicina de base livre assim como seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis de clindamicina incluem, mas não se limitam a, cloridrato de clindamicina, 5 fosfato de clindamicina, palmitato de clindamicina, e cloridrato de palmitato de clindamicina. Um sal ou éster de clindamicina pode ser usado nas presentes composições, por exemplo, fosfato de clindamicina.

Os usos, propriedades, e métodos de síntese da 10 clindamicina são apresentados na Patente US N^o 3,969,516, Stoughton, expedida em 13 de julho de 1976; na Patente US N^o 3,475,407, Bierkenmeyer, expedida em 1969; na Patente US N^o 3,487,068, expedida em 1969; na Patente US N^o 3,509,127 e 3,544,551, Kagan e Magerlein, expedida em 1970; na Patente 15 US N^o 3,513,155, Bierkenmeyer e Kagan, expedida em 1970; Morozowich e Sinkula, Pat. US N^o 3,580,904, expedida em 1971 e na Patente US N^o 3,655,885, expedida em 1972; na Patente US N^o 3,714,141, expedida em 1973; na Patente U.S. N^o 4,568,741, expedida em 1986; e na Patente US N^o 20 4,710,565, expedida em 1984. Todas as patentes anteriores são incorporadas no presente documento por referência.

Conhecimentos adicionais na técnica relativos à clindamicina podem ser encontrados, por exemplo, em Magerlein, *e col*, *Antimicro. Ag. Chemother.* 727 (1966); 25 Bierkenmeyer e Kagan, *J. Med. Chem.*, 13, 616 (1970); Oesterling, *J. Pharm Sci.* 69, 63 (1970); McGhee, *e col*, *Am. J.*

Med. Sci. 256, 279 (1968); D. A. Leigh, *J. Antimicrob. Chemother.*, 7 (Suplemento A), 3 (1981); JE 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, K. Florey, editor
5 (Academic Press, Nova York, 1981), páginas 75-91.

O fosfato de Clindamicina e o cloridrato de clindamicina são comercialmente disponibilizados, por exemplo, pela Sigma-Aldrich, St. Louis, MO e pela Abbott Laboratories, Chicago, IL.

10 Em uma concretização, o segundo agente ativo é composto de um ou mais retinóides, por exemplo, vitamina A, retinol (*cis* ou *trans*), retinal (*cis* ou *trans*), ácido retinóico (*cis*), tretinoína, hidroxiretrotretinol, ácido didehidroretinóico, etrenitato, palmitato de retinil, J3-caroteno, tazaroteno, acitretina, adapaleno,
15 sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Em uma concretização, o segundo agente ativo é sulfacetamida sódica.

Em algumas concretizações, o primeiro agente ativo e o segundo agente ativo são os mesmos, mas o primeiro
20 agente ativo é suspenso e o segundo agente ativo é dissolvido ou solubilizado. Desta maneira, o primeiro agente ativo suspenso tem uma taxa de liberação diferente da do segundo agente ativo solubilizado. Por meio do ajuste da taxa de liberação, é possível efetuar vantajosamente a taxa de penetração do
25 ingrediente ativo. Por exemplo, em certas concretizações, o agente ativo solubilizado penetra mais rapidamente na

epiderme ao passo que o segundo agente ativo suspenso
exibe uma liberação lenta e, portanto, uma penetração mais
lenta. Os versados na técnica conhecerão outras maneiras de
adequar os agentes ativos a fim de manifestar taxas benéficas
5 de penetração.

Em algumas concretizações, o segundo agente
ativo é selecionado dentre o grupo que consiste de um
antibacteriano, um antibiótico, um antifúngico, um
imunomodulador, um peptídeo, uma vitamina, um derivado de
10 vitamina, um azol, um óxido, sais ou derivados dos mesmos, e
misturas destes. Em algumas concretizações, o segundo agente
ativo é selecionado a partir do grupo que consiste de um
antibiótico de lincomicina, um retinóide, sulfacetamida
sódica, ácido salicílico, sais ou derivados dos mesmos, e
15 misturas destes. Em algumas concretizações, o segundo
agente ativo é um antibiótico de lincomicina, por exemplo,
lincomicina ou clindamicina, sais ou derivados dos mesmos,
ou misturas destes, ou um antibiótico de macrolida, a título
de exemplo não limitante, claritromicina, azitromicina,
20 eritrimicina, sais ou derivados dos mesmos, ou misturas
destes. Em uma concretização, o segundo agente ativo é
fosfato de clindamicina, o qual pode estar presente em uma
concentração de cerca de 0,2% a cerca de 2,5%, por exemplo,
cerca de 0,2%, 0,5%, 0,8%, 1%, 1,5%, 2%, ou 2,5%.

25 Conforme desejado, o segundo agente ativo
pode ser solúvel ou moderadamente solúvel a insolúvel em água.

O segundo agente ativo pode ser dissolvido, solubilizado ou estar em uma suspensão.

Em algumas concretizações, o primeiro agente ativo ou o segundo agente ativo é um retinóide. Em algumas concretizações, o retinóide é selecionado a partir do grupo que consiste de vitamina A, retinol (*cis* ou *trans*), retinal (*cis* ou *trans*), ácido retinóico (*cis*), tretinoína, hidroxiretrotinol, ácido didehidroretinóico, etretinato, palmitato de retinil, p-caroteno, tazaroteno, acitretina, adapaleno, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Em uma concretização, o primeiro agente ativo é peróxido de benzoíla e o segundo agente ativo é fosfato de clindamicina. Em outra concretização, o primeiro agente ativo é tretinoína e o segundo agente ativo é fosfato de clindamicina. Em uma concretização adicional, o primeiro agente ativo é metronidazol e o segundo agente ativo é sulfacetamida sódica. Em outra concretização, o primeiro agente ativo é peróxido de benzoíla e o segundo agente ativo é tretinoína.

Em algumas concretizações, em que se o segundo agente ativo compreender um antibiótico, o segundo agente ativo preferencialmente compreende um agente ativo adicional. Em algumas concretizações, o segundo agente ativo compreende ou consiste de um ou mais antibióticos e um agente ativo adicional.

3. Terceiro Agente Ativo

Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes adicionalmente compreendem um terceiro agente ativo. O terceiro agente ativo pode ser qualquer agente farmacologicamente ativo adequado para administração tópica.

5 O terceiro agente ativo pode ser solúvel em água, ou moderadamente solúvel a insolúvel em água.

Em algumas concretizações, o terceiro agente ativo pode ser, por exemplo, antibacterianos, antibióticos, antifúngicos, imunomoduladores, peptídeos, vitaminas e derivados de vitaminas, azóis, óxidos, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes. Em algumas concretizações, o terceiro agente ativo é um agente antiacne, aplicado topicamente, diferente tanto do primeiro quanto do segundo agente ativo. Qualquer agente tópico antiacne conhecido na técnica pode ser incluído como um terceiro agente ativo nos géis de suspensão espumantes. Exemplos de agentes antiacne incluem retinóides, antibióticos, antimicrobianos de azol, vitaminas, entre outros.

Em algumas concretizações, o agente antiacne é um antibiótico, um azol antimicrobiano, um retinóide, ou uma vitamina (por exemplo, uma vitamina A, uma vitamina B, uma vitamina C, uma vitamina E). Conforme desejado, o terceiro agente ativo pode ser solúvel ou moderadamente solúvel a insolúvel em água. O terceiro agente ativo pode ser dissolvido, solubilizado ou suspenso no gel.

Em algumas concretizações, o terceiro agente ativo é um filtro solar, como descrito abaixo.

ii. Agentes Dispersantes/Agentes Umectantes

Os agentes ativos que são moderadamente solúveis a insolúveis em água (isto é, são hidrófobos), podem 5 requerer um agente dispersante ou agente umectante para recobrir a superfície das partículas hidrófobas, reduzindo assim sua tensão superficial. O agente dispersante e o agente umectante podem ser o mesmo agente ou dois ou mais agentes diferentes. Um 10 agente dispersante/umectante pode ajudar a manter as partículas hidrófobas na matriz da formulação e auxiliar na distribuição do agente hidrófobo ativo sobre a pele. A Patente US Nº 5,470,884 discute os benefícios de um agente dispersante/umectante com referência a formulações 15 contendo peróxido de benzoíla.

Em algumas concretizações, a fase aquosa pode compreender um agente dispersante/umectante. O agente dispersante/umectante pode ser proporcionado de forma a facilitar a suspensão do primeiro agente ativo na fase aquosa. 20 Em algumas concretizações, o agente dispersante/umectante é um surfactante.

