

COMPOSICIÓN DE ESPUMA TÓPICA DE ROFLUMILAST

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional india núm. 202321073408, presentada el 27 de octubre de 2023; que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Además, la invención se refiere a un proceso de preparación de la composición y a su método de uso para el tratamiento de trastornos de la piel.

La presente invención se refiere particularmente a una composición de espuma tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

ANTECEDENTES

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) son una clase de medicamentos que desempeñan un papel importante en el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios de la piel, en particular la psoriasis. La psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria y crónica de la piel que se caracteriza por la rápida renovación de las células de la piel, lo que provoca la aparición de placas, enrojecimiento y descamación. Se ha demostrado que los inhibidores de la PDE4 son eficaces en el tratamiento de la psoriasis y otros trastornos de la piel. Los inhibidores de la PDE4, al modular las respuestas inflamatorias y la actividad del sistema inmunitario, desempeñan un papel valioso en el tratamiento de la psoriasis y otros trastornos inflamatorios de la piel. Estos medicamentos ofrecen una opción de tratamiento adicional para las personas afectadas por estas afecciones y pueden aliviar los síntomas asociados con la inflamación crónica de la piel. Sin embargo, como cualquier medicamento, su uso debe ser supervisado cuidadosamente por profesionales de la salud.

El roflumilast es un inhibidor de la PDE4 y está aprobado como crema tópica y como espuma tópica para el tratamiento de la psoriasis en placas y la dermatitis seborreica (ZORVYE®; roflumilast a 0,3 % p/p). La composición de la espuma tópica de ZORVYE contiene roflumilast a una concentración de 0,3 % p/p, y excipientes como hexilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol y emulsionante de fosfato.

La composición de la espuma tópica de ZORVYE se divulga en la solicitud de patente de EE. UU. núm. 2023/0201177, en donde la formulación comprende excipientes como alcohol

cetearílico, fosfato dicetílico, fosfato de cetearéth-10 en una emulsión de aceite en agua y una mezcla de propelente de propano/isobutano/butano.

El desarrollo de una composición de espuma tópica presenta dificultades debido a la complejidad de la formulación, como precipitaciones, formación de cristales, densidad de espuma adecuada, estabilidad de la espuma, calidad de la espuma, uniformidad del contenido, variabilidad entre envases, variabilidad dentro del envase, compatibilidad de los ingredientes inactivos con la sustancia activa y similares.

Todavía es necesario desarrollar una composición de espuma estable de roflumilast. Los inventores de la presente invención han desarrollado una composición de espuma estable de roflumilast con una base de espuma y un propelente que proporciona una composición estable y uniforme con buenas características de calidad de espuma. En especial, la formulación de espuma de la presente invención no contiene ningún emulsionante de fosfato ni disolvente como hexilenglicol y éter monoetílico de dietilenglicol.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición espumable tópica y/o espuma tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención se refiere a una composición de espuma tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y que además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición comprende al menos aproximadamente 50 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; ii) una composición base de espuma que comprende a) un potenciador de la penetración, b) un componente acuoso, c) uno o más componentes oleosos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición comprende al menos aproximadamente 50 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición comprende entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 100 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

5 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos y un componente acuoso.

10 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes.

15 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso está presente en más de aproximadamente 50 % en peso de la composición total.

20 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso está presente en un nivel de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 % en peso de la composición total.

25 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y
30 opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso comprende al menos aproximadamente 50 % de agua en peso de la composición total.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso comprende de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 % de agua en peso de la composición total.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde al menos aproximadamente 50 % del roflumilast total o una sal farmacéuticamente aceptable de este se dispersa en el componente acuoso.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde al menos aproximadamente 70 % del roflumilast total o una sal farmacéuticamente aceptable de este se dispersa en el componente acuoso.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde al menos aproximadamente 90 % del roflumilast total o una sal farmacéuticamente aceptable de este se dispersa en el componente acuoso.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, un componente acuoso y

opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde al menos aproximadamente 99 % del roflumilast total o una sal farmacéuticamente aceptable de este se dispersa en el componente acuoso.

En una modalidad, la composición tópica de la presente invención comprende uno o más disolventes. El sistema de disolventes de acuerdo con la presente invención comprende al menos un disolvente y al menos un codisolvente. La presente invención se refiere en particular a un sistema de disolventes adecuado para la preparación de una composición tópica de roflumilast. El sistema de disolventes comprende un disolvente y un codisolvente en una relación de peso de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En algunas modalidades, el disolvente y el codisolvente son de naturaleza hidrofílica.