Nos géis de suspensão espumantes da presente matéria, os agentes ativos moderadamente solúveis a insolúveis em água são suspensos na fase aquosa. A suspensão pode ser 25 facilitada por meio da inclusão de um agente dispersante/umectante na fase aquosa. O agente

dispersante/umectante permite que o agente ativo moderadamente solúvel a insolúvel em água seja disperso ou umedecido com água.

Os agentes dispersantes/umectantes podem
5 possuir propriedades surfactantes. Os agentes dispersantes/umectantes adequados decompõem a maioria das partículas hidrófobas do agente ativo moderadamente solúvel a insolúvel em água na forma de partícula primária e permitem fácil redispersão das partículas assentadas.

10 Em algumas concretizações, o agente dispersante/umectante é um surfactante não-iônico. Exemplos de agentes dispersantes/umectantes para uso nos presentes géis de suspensão espumantes incluem sulfossucinato de dioctila sódica, Brij®-30 (Laureth-4), Brij®-58 (Ceteth-20) and
15 Brij®-78 (Steareth-20), Brij®-721 (Steareth-21), Crillet-1 (Polissorbato 20), Crillet-2 (Polissorbato 40), Crillet-3 (Polissorbato 60), Crillet 45 (Polissorbato 80), Myrj-52 (PEG-40 Estearato), Myrj-53 (PEG-50 Estearato), Pluronic® F77 (Poloxâmero 217), Pluronic® F87 (Poloxâmero 237),
20 Pluronic® F98 (Poloxâmero 288), Pluronic® L62 (Poloxâmero 182), Pluronic® L64 (Poloxâmero 184), Pluronic® F68 (Poloxâmero 188), Pluronic® L81 (Poloxâmero 231), Pluronic® L92 (Poloxâmero 282), Pluronic® L101 (Poloxâmero 331), Pluronic® P103
25 (Poloxâmero 333), Pluracare® F 108 NF (Poloxâmero 338), e Pluracare® F 127 NF (Poloxâmero 407). Em algumas

concretizações, o agente dispersante/umectante é Pluronic® (Poloxâmero 188). Em uma concretização, o agente dispersante/umectante é o Pluronic® (Poloxâmero). Em uma concretização, o agente dispersante/umectante é o Pluronic®
5 F68 (Poloxâmero 188). Os polímeros Pluronic® podem ser adquiridos comercialmente pela BASF, EUA e Alemanha.

Uma grande variedade de outros surfactantes pode também ser empregada nas presentes composições de espuma, se desejado. Esses surfactantes podem incluir, por
10 exemplo, éteres graxos de polioxietileno, ésteres graxos de polioxietileno, ácidos graxos, ácidos graxos sulfatados, ácidos graxos fosfatados, sulfossucinato, surfactantes anfotéricos, poloxâmeros não-iônicos, meroxapóis não-iônicos, derivados do petróleo, aminas alifáticas, derivados
15 de polisiloxano, ésteres de ácidos graxos de sorbitano, sais farmacologicamente aceitáveis destes, e misturas destes. Em algumas concretizações particularmente preferidas nesse aspecto, o surfactante pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de laureth-4, dilaurato PEG-2, ácido esteárico,
20 lauril sulfato de sódio, dioctil sulfossucinato sódico, cocoanfropionato, poloxâmero 188, meroxapol 258, trietanolamina, dimeticona, polissorbato 60, monoestearato de sorbitano, sais farmacologicamente aceitáveis destes, e misturas destes.

25 Outros surfactantes geralmente conhecidos como úteis na preparação de composições espumantes são

adicionalmente contemplados como estando dentro do escopo da presente matéria. Esses outros surfactantes incluem, por exemplo, os listados na *CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary*, Segunda Edição, The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, 1133 Fifteenth Street, N.W., Washington, D.C. 20005, 1977, cujo conteúdo é incorporado aqui na íntegra a título de referência.

Os géis de suspensão espumantes geralmente contêm até cerca de 1%, 2%, 3%, 4%, 5% (p/p) de agente dispersante/umectante, por exemplo, na faixa de 0,2-5%, 0,5-3%. Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes contêm cerca de 0,2%, 0,5%, 0,8%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, ou 5% de agente dispersante/umectante.

Em algumas concretizações, os agentes dispersantes/umectantes possuem propriedades surfactantes, e os géis de suspensão espumantes não requerem um surfactante adicional. Em geral, a inclusão de um surfactante é opcional.

Em algumas concretizações, o agente espessante pode ser usado como um agente dispersante em adição a um agente espessante. Em tais formulações, os géis de suspensão espumantes não requerem um agente dispersante/umectante distinto ou um surfactante adicional. A adição de um agente dispersante/umectante ou um surfactante adicional é opcional.

Um agente dispersante e/ou umectante não é geralmente considerado como sendo um agente espumante. De fato, a formação de espuma pode ser um atributo

desfavorável para esses tipos de surfactantes. A molhagem eficaz de uma superfície ocorre quando as forças coesivas entre as regiões hidrófobas das moléculas surfactantes adsorvidas estão minimizadas. A coesão entre regiões 5 hidrófobas é minimizada por meio do aumento de tamanho da(s) região(ões) hidrofílica(s) relativa(s) à(s) região(ões) hidrofóbica(s) para um dado agente umectante. De forma similar, a diminuição de tamanho da(s) região(ões) hidrófoba(s) relativa(s) à(s) região(ões) hidrófila(s) minimiza 10 a coesão entre regiões hidrófobas. Para que ocorra espumação satisfatória, as forças coesivas entre as moléculas surfactantes adsorvidas devem ser maiores que as forças coesivas necessárias para boa molhagem. Portanto, um agente umectante satisfatório é tipicamente considerado um 15 agente espumante fraco, e vice-versa. Vide a página 218 de Schonfeldt, *Surface Active Ethylene Oxide Adducts*, 1969, Pergamon Press.

iii. Agentes Espessantes

Os géis de suspensão espumantes contêm um 20 ou mais agentes espessantes ou de suspensão, que oferecem uma viscosidade adequada e estão em uma concentração suficiente para manter o agente ativo, o qual é moderadamente solúvel a insolúvel em água, em uma suspensão. O agente espessante pode ser de essência 25 quimicamente inerte. O agente espessante pode ser sintético ou de ocorrência natural.

A quantidade de agente espessante é suficiente para manter o agente ativo, o qual é moderadamente solúvel a insolúvel em água em suspensão, enquanto mantendo um gel fluido que pode ser liberado de maneira eficiente e uniforme de um recipiente. Os géis de suspensão espumantes podem conter até cerca de 5% de agente espessante, geralmente até cerca de 3% ou 2% de agente espessante. Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes contêm na faixa de cerca de 0,1-2%, 0,8-1,5% de agente espessante, por exemplo, 0,1, 0,2, 0,5, 0,8, 1, 1,3, 1,5, 2% de agente espessante. Em algumas concretizações, a quantidade de agente espessante inclusa irá resultar em um gel espumante tendo uma viscosidade de menos de cerca de 40.000 centipoises (cP), por exemplo, na faixa de cerca de 1.000 a cerca de 20.000 cP.

O agente espessante pode ser substancialmente inerte, do ponto de vista químico, a outros ingredientes. O agente espessante pode ser sintético ou de ocorrência natural. Em algumas concretizações, o agente espessante é um hidrocolóide, por exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste de agar, alginato, arabinoxilano, carragena, carboximetilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, celulose, curdlan, gelatina, gelana, p-glucano, goma guar, goma arábica, goma alfarroba, pectina, amido, um carbômero, copolímeros de acrilato, sílica, goma xantana, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes.

Em algumas concretizações, o agente espessante é uma goma natural, por exemplo, selecionada a partir do grupo que consiste de goma arábica, goma tragacanto, goma xantana, carragena (goma de alginato),
5 pectina, goma guar, sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes. Em algumas concretizações, o agente espessante é goma xantana ou um carbômero. Em algumas concretizações, o agente espessante é a goma xantana. Em algumas concretizações, o agente espessante pode ser selecionado a
10 partir do grupo que consiste de um hidrocolóide, uma goma natural, e misturas destes.