En algunas modalidades, el disolvente y el codisolvente son de naturaleza lipofílica.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast; ii) un sistema de disolventes que comprende: disolvente y codisolvente; y iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la relación de peso entre disolvente y codisolvente es de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast; ii) un sistema de disolventes que comprende: polietilenglicol en un nivel de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 50 % p/p y propilenglicol en un nivel de aproximadamente 0,05 % p/p a aproximadamente 10 % p/p; y iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la relación de peso entre disolvente y codisolvente es de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En una modalidad, la composición de espuma tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast; ii) un sistema de disolventes que comprende: disolvente y codisolvente; iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y un propelente; en donde la relación de peso entre disolvente y codisolvente es de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención presenta estabilidad física y/o química a temperatura ambiente durante al menos 7 días.

En otra modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende al menos un excipiente seleccionado entre agente emulsionante, agente de estabilización, agente modificador del pH, disolvente, codisolvente, potenciador de la

penetración, agente gelificante, agente espesante, conservante y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno de la piel en un sujeto, dicho método comprende la administración tópica de una composición espumable que contiene de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde el método implica la administración de la composición tópica una o dos veces al día, y la composición comprende además un disolvente y un codisolvente en una relación de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En algunas modalidades, el trastorno de la piel es cualquier trastorno de la piel que pueda tratarse con uno o más inhibidores de la fosfodiesterasa 4, también conocidos como inhibidores de la PDE4. El trastorno de la piel se selecciona entre psoriasis, acné, rosácea, eccema, dermatitis atópica, dermatitis seborreica y similares.

En una modalidad específica, el trastorno de la piel es psoriasis.

En una modalidad específica, el trastorno de la piel es psoriasis en placas.

En una modalidad específica, el trastorno de la piel es dermatitis atópica.

En una modalidad específica, el trastorno de la piel es dermatitis seborreica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se divulgan descripciones detalladas de aspectos específicos de la presente invención de una composición tópica en forma de crema, ungüento, gel, loción, emulgel, emulsión, espuma en aerosol, solución, spray, suspensión, hisopo, esponja, polvo o pasta. Se entenderá que las modalidades divulgadas son meramente ejemplos de la forma en que se pueden implementar determinados aspectos de la solicitud y no representan una lista exhaustiva de todas las formas en que se puede implementar la solicitud.

Definiciones:

Las expresiones “activo/a” y “agente activo”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un agente con actividad terapéutica utilizado en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno. Por ejemplo, un agente activo puede ser el roflumilast o sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término “sujeto”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto humano o a un animal, incluidos los mamíferos (como monos, cobayos, mascotas domésticas,

por ejemplo, gatos y perros).

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente”, cuando se utiliza para referirse al % en peso de una composición u otras cantidades numéricas, significa más o menos hasta 20 % (o, alternativamente, hasta 10 % o 5 %) del valor indicado.

5 La expresión “componente acuoso”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una parte acuosa de la composición de la emulsión bifásica que comprende agua y/o uno o más excipientes de naturaleza hidrofílica, y el componente acuoso puede ser una fase continua o una fase discontinua. Por ejemplo, la fase acuosa comprende agua en una cantidad de más de 50 % p/p con base en el peso total de la composición y, en particular, en una cantidad superior de más de 60 % p/p con base en el peso total de la composición.

La expresión “sistema de disolventes”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables que pueden solubilizar completamente el roflumilast a temperatura ambiente. En algunas modalidades, el sistema de disolventes comprende más de un disolvente seleccionado entre acetona, etanol, alcohol butílico, acetato de etilo, alcohol isopropílico, isoestearato de isopropilo, glicerol, polietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, alcohol bencílico, dimetil isosorbida, alcohol oleílico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, monolaurato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, macrogol-8 glicérido de caprilcaproilo, octildodecanol, sebacato dietílico, adipato diisopropílico, fenoxietanol, lauroglicol, alcohol bencílico, éter estearílico de PPG 11, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol inferior C1-C5 (lineal o ramificado), sulfato de cetoestearilo sódico.

En algunas modalidades, el sistema de disolventes comprende un codisolvente. El término “codisolvente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia química que proporciona una mayor solubilidad al principio activo junto con el disolvente. Los codisolventes pueden aumentar significativamente la solubilidad de un soluto en un disolvente, lo que permite la disolución de sustancias que podrían ser poco solubles o insolubles en el disolvente puro. Además, se elige uno o más codisolventes que sean compatibles con el principio activo y el disolvente.

El término “emulsionante”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia anfifílica y es una sustancia o un compuesto que se añade a una mezcla de sustancias inmiscibles, como aceite y agua, para facilitar la formación y estabilización de una emulsión.