Em algumas concretizações, o agente espessante é a goma xantana. A goma xantana pode ser de grau alimentício ou grau farmacêutico (USP/NF). Exemplos de
15 gomas xantanas adequadas para uso nos presentes géis de suspensão espumantes incluem Keltrol F, Xantural UK, Xantural 75, Xantural 180. As formulações de goma xantana de grau alimentício e farmacêutico/cosmético são comercialmente disponibilizadas, por exemplo, pela
20 CPKelco, Atlanta, Geórgia.

iv. Água

Os presentes géis de suspensão espumantes são aquosos.

Os géis de suspensão espumantes contêm pelo
25 menos cerca de 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% de água. Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes contêm na faixa de cerca de 86-95%, 87-94%, 87-95%, 88-93%, ou 89-92% de água. Em algumas concretizações, o gel de suspensão
5 espumante compreende pelo menos cerca de 30% de água.

O teor de água pode ser medido usando técnicas reconhecidas, incluindo, por exemplo, o uso de um coulômetro (Metrohm KF, Herisau, Suíça).

v. Agentes de Ajuste de pH

10 Os géis de suspensão espumantes podem compreender um agente de ajuste de pH, por exemplo, um ácido, uma base, um componente principal tamponante, ou um agente tamponante. Em algumas concretizações, o agente de ajuste de pH é um agente tamponante, por exemplo, um
15 componente principal tamponante para manter estavelmente o pH desejado. Os agentes tamponantes escolhidos ou o componente tamponante principal selecionado dependerão dos ingredientes ativos incluídos no gel. Um tampão apropriado pode ter um valor de pKa que está no pH
20 desejado ou próximo dele.

Em algumas concretizações, o pH desejado é um pH ácido. Exemplos de agentes tamponantes com o intuito de manter um pH ácido incluem, por exemplo, ácido cítrico/citrato, ácido acético/acetato, BICINA, HEPES,
25 Trizma. Em algumas concretizações, o pH desejado é um pH neutro. Exemplos de agentes tamponantes com o intuito de

manter um pH neutro incluem HEPES, TRIS, ácido fosfórico/fosfato, Trizma. Em algumas concretizações, o pH desejado é um pH básico. Exemplos de agentes tamponantes com o intuito de manter um pH básico incluem TRIS, 5 Trizma, HEPES, carbonato/bicarbonato. Esses e outros tampões biológicos adicionais são disponibilizados pela Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ou pela Merck, Darmstadt, Alemanha. O agente tamponante pode também ser um aminoácido, por exemplo, glicina, histidina, arginina, lisina, 10 asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutâmico. Em certas instâncias, pode ser apropriada a adição de um ácido ou uma base, por exemplo, HCl, NaOH, KOH para chegar-se ao valor de pH apropriado.

Nas formulações que incluem peróxido de benzoíla e clindamicina, o componente tampão principal 15 pode ser ácido cítrico e citrato.

O agente tamponante ou o componente principal tamponante pode ser incluído a uma concentração de até cerca de 1%, geralmente até cerca de 0,3%, 0,5%, 0,7%, ou em uma faixa 20 de cerca de 0,1-1,0%, 0,3-0,8%. Os géis de suspensão espumantes podem conter cerca de 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,8%, 0,9%, ou 1,0% (p/p) de um agente tamponante ou um componente tamponante principal.

Em algumas concretizações, o agente de 25 ajuste de pH é um agente tamponante ou um componente tamponante principal, por exemplo, um amino ácido, um

tampão citrato, um tampão fosfato, um tampão bicarbonato, um tampão TRIS, ou um tampão HEPES. Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante tem um pH entre cerca de 3-9, cerca de 4-9, cerca de 4-6, ou cerca de 4-5,5. Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante tem um pH de cerca de 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 ou 5,5.

vi. Antioxidantes

Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes podem compreender um ou mais antioxidantes ou depuradores de radicais livres para manter as propriedades físicas e químicas desejadas. Antioxidantes apropriados não iniciam sozinhos a decomposição de um agente ativo, e são solúveis nas presentes formulações. Exemplos de agentes antioxidantes incluem oxigênio, quinona, co-enzima Q, monômeros polimerizáveis, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, hidroquinona t-butílica, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) dissódico, ácido eritórbito, óleo de oliva (*olea europea*), penetetato pentassódico, ácido pentético, propil galato, ascorbato de sódio, metabissulfeto de sódio, sulfito de sódio, tocoferil, e acetato de tocoferil.

Um antioxidante pode ser incluído em uma concentração de até cerca de 0,5%, mais geralmente até cerca

de 0,1% ou 0,2% (p/p), por exemplo, cerca de 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,4%, ou 0,5%.

A inclusão de um antioxidante é opcional. Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes são isentos de um antioxidante.

vii. Agentes Quelantes/Sequestrantes

Os agentes quelantes e sequestrantes podem ajudar a retardar a iniciação da formação dos radicais livres com cátions bivalentes de metal residual. A inclusão de um agente quelante na formulação pode ser vantajosa em formulações que são acondicionados em um recipiente de metal. Um exemplo de agente quelante/sequestrante é o ácido etilendiaminotetracético (EDTA).

Um agente quelante/sequestrante pode ser incluído em uma concentração de até cerca de 0,5%, mais geralmente de até cerca de 0,1% ou 0,2% (p/p), por exemplo, cerca de 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,4%, ou 0,5%.

viii. Filtros Solares

Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes da presente matéria adicionalmente compreendem um ou mais filtros solares, protetores solares, bloqueadores solares, ou quaisquer outros componentes ou agentes bloqueadores solares. Quaisquer filtros solares conhecidos na técnica são adequados nas composições presentes, incluindo os filtros solares UVA e/ou UVB.

Exemplos de filtros solares incluem o ácido Aminobenzóico (ácido 4-aminobenzóico); Avobenzona (4-terbutil-4-metoxidibenzoilmetano); Benzofenona-2 (bis (2, 4-diidroxifenil) metanona); Benzofenona-3 (oxibenzona);

5 Benzofenona-4 (Sulisobenzona); Benzofenona-5 (Sulisobenzona sódica); Benzofenona-8 (dioxibenzona); Cânfora de Benzilideno (3-(4-metilbenzilideno)-d-1 cânfora); Cinoxato; Ecamsule (Ácido tereftalilideno dicânfora sulfônico); ácido etil 4-aminobenzóico Etoxilatado (PEG25 PABA, por exemplo, Uvinul® P25);

10 Homossalato (salicilato Homometil); Isoamilmetoxicinamato (Isopentenil-4-metoxicinamato); salicilato de Isopropilbenzil; Metil antranilato (Metil 2-aminobenzoato); Mexoril XL (fenol, 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi[disiloxanil] propil) Octil

15 dimetil PABA; Octinoxato (Octil metoxicinamato); Octil salicilato (2-Etilhexil Salicilato); Octocrileno (2-ciano-3, ácido 3-difenil acrílico, 2-etil hexil éster); Octil triazona (2,4,6-trianalino-(p-Carbo-2-etilexil-roxi) 1,3, 5-triazina); Padimato O (2-etilhexil 4-dimetilaminobenzoato); ácido

20 sulfônico de Fenilbenzimidazol (ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfônico) e seus sais de potássio, sódio e trietanolamina; metilssulfato N, N,N-Trimetil-4-(oxobom-3-ilidenometil) anilínico, sais ácidos salicílicos (potássio, sódio e trietanolamina); Tinosorb® M (2,2-Metileno-bis-6-(2H-benzotriazol-2il)-4-(tetrametil-butyl)-1,1, 3, 3-fenol);

25 Dióxido de titânio; Salicilato de trietanolamina; Óxido de

zinco; sais ou derivados dos mesmos, e misturas destes. Componentes adequados de filtro solar adicionais são descritos, por exemplo na Publicação Internacional N^o WO 2004/071479, e no pedido de patente US co-pendente de
5 propriedade comum N^o 11/187.217, cujas revelações estão incorporadas no presente documento por referência em sua totalidade para todos os fins.

As composições geralmente podem conter cerca de 1% até cerca de 25% no total (p/p) de um ou mais filtros
10 solares. Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes irão conter cerca de 2%-10%, 4%-8%, 2%-6%, ou cerca de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, ou 25% p/p total de um ou mais componentes de filtro solar.

15 Em algumas concretizações, o filtro solar é um filtro solar inerte, dispersível em água, por exemplo, dióxido de titânio.

ix. Solventes

Em certas concretizações opcionais, os géis de
20 suspensão espumantes da presente matéria compreendem um solvente volátil, por exemplo, um álcool. Alcoóis adequados incluem alcanóis inferiores (CrQ; alcoóis). Os alcanóis podem ser butanol, isobutanol, propanol, isopropanol, etanol, metanol e misturas destes. Em algumas concretizações, o
25 alcanol é o etanol. Em uma concretização, o solvente volátil (por exemplo, álcool) está presente em uma quantidade de até 5% p/p,

por exemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, ou 5% da composição total. Em certas concretizações, um solvente volátil ou álcool é opcional, de forma que a formulação seja não alcoólica.

x. Propelentes

5 Os presentes géis de suspensão espumantes podem conter um propelente. Dependendo das densidades relativas da base do gel de suspensão espumante e do propelente, o propelente pode ser disperso dentro do gel, dissolvido dentro do gel, ou disposto em camadas sobre ou
10 sob o gel. Exemplos de propelentes de aerossol utilizados incluem, por exemplo, hidrocarbonetos, clorofluorcarbonos, éter dimetílico, hidrofluorcarbonetos, gases comprimidos, ou misturas destes.

A quantidade máxima de propelente usado
15 pode ser determinada por sua miscibilidade com outros componentes na composição com o intuito de formar uma mistura, como, por exemplo, uma mistura homogênea. O nível mínimo de propelente usado na composição pode ser determinado pelas características desejadas da espuma, e por
20 sua capacidade em evacuar o recipiente substancial ou completamente.

A concentração do propelente pode ser de até cerca de 20%, geralmente até cerca de 5% ou 10%, por exemplo, na faixa de cerca de 2-15%, 3-10%, 4-7% p/p
25 relativo à quantidade total da composição, por exemplo, cerca de 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%,

12%, 13%, 14% ou 15% p/p. Em uma concretização, a quantidade de propelente adicionado às composições do gel de suspensão espumante é de cerca de 2,8 g de propelente propano/butano para cada cerca de 50 g das bases de gel de suspensão espumante presentemente descritas.

Em uma concretização, o propelente é uma mistura de propano e butano. As presentes composições podem ser acondicionadas em uma lata de alumínio revestido com poliamida-imida e pressurizadas com uma mistura de propano/butano como o propelente. Em uma concretização, o propelente pode compreender ou consistir de uma mistura de propano, n-butano, isobuteno e pentano. Em uma concretização exemplificada, o propelente pode compreender ou consistir de cerca de 55% de propano, cerca de 30% de n-butano, e cerca de 15% de isobutano.

Embora os clorofluorcarbonos (CFCs) também possam ser usados como propelentes, devido às preocupações ambientais os propelentes podem ser hidrocarbonetos, em particular, propano, butano, pentano, ou misturas destes. Outros propelentes adequados incluem éter dimetílico, nitrogênio, argônio, hidrofluorcarbonos, tal como 134a e 227, e misturas de qualquer um destes.

xi. Outros Excipientes

Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante compreende agentes conservantes, emolientes,

umectantes, ou outros excipientes farmacologicamente aceitáveis conhecidos na técnica.

Além dos enumerados acima, quaisquer outros excipientes dermatologicamente aceitáveis normalmente conhecidos pelos versados na técnica por serem úteis em composições tópicas são considerados como úteis nas composições descritas no presente documento. Além disso, qualquer veículo não-tóxico, inerte e eficaz pode ser usado para formular as composições descritas na presente invenção.

10 Veículos bem conhecidos, usados para formular outras composições tópicas terapêuticas para administração em humanos, serão úteis nessas composições. Exemplos de tais componentes, bem conhecidos pelos versados na técnica, são descritos em *The Merck Index*, Thirteenth Edition, Budavari e col., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001); CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, Tenth Edition (2004); e em "Inactive Ingredient Guide", U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management, janeiro de 1996, cujo conteúdo é incorporado aqui na íntegra a título de referência. Exemplos de tais excipientes, veículos e diluentes farmacologicamente aceitáveis, incluem água destilada, soro fisiológico, solução de Ringer, solução de dextrose, solução de Hank e DMSO,

25 que estão entre os preferidos para uso na presente invenção.

Esses outros componentes inativos adicionais, bem como formulações eficazes e procedimentos de administração, são bem conhecidos na técnica e são descritos em livros clássicos, como em Goodman and Gillinan's: *The*
5 *Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8^a Ed., Gilman e col. Eds. Pergamon Press (1990) e em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990), ambos os quais são incorporados aqui na íntegra a título de referência.

10 b. Propriedades Físico-Químicas

 i. *Viscosidade*

Os géis de suspensão espumantes têm uma propriedade apropriadamente equilibrada, que é suficientemente viscosa para manter o(s) agente(s) ativo(s) em uma suspensão,
15 mas não tão viscoso a ponto de ser incapaz de ser expelido de um recipiente. Os géis de suspensão podem ter uma viscosidade que forma um gel fluido e que permite ao gel ser expelido fácil e uniformemente de um recipiente. Um gel que tem uma viscosidade suficiente para manter um ou mais agentes ativos
20 em uma suspensão também auxilia na manutenção da estabilidade química e física dos agentes ativos.

Em algumas concretizações, os géis de suspensão espumantes têm uma viscosidade final de menos de 40.000 centipoises (cP), 20.000 cP, 15.000 cP, ou 10.000 cP a
25 25°C. Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante têm uma viscosidade de cerca de 5.000 cP, 6.000

cP, 7.000 cP, 8.000 cP, 9.000 cP, 10.000 cP, 12.000 cP, 15.000 cP, 18.000 cP, 20.000 cP, 30.000 cP, 35.000 cP, ou 40.000 cP a 25°C. Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante tem uma viscosidade de cerca de
5 1.000-20.000 cP, 5.000-15.000 cP, 6.000-12.000 cP, ou 7.000-10.000 cP a 25°C. Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante tem uma viscosidade de cerca de 5.000-15.000 cP a 25°C.

A viscosidade dos géis de suspensão
10 espumantes pode ser medida com um dispositivo de medição de viscosidade adequado. As técnicas incluem: (i) Viscômetro de eixo rotativo Brookfield Synchro-lectric, em que o eixo é introduzido no do gel de suspensão e a viscosidade é medida em uma faixa de temperaturas; e (ii) Viscômetro Brookfield
15 Cone & Plate, em que as amostras de espuma são introduzidas entre o cone e a placa e a reologia da espuma é determinada em uma faixa de taxas de corte e temperaturas.

Em uma concretização particularmente preferida, os presentes géis de suspensão espumantes têm uma
20 viscosidade que permite que eles sejam administrados por um acionador.

ii. Densidade

Os presentes géis de suspensão espumantes têm uma densidade suficiente para manter os agentes ativos em uma
25 suspensão. Entretanto, a densidade pode ser maior ou menor do que a dos agentes ativos incluídos no gel de suspensão.

Em algumas concretizações, a densidade a 25°C do concentrado de gel de suspensão espumante é de pelo menos 0,8 g/mL, na faixa de cerca de 0,8-1,5 g/mL, por exemplo, cerca de 0,8 g/mL, 0,9 g/mL, 0,95 g/mL, 1 g/mL, 5 1,05 g/mL, 1,1 g/mL, 1,2 g/mL, 1,25 g/mL, 1,3 g/mL, 1,35 g/mL, 1,4 g/mL, 1,45 g/mL, ou 1,5 g/mL a 25 °C.

Em contrapartida, a densidade da espuma dispensada, após a dispensação a partir do recipiente, é, de preferência, de cerca de 0,6 a cerca de 0,9 g/mL a 25°C.

10 A densidade dos presentes géis de suspensão espumantes pode ser medida com um instrumento de determinação de densidade adequado. As técnicas incluem: (i) picnômetro/copo de peso por galão, em que o gel de suspensão espumante a temperaturas fixas é cuidadosamente introduzido em 15 um receptáculo de volume fixo de volume e massa conhecidos; e (ii) medidor eletrônico de densidade/gravidade específica, em que um fluxo lento de gel de suspensão espumante a temperaturas fixas é introduzido em uma célula de fluxo passante e a densidade é determinada pelo método do corpo oscilante.

20 *iii. pH*

O pH dos géis de suspensão espumantes vai depender dos agentes ativos incluídos nas fórmulas. O pH final irá promover a estabilidade química e física dos agentes ativos.