Las emulsiones son sistemas coloidales en los que diminutas gotitas de un líquido (la fase dispersa) se dispersan dentro de otro líquido (la fase continua), y normalmente son inmiscibles o no se mezclan fácilmente por sí solas. Los agentes emulsionantes desempeñan un papel crucial para evitar la separación de estas fases inmiscibles y mantener la estabilidad de la emulsión. El término “emulsionante” puede utilizarse indistintamente con “agente emulsionante” y/o “tensioactivo”. El agente emulsionante que puede denominarse agente espumante. Si un emulsionante o tensioactivo actúa como agente espumante, tendrá un valor de HLB más alto. Por ejemplo, el lauril sulfato de sodio es un tensioactivo que tiene un HLB, es decir, ~40.

La expresión “excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s)” tal como se usa en el presente documento se refiere a uno o más excipientes seleccionados, de modo no taxativo, entre disolvente, agente emulsionante, agente coemulsionante, agente gelificante, polímero, agente espumante, adyuvantes de espuma, agente espesante, agente potenciador de la viscosidad, codisolvente, emoliente, agente de ajuste del pH, agente potenciador de la penetración, antioxidante, conservante, sustancia(s) miscible(s) en agua, sustancia(s) inmiscible(s) en agua y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

La expresión “trastorno de la piel”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier trastorno de la piel seleccionado, de modo no taxativo, entre acné vulgar, psoriasis, dermatitis atópica, moteado facial, hiperpigmentación, hipopigmentación, fotoenvejecimiento, pápulas, pústulas, lesión de acné noduloquístico (tanto inflamada como no inflamada), trastorno(s) de las glándulas sebáceas, trastorno(s) de los folículos pilosos, hirsutismo y alopecia androgénica y lentigo. En algunas modalidades, el trastorno de la piel es psoriasis en placas.

El término “roflumilast”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a "N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida", y el término “roflumilast” abarca el metabolito activo del roflumilast, como el N-óxido de roflumilast (conocido químicamente como "N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida") y/o roflumilast y sus sales farmacéuticamente aceptables. El término “roflumilast” debe interpretarse en sentido amplio, y abarcar cualquier sal de roflumilast, sustancia relacionada con el roflumilast con actividad fisiológica y/o metabolitos activos.

El término “solubilizado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a que el roflumilast se encuentra en un estado completamente solubilizado en la composición.

La expresión “no solubilizado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a que el roflumilast se encuentra en estado completamente suspendido en la composición, y a la forma suspendida del roflumilast en forma cristalina. La forma no solubilizada del roflumilast se refiere al estado cristalino del roflumilast dentro de una composición farmacéutica durante su vida útil. En su forma no solubilizada, existe como partículas cristalinas sólidas dentro de la composición, en lugar de estar completamente disuelta o solubilizada en el líquido o la matriz de la formulación.

La expresión “considerablemente en estado no solubilizado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que contiene más del 70 % de la cantidad total de partículas de roflumilast en estado no solubilizado, es decir, en suspensión. La cantidad considerablemente no solubilizada puede definirse como 7:3, es decir, el 70 % de la cantidad total de roflumilast está en estado suspendido, y el resto de la cantidad de roflumilast puede estar en estado solubilizado.

La “relación de peso” o “relación de peso porcentual” entre la fracción no solubilizada y la fracción solubilizada de la cantidad total de roflumilast comienza con una fracción del 50 % no solubilizada y una fracción del 50% solubilizada, una fracción del 60 % no solubilizada y una fracción del 40 % solubilizada, una fracción del 70 % no solubilizada y una fracción del 30 % solubilizada, una fracción del 80 % no solubilizada y una fracción del 20 % solubilizada, una fracción del 90 % no solubilizada y una fracción del 10 % solubilizada, una fracción del 95 % no solubilizada y una fracción del 5 % solubilizada, una fracción del 100 % no solubilizada y una fracción del 0 % solubilizada. Esta relación se puede expresar de la siguiente manera: 1:1, 3:2, 2:1, 3:1, 4:1, 9:1, 1:0.

Por ejemplo, la fracción no solubilizada con respecto a la fracción solubilizada en la composición espumable que contiene 3 mg de roflumilast en cada 1000 mg de composición se puede expresar de la siguiente manera: 1:1 a 100:0. La relación de 1:1 a 100:0 abarca una relación de fracción no solubilizada con respecto a fracción solubilizada de un 50 % de fracción no solubilizada con respecto a un 50 % de fracción solubilizada y de un 100 % de fracción no solubilizada con respecto a un 0 % de fracción solubilizada. La relación de fracciones no solubilizadas con respecto a solubilizadas, en el intervalo de 1:1 (50 %: 50 %) hasta 100:0 (100 %: 0 %), que se seleccionan individualmente entre aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1,

aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 y aproximadamente 10:1, aproximadamente 11:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 14:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 35:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 95:1, aproximadamente 100:1, marcando una fracción no solubilizada cercana a aproximadamente el 99 % o más. La relación de peso porcentual puede ser, además, una relación como aproximadamente 120:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 300:1, aproximadamente 400:1, aproximadamente 500:1, aproximadamente 750:1, aproximadamente