25 Nas concretizações onde o peróxido de benzoíla e a clindamicina são incluídos no gel de suspensão espumante, o

pH é ácido, na faixa de cerca de 4,0-5,1 ou 4,2-4,6 ou 4,4-5,1, por exemplo, cerca de 4,00, 4,05, 4,10, 4,15, 4,20, 4,25, 4,30, 4,35, 4,40, 4,45, 4,50, 4,55, 4,60, 4,65, 4,70, 4,75, 4,80, 4,85, 4,90, 4,95, 5,00, 5,05, ou 5,10.

5 Os valores de pH podem ser medidos usando técnicas conhecidas na área, por exemplo, por meio do uso de um medidor de pH e de uma sonda apropriada.

iv. Tamanho de Partícula dos Agentes Ativos

O tamanho de partícula dos agentes ativos
10 inclusos nos géis de suspensão espumantes deve ser suficientemente pequeno ou fino para remanescer suspenso no gel e não se separar, para permitir uma sensação suave após a administração do gel espumante, e para ser liberado do recipiente sem obstruir o canal de saída. As partículas do agente ativo não
15 devem ser pequenas a tal ponto de se tornarem uma glomeração rigidamente compacta que pode não ser redispersa após a agitação ou grandes a ponto de se separarem do gel de suspensão espumante ou conferirem uma sensação arenosa à espuma. As partículas podem ser de tamanho
20 uniforme ou de tamanhos variados dentro de uma faixa de diâmetros. Em uma concretização, mais do que cerca de 90% das partículas do agente ativo são de um tamanho uniforme (isto é, monodispersas).

Em algumas concretizações, os tamanhos das
25 partículas dos agentes ativos têm um diâmetro médio na faixa de cerca de 0,5-100 μm , geralmente menos do que cerca de

20 a 15 μm , mais freqüentemente um diâmetro médio de menos do que cerca de 10 μm , geralmente na faixa de cerca de 5 μm a cerca de 10 μm , por exemplo com um diâmetro médio de cerca de 5 μm , 6 μm , 7 μm , 8 μm , 9 μm , 10 μm , 20
5 μm ou 50 μm .

O tamanho das partículas pode ser medido usando técnicas conhecidas na área, por exemplo, inspeção visual usando um microscópio (por exemplo, ampliação de 100X ou 200X).

10 O grau e taxa de fixação das partículas podem ser monitorados e quantificados pelo uso de técnicas conhecidas na área, por exemplo, submetendo as alíquotas a uma análise de Turbiscan. O equipamento para quantificar a turbidez ou estabilidade física de um gel de suspensão pode
15 ser adquirido, por exemplo, na Formulaction, I'Union (perto de Toulouse), França.

v. Pressão

Os presentes géis de suspensão espumantes podem ser acondicionados em um recipiente. Em algumas
20 concretizações, o recipiente é pressurizado. A pressão no recipiente deve ser suficiente de modo a permitir que o gel espumante seja expelido de maneira eficiente. A pressão no recipiente pressurizado não deve ser alta a ponto de que o gel seja liberado sem controle quanto à aplicação ou quantidade.

Além do mais, pressões inferiores possibilitam a espumação posterior do gel após ser liberado do recipiente pressurizado.

Em algumas concretizações da presente matéria, o gel de suspensão espumante está em um recipiente
5 único. O recipiente pode ser um recipiente pressurizado. Em outras concretizações, o gel de suspensão espumante pode estar em múltiplos recipientes.

Em algumas concretizações, o gel é um gel pós-espumante que espuma após ser liberado de um recipiente, por
10 exemplo, uma bomba ou um recipiente pressurizado.

Em algumas concretizações, o recipiente é um recipiente não-pressurizado, por exemplo, uma bomba, tubo, garrafa, jarro ou qualquer outro dispositivo ou acondicionamento de dispensação.

Em algumas concretizações, o gel de suspensão espumante compreende um propelente de aerossol. Em algumas concretizações, o recipiente é pressurizado, e adicionalmente contém um propelente. A pressão no recipiente pressurizado
15 é de cerca de 5 psig a cerca de 110 psig a 21-25°C, por exemplo, cerca de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55,
20 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100 ou 110 psig a 21-25°C.

Em algumas concretizações, o recipiente pressurizado é pressurizado a cerca de 63-80 psig, por exemplo, cerca de 63 psig, 64 psig, 65 psig, 66 psig, 67 psig,
25 68 psig, 69 psig, 70 psig, 71 psig, 72 psig, 73 psig, 74 psig,

75 psig, 76 psig, 78 psig, 79 psig, ou 80 psig, como medido a 21-15°C.

vi. Estabilidade

Como usado no presente documento,
5 “estabilidade” refere-se à integridade química e física do um ou mais agentes ativos nos géis de suspensão espumantes. Um ou mais dos agentes ativos podem estar sujeitos, por exemplo, à oxidação ou degradação química.

A oxidação de um agente ativo pode ser
10 monitorada e quantificada, por exemplo, por meio do uso de um indicador de cor que muda de cor em correlação com a presença ou a ausência da oxidação ou do grau de oxidação, por exemplo, iodeto de potássio. O iodeto de potássio é incolor na ausência de oxidação, torna-se amarelo na
15 presença da oxidação, e torna-se marrom com o aumento da oxidação. As mudanças de cores podem ser quantificadas pelo uso de um espectrofotômetro, por exemplo, o ColorQuest Color Measurement System, comercializado pela Hunter Associates Laboratory, Reston, VA.

20 A degradação química de um agente ativo pode ser monitorada e quantificada, por exemplo, pelo uso de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Os métodos de realização do HPLC são bem conhecidos na área. Ver, por exemplo, *High Performance Liquid Chromatography: Fundamental Principles and Practice*, Lough, e col., eds., 1996,
25 Kluwer Academic Pub, e Meyer, *Practical High-performance*

Liquid Chromatography, 2004, John Wiley & Sons. A degradação pode ser quantificada medindo-se a diminuição do tamanho do pico (por exemplo, altura de um pico ou área sob um pico) na saída de dados dos picos indicando agente ativo não-
5 degradado (por exemplo, peróxido de benzoíla ou clindamicina), e/ou o aumento do tamanho de pico dos picos indicando agente ativo degradado (por exemplo, ácido benzóico ou isômeros de sulfóxido de clindamicina).

A estabilidade pode depender do tempo e da
10 temperatura. De preferência, pelo menos cerca de 90%, 93%, 95%, ou 97% de agente ativo não degradado é detectado na formulação do gel de suspensão após pelo menos cerca de 3, 4, 5, 6 meses a 5°C, 25°C ou 30°C. Por exemplo, os géis de suspensão espumantes podem reter pelo menos cerca de 80%,
15 85%, 90% de agente ativo não degradado por pelo menos 6 meses a 25°C. Os géis de suspensão espumantes podem reter pelo menos cerca de 90%, 95%, 96%, 97%, 98% de agente ativo não degradado por pelo menos 12 meses, ou pelo menos 24 meses a 5°C. A quantidade de agente ativo não
20 degradado pode ser medida em comparação ao gel recém preparado ou em comparação à quantidade de agente ativo degradado formada.

Em algumas concretizações, o primeiro e o segundo agentes ativos dentro do gel de suspensão espumante são
25 química e fisicamente estáveis por pelo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses a 5°C, 25°C ou 30°C. Em algumas

Alternativamente, a espuma pode ser aplicada como um máscara facial e lavada após o uso.

Terapia Combinada

Em outra concretização preferida, as
5 presentes composições preferidas podem ser usadas em
combinação com uma forma de dosagem farmacêutica
adicional para aperfeiçoar sua eficácia no tratamento de uma
doença ou distúrbio, particularmente a acne. Sob esse
aspecto, as presentes composições podem ser administradas
10 como parte de um regime adicionalmente incluindo qualquer
outro produto farmacêutico e/ou forma de dosagem
farmacêutica reconhecida na técnica como eficaz para o
tratamento de uma doença dermatológica. De forma similar,
um ingrediente farmacêuticamente ativo além dos
15 especificados no presente documento pode ser adicionado às
presentes composições preferidas para aperfeiçoar sua
eficácia no tratamento de uma doença ou problema
dermatológico. Logo, esse ingrediente farmacêuticamente
ativo adicional ou forma de dosagem farmacêutica adicional
20 podem ser aplicados a um paciente, seja direta ou
indiretamente, e simultânea ou seqüencialmente, com as
composições preferidas descritas no presente documento.

Em uma concretização sob esse aspecto, a
presente composição preferida e a forma de dosagem
25 farmacêutica adicional podem ser administradas a um
paciente ao mesmo tempo. Em uma concretização alternativa,

uma das presentes composições preferidas e a forma de dosagem farmacêutica adicional podem ser administradas uma de manhã e a outra ao anoitecer.

Métodos de Produção de um Gel de

5 Suspensão Espumante

O processo de produção para a presente base de gel de suspensão espumante envolve a preparação de várias fases que são posteriormente combinadas. Isso se deve, em grande parte, à natureza particulada do primeiro agente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água.

Em uma abordagem, um "concentrado de gel" é preparado pela combinação de água e de um agente espessante. Após isso, o primeiro agente ativo é misturado com um agente dispersante/umectante para formar uma dispersão homogênea enquanto ocorre a mistura. A mistura da dispersão contendo o primeiro agente ativo é continuada para impedir que o primeiro agente ativo se assente na base do recipiente de mistura e crie uma "torta" sólida.

Em seguida, o gel concentrado é misturado à dispersão contendo o primeiro agente ativo durante a agitação para produzir um gel fisicamente estável mantendo o primeiro agente ativo em suspensão. O tamanho das partículas do primeiro agente ativo (e outros agentes ativos) no gel pode ser reduzido através de um processo de moagem.

Quando o gel de suspensão destina-se à inclusão de um ou mais segundos agentes ativos, empreendem-se as seguintes etapas. Em um recipiente separado, um gel contendo um agente espessante e o segundo
5 agente ativo é preparado. Quando o segundo agente ativo é um antibiótico de lincomicina, assim como fosfato de clindamicina, nenhum ajuste de pH é necessário. Isto é, o pH da solução contendo fosfato de clindamicina está abaixo do pH 5,5, abaixo do pH 5,2 ou abaixo do pH 5, tal como o pH de 4 a
10 4,5 (por exemplo, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, ou 4,5).

Posteriormente, o gel contendo o primeiro agente ativo é combinado com um gel contendo o segundo agente ativo, resultando em uma base de gel de suspensão espumante contendo o primeiro e o segundo agentes ativos (e
15 outros agentes ativos).

A base de gel de suspensão espumante pode então ser adicionada aos recipientes individuais durante a operação de enchimento. As válvulas são encaixadas nas latas e fixadas no lugar correto. Em recipientes
20 pressurizados, uma quantidade medida de propelente pode ser injetada através da válvula para completar a formulação. Outros meios de enchimento das latas envolvem um enchimento de fase líquida única, no qual a composição é mantida aquecida para garantir a homogeneidade, seguida
25 pelo engastamento e pela injeção de propelente. Ainda outro meio envolve formular toda a composição, incluindo o

propelente, em massa, sob pressão, e então injetar a formulação em uma lata de aerossol engastada.

As composições formadas de acordo com este método estão, de preferência, em uma dosagem de aerossol adequada para aplicação tópica. Logo, o referido método de produção pode adicionalmente compreender a etapa adicional de carregar o recipiente com um propelente adequado para efetuar a distribuição de aerossol da composição a partir do recipiente.

10 A eficácia das presentes formulações farmacêuticas depende da obtenção da combinação adequada da formulação, do recipiente e do conjunto de válvula.

Recipiente

15 As composições farmacêuticas espumantes instantâneas são, de preferência, acondicionadas em um recipiente como um aerossol. As composições podem ser acondicionadas no recipiente usando um processo de preenchimento de etapa única ou de múltiplas etapas normalmente conhecido pelos versados na técnica.

20 O recipiente deve ser selecionado de forma a proporcionar uma vida útil prolongada à formulação do aerossol. Logo, o recipiente deve ser quimicamente inerte com respeito à composição contida no seu interior de modo a não interferir na estabilidade da formulação ou na integridade e operação
25 do recipiente. Posteriormente, o recipiente deve ser capaz de resistir à pressão exigida pelo produto, deve ser resistente à

corrosão, e deve ser resistente às mudanças físicas ou químicas do produto contido neste que pode, por exemplo, formar partículas obstruindo o orifício. Isso é particularmente importante, pois as presentes composições
5 contêm um surfactante e um ácido, dois componentes conhecidos por aumentar o potencial de corrosão.

A seleção de um recipiente adequado para o produto de aerossol se baseia em sua adaptabilidade aos métodos de produção, compatibilidade com os componentes
10 da formulação, capacidade de sustentar a pressão destinada ao produto, o interesse no design e no apelo estético por parte do fabricante, e o custo. Recipientes adequados podem ser feitos, por exemplo, de aço, alumínio, vidro, plástico, ou misturas destes. Os recipientes podem adicionalmente
15 empregar uma ou mais camadas protetoras tal como, por exemplo, nitrato de sódio, benzoato de sódio, m-nitrobenzoato de amônio, morfolina, 2-metil butinoíla, Expoxol 9-5, n-lauroilsarcosinato de sódio, fenólico, epóxi, ou revestimentos vinílicos, para aprimorar a compatibilidade
20 da formulação ou o manuseio seguro. Quaisquer outros recipientes de aerossol e camadas protetoras são adicionalmente considerados como úteis nesse aspecto.

O recipiente pode também compreender dois ou mais compartimentos que permitem que a composição
25 final seja decomposta em porções separadas que são

fisicamente separadas até que sejam depositadas do recipiente através do conjunto de válvula.

Os métodos conhecidos para o preenchimento de recipientes de aerossol com composições espumantes incluem processos como o preenchimento a frio, abaixo do copo, e preenchimento por pressão (através da válvula). Tais métodos de enchimento de um recipiente de aerossol são bem conhecidos pelos versados na técnica e podem ser encontrados em *The Aerossol Handbook* (Wayne E. Dorland, Caldwell, NJ) e *The Handbook of Aerossol Technology*, (R.E. Krieger, Malabar, FL), cujo conteúdo de ambos é incorporado por referência em sua totalidade.

No método de enchimento a frio, tanto o produto concentrado como o propelente devem ser resfriados a temperaturas de -30° a -40°F . O produto concentrado resfriado é quantitativamente medido em um recipiente de aerossol igualmente frio, e então o gás frio e liquefeito é adicionado. Quando tiver sido adicionado propelente suficiente, o conjunto de válvula é colocado no recipiente.

No método de enchimento sob a tampa, é utilizado um cabeçote de enchimento que forma uma vedação estanque no ombro do recipiente. O cabeçote de enchimento retém a válvula sobre o recipiente enquanto o propelente sob pressão é adicionado através da abertura no recipiente.

No método de enchimento sob pressão, o produto concentrado é quantitativamente colocado no

recipiente, o conjunto de válvula é posicionado no recipiente, e o gás liquefeito, sob pressão, é medido através da haste da válvula no interior do recipiente. O enchimento sob pressão é usado pela maioria dos aerossóis farmacêuticos.

5 Conjunto de válvula

A função do conjunto de válvula é permitir a expulsão do conteúdo da lata na forma desejada, à velocidade desejada, e, no caso das válvulas medidas, na dosagem ou quantidade apropriada. Logo, o conjunto de válvula deve
10 contribuir para a forma do produto a ser emitido. Em particular, as válvulas de espuma de aerossol geralmente possuem um bico de distribuição de grande diâmetro para permitir a distribuição da espuma. Além do mais, o conjunto de válvula permite que a composição de aerossol seja
15 liberada do recipiente tanto por via de distribuição contínua quanto como uma dose medida.

Os materiais usados na fabricação do conjunto de válvula devem ser inertes com relação às formulações do aerossol que passam através do mesmo.
20 Dentre os materiais que podem ser usados na fabricação das várias partes da válvula estão o plástico, a borracha, o alumínio, o aço inoxidável, e misturas destes. O conjunto de válvula usual é composto das seguintes partes: atuador, haste, gaxeta, mola, copo de montagem, carcaça, e tubo de
25 imersão. Também podem ser empregadas válvulas que permitem a emissão do produto enquanto o recipiente está

ereto ou invertido. Todos os tipos de conjuntos de válvula conhecidos pelos versados na técnica, incluindo válvulas de borrifação, válvulas de gaxeta deslizantes, válvulas de gaxeta deletoras e válvulas de ação inclinada, são contempladas
5 como capazes de distribuir as presentes composições inventivas.

Os valores de medição são projetados para distribuir quantidades específicas de um produto cada vez que a válvula é acionada. As válvulas de medição são
10 geralmente empregadas quando a formulação é uma medicação potente ou, em outros casos, quando uma dosagem precisa é desejada. Nos sistemas de válvula medida, uma câmara auxiliar da válvula regula a quantidade de material descarregada em virtude de sua capacidade ou
15 dimensões.

O conjunto de válvula pode adicionalmente acomodar uma conexão para facilitar a distribuição das presentes composições farmacêuticas espumantes inventivas.

Dosagem

20 Os níveis de dosagem apropriados para qualquer um dos ingredientes ativos descritos aqui são bem conhecidas pelos versados na técnica e são selecionados de forma a maximizar o tratamento das condições microbiais e/ou fúngicas previamente descritas. Níveis de dosagem de cerca de 0,001
25 mg a cerca de 5.000 mg por quilograma de peso corporal dos componentes do ingrediente ativo são conhecidos por serem

úteis no tratamento das doenças, disfunções e condições consideradas na presente invenção. Tipicamente, essa quantidade efetiva do agente ativo geralmente compreenderá de cerca de 0,001 mg a cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal do paciente por dia. Além do mais, entende-se
5 que essa dosagem de ingredientes pode ser administrada em unidades simples ou múltiplas de dosagem para fornecer o efeito terapêutico desejado.

Se assim for desejado, outros agentes
10 terapêuticos podem ser empregados em combinação com os fornecidos nas composições descritas acima. A quantidade de ingredientes farmacêuticamente ativos que pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem simples irá variar dependendo do
15 hospedeiro tratado, da natureza da doença, distúrbio, ou condição, e da natureza dos ingredientes ativos.

As composições farmacêuticas preferidas podem ser administradas em doses únicas ou múltiplas diariamente. Em uma concretização preferida, as
20 composições farmacêuticas são administradas de uma a três vezes diariamente. Uma estratégia preferida é a de começar com uma dose pequena duas vezes por dia, aumentando gradualmente para doses maiores, caso necessário. A quantidade de ingredientes farmacêuticamente ativos que
25 pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo

do hospedeiro tratado, da natureza da doença, distúrbio, ou condição, e da natureza dos ingredientes ativos.

Entretanto, compreende-se que um nível de dose específico para qualquer paciente em particular irá variar dependendo de uma variedade de fatores, inclusive a atividade do agente farmacologicamente ativo específico; a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração; a taxa de excreção; possíveis combinações de fármacos; a gravidade da condição específica sendo tratada; e a forma de administração. Os versados na técnica irão apreciar a variabilidade de tais fatores, sendo capazes de definir níveis de dose específicos usando nada mais do que a experimentação rotineira.

As formulações farmacêuticas ideais serão determinadas pelos versados na técnica, baseando-se em considerações como a combinação particular dos agentes farmacologicamente ativos e a dosagem desejada. Ver, por exemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18^a ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), pp. 1435-1712, cuja revelação é incorporada no presente documento por referência. Tais formulações podem influenciar a condição física, a estabilidade, o índice de liberação e a taxa de depuração *in vivo* dos lipídios essenciais.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são fornecidos para ilustração, mas não para limitar a matéria reivindicada.

EXEMPLO 1**Exemplo de Gel de Suspensão Espumante Contendo Peróxido de Benzoíla e Clindamicina**

Esse exemplo demonstra a produção de uma concretização dos géis de suspensão espumantes, contendo peróxido de benzoíla e clindamicina.

Componentes

Nº do Item	Nome do Ingrediente	Grau	Nome Comercial	Fabricante/Vendedor	%p/p
Dispersão de Peróxido de Benzoíla					
1	Água Purificada	USP	Água Purificada	-	4,330
2	Poloxâmero 188	USP	Lutrol® F68	BASF	1,000
3	Ácido Cítrico Anidro	USP	Pó de ácido cítrico anidro EMPROVE®	Merck	0,150
4	Citrato de Sódio diidrato	USP	Citrato trissódico diidrato crist. EMPROVE®	Merck	0,350
5	Peróxido de Benzoíla Hidratado	USP	Luperox® A75FP / Peróxido de Benzoíla, 75% USP, Água Restante	Arkema (Atofina) Chemical / Sigma - Aldrich	6,670
Subtotal (Itens 1-5)					12,500
Goma Xantana a 2%					
6	Água Purificada	USP	Água Purificada	-	36,675
7	Edetato Dissódico	USP	Dissolvine* NA2-P	Akzo Nobel	0,075
8	Goma Xantana	USP	Xanturar 11K	CP Kelco	0,750
Subtotal (Itens 6- 8)					37,500

Clindamycin Phosphate Gel					
9	Água Purificada	USP	Água Purificada	-	48,475
10	Fosfato de Clindamicina	USP	Fosfato de Clindamicina, USP	Abbott Laboratories	1,250
11	Goma Xantana	USP	Xanturar 11K	CP Kelco	0,250
12	Edetato Dissódico	USP	Dissolvine®, NA2-P	Akzo Nobel	0,025
Subtotal (Items 9- 12)					50,000
Total					100,00

Concentrações finais dos componentes no gel base:

Ingredientes	Exemplo 1
Água Purificada	89,48%
Ácido Cítrico	0,12-0,20%
Citrato trissódico	0,30-0,38%
EDTA dissódico	0,10%
Poloxâmero 188	1,00%
Fosfato de clindamicina	1,25%
Peróxido de Benzoíla	6,67%
Goma xantana	1,00%
pH à temperatura ambiente	4,0-5,5

EXEMPLO 2**Exemplo de Bases de Gel de Suspensão****Espumante Contendo Peróxido de Benzoíla e Clindamicina**

Ingredientes	Exemplo 2A	Exemplo 2B	Exemplo 2C	Exemplo 2D
Água Purificada	89,48%	89,48%	89,48%	89,48%
Ácido Cítrico	0,12%	0,15%	0,18%	0,20%
Citrato trissódico	0,38%	0,35%	0,32%	0,30%
EDTA dissódico	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Poloxâmero 188	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Fosfato de clindamicina	1,25%	1,25%	1,25%	1,25%
Peróxido de Benzoíla	6,67%	6,67%	6,67%	6,67%
Goma xantana	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
pH à temperatura ambiente	4,5 – 5,5	4,5 – 5,5	4,0 – 5,0	4,0 – 5,0

EXEMPLO 3

5

Exemplo de Bases de Gel de Suspensão**Espumante Contendo Peróxido de Benzoíla e Clindamicina e****um Filtro Solar**

Ingredientes	Exemplo 3A	Exemplo 3B	Exemplo 3C
Água Purificada	85,48%	87,48%	84,48%
Ácido Cítrico	0,12-0,20%	0,12-0,20%	0,12-0,20%
Citrato trissódico	0,30-0,38%	0,30-0,38%	0,30-0,38%
EDTA dissódico	0,10%	0,10%	0,10%
Poloxâmero 188	1,00%	1,00%	1,00%
Fosfato de clindamicina	1,25%	1,25%	1,25%
Peróxido de Benzoíla	6,67%	6,67%	6,67%
Goma xantana	1,00%	1,00%	1,00%
TiO ₂ de Grau Protetor Solar (absorvedor de UV)	4,00	-	-
PEG-25 PABA (absorvedor de UV)	-	2,00	-
Tinosorb® M (absorvedor de UV)	-	-	5,00

pH à temperatura ambiente	4,0-5,5	4,0-5,5	4,0-5,5
---------------------------	---------	---------	---------

Os ingredientes absorvedores de UV nos Exemplos 3A, 3B e 3C são os últimos ingredientes adicionados ao gel de suspensão espumante. Os géis de suspensão espumantes contendo um ou mais filtros solares são combinados até que os absorvedores de UV estejam uniformemente por todo o gel.

EXEMPLO 4

Exemplo de Bases de Gel de Suspensão Espumante Contendo Peróxido de Benzoíla e Clindamicina e um Retinóide

Ingredientes	Exemplo 4A	Exemplo 4B	Exemplo 4C
Água Purificada	89,455%	89,38%	89,43 %
Ácido Cítrico	0,12-0,20%	0,12-0,20%	0,12-0,20%
Citrato trissódico	0,30-0,38%	0,30-0,38%	0,30-0,38%
EDTA dissódico	0,10%	0,10%	0,10%
Poloxâmero 188	1,00%	1,00%	1,00%
Fosfato de clindamicina	1,25%	1,25%	1,25%
Peróxido de Benzoíla	6,67%	6,67%	6,67%
Goma xantana	1,00%	1,00%	1,00%
Tretinoína (Retinóide)	0,025	0,10	0,05
pH à temperatura ambiente	4,0 - 5,5	4,0-5,5	4,0 - 5,5

O retinóide nos Exemplos 4A, 4B e 4C é o último ingrediente adicionado ao gel de suspensão espumante. A concentração final do retinóide pode ser entre

cerca de 0,025% a cerca de 0,10% p/p. O gel de suspensão espumante adicionalmente contendo um ou mais retinóides como o terceiro agente ativo é combinado até que o retinóide esteja uniformemente disperso por todo o gel.

5

EXEMPLOS 5-9

Exemplo de Bases de Gel de Suspensão Espumante Contendo Peróxido de Benzoíla; Peróxido de Benzoíla e Sulfacetamida Sódica; Metronidazol e Sulfacetamida Sódica: e Agente Antimicrobiano Azol e

10 Ácido Salicílico

Exemplo Número:	5	6	7	8a	8b	9
	Peróxido de Benzoíla a 10% e Espuma	Peróxido de Benzoíla a 2,5%/ Espuma de Sulfacetamida Sódica a 10%	Enxofre a 5%/ Espuma de Sulfacetamida Sódica a 10%	Metronidazol a 0,75%/ Espuma de Sulfacetamida Sódica a 10%	Clotrimazol a 1%/Espuma de Sulfacetamida Sódica a 10%	Nitrato de Miconazol a 2% / Espuma de Ácido Salicílico a 2%
Ingrediente	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p
Água, purificada	84,17	62,4	82,4	86,65	85,40	93,4
EDTA dissódico	0,50	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Fosfato de Sódio Dibásico / Fosfato de Sódio monobásico	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0
Ácido Cítrico / Citrato de Potássio	0	0	0	0	0	0,5
Poloxâmero 188	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ácido Salicílico	0	0,	0	0	0	2,00
Enxofre	0	0	5,00	0	0	0

Nitrato de Miconazol	0	0	0	0	2,00	2,00
Metronidazol	0	0	0	0,75	0	0
Sulfacetamida Sódica	0	10,00	10,00	10,00	10,00	0
Peróxido de Benzoíla (10%) Encapsulado	0	25,00	0	0	0	0
Peróxido de Benzoíla (75%)	13,33	0	0	0	0	0
Goma Xantana	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Aerossol Base Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
pH @ 25°C	4 a 5	6,8 a 7,5	6,5 a 7,5	6,8 a 7,5	6,5 a 7,5	5 a 6,5
Detalhes de Preenchimento:	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p
Aerossol Base (Acima)	95,00	95,00	95,00	95,00	95,00	95,00
Propelente de Hidrocarboneto	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Entende-se que os exemplos e concretizações descritos no presente documento servem apenas para fins ilustrativos e que várias modificações ou alterações à luz deste serão sugeridas pelos versados na técnica e devem ser incluídas dentro do espírito e âmbito deste pedido e do escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes citados aqui são incorporados na íntegra por referência para todos os fins.

REIVINDICAÇÕES

1. – Gel de suspensão espumante aquoso para o tratamento de um problema dermatológico, caracterizado por compreender:

5 até 40% p/p de um primeiro agente ativo que é moderadamente solúvel a insolúvel em água, suspenso em uma fase aquosa;

até 40% de um segundo agente ativo; e

10 de cerca de 0,1% a cerca de 2% de um agente espessante;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

2. – Gel de suspensão espumante aquoso para o tratamento de um problema dermatológico, caracterizado por compreender:

15 de cerca de 1% a cerca 5% p/p de peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,025% a cerca de 2% de um retinóide; e

20 de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

3. – Gel de suspensão espumante aquoso para o tratamento de um problema dermatológico, caracterizado por compreender:

25

de cerca de 1% a cerca de 25% p/p de peróxido de benzoíla como o único agente ativo presente suspenso em uma fase aquosa; e

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

4. – Gel de suspensão espumante aquoso para o tratamento de um problema dermatológico, caracterizado por compreender:

de cerca de 4% a cerca de 8% p/p de peróxido de benzoíla como o único agente ativo presente suspenso em uma fase aquosa; e

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

5. – Gel de suspensão espumante aquoso, caracterizado por compreender:

de cerca de 1% a cerca de 8% p/p de um primeiro agente ativo compreendendo peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

de cerca de 0,025% a cerca de 4% de um segundo agente ativo compreendendo um retinóide em combinação com fosfato de clindamicina; e

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

5 6. – Gel de suspensão espumante aquoso, caracterizado por compreender:

de cerca de 4% a cerca de 8% p/p de um primeiro agente ativo compreendendo peróxido de benzoíla suspenso em uma fase aquosa;

10 de cerca de 0,5% a cerca de 4% de um segundo agente ativo compreendendo um retinóide em combinação com fosfato de clindamicina; e

de cerca de 0,5% a cerca de 2% de goma xantana;

15 em que o gel é aquoso e forma uma espuma homogênea.

7. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o gel de suspensão espumante aquoso está em um recipiente.

8. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o recipiente é um recipiente pressurizado.

25 9. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

o primeiro agente ativo é selecionado do grupo consistindo de peróxido de benzoíla, um retinóide, um agente antimicrobiano de azol, e suas misturas.

5 10. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo agente ativo é selecionado dentre grupo consistindo de um antibacteriano, um antifúngico, um antibiótico, um imunomodulador, um peptídeo, uma vitamina, um derivado de vitamina, um azol, um óxido e suas
10 misturas.

11. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que se o segundo agente ativo compreender um antibiótico, o segundo agente ativo deve compreender um agente ativo
15 adicional.

12. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo agente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo de um antibiótico à base de lincomicina, um
20 retinóide, sulfacetamido de sódio e suas misturas.

13. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo de peróxido de benzoíla, um retinóide, um agente
25 antimicrobiano de azol, suas misturas, e o segundo agente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo de um

antibacteriano, um antifúngico, um antibiótico, um imunomodulador, um peptídeo, uma vitamina, um derivado de vitamina, um azol, um óxido e suas misturas;

em que se o segundo agente ativo
5 compreender um antibiótico, o segundo agente ativo deve compreender um agente ativo adicional.

14. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é peróxido de benzoíla e o
10 segundo agente ativo é a tretinoína.

15. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é metronidazol e o segundo agente ativo é sulfacetamida de sódio.

16. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 5 ou 6, caracterizado por adicionalmente compreender um terceiro agente ativo.

17. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o gel compreende pelo menos cerca de 30% de água.

18. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o gel é isento de álcool.

19. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o gel é isento de óleo.

5 20. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por adicionalmente compreender um surfactante.

10 21. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por adicionalmente compreender um agente umectante.

15 22. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por adicionalmente compreender um filtro solar.

23. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o gel tem uma viscosidade menor que cerca de 20.000 centipoise (cP) a 25°C.

20 24. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o gel tem uma viscosidade de cerca de 5.000 centipoises (cP) a cerca de 15.000 a 25°C.

25 25. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente espessante é um hidrocolóide.

26. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o agente espessante é goma xantana ou um carbômero.

5 27. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a pressão no recipiente pressurizado é de cerca de 40 psi a cerca de 110 psi a 25°C.

10 28. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por adicionalmente compreender um agente de ajuste de pH.

15 29. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o pH da espuma é cerca de 4 a 9.

20 30. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5, ou 6, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo agentes ativos são química e fisicamente estáveis por cerca de 24 meses a cerca de 5°C.

25 31. – Gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5, ou 6, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo agentes ativos são química e fisicamente estáveis por cerca de 6 meses a cerca de 25°C.

32. – Uso de um gel de suspensão espumante aquoso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por ser para o tratamento de um problema dermatológico em um paciente.

5 33. – Uso, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o referido problema dermatológico é a acne.

10 34. – Uso, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o referido gel de suspensão espumante aquoso é administrado ou simultaneamente ou sequencialmente com uma forma de dosagem farmacêutica eficaz para o tratamento do referido problema dermatológico.

RESUMO

Patente de Invenção para "GEL DE
SUSPENSÃO ESPUMANTE".

5 A presente invenção oferece géis de suspensão
espumantes que espumam depois de serem liberados de um
recipiente. Os géis de suspensão espumante contêm pelo menos
um agente farmacologicamente ativo que é moderadamente solúvel a
insolúvel em água, um segundo agente farmacologicamente ativo e
opcionalmente um terceiro agente ativo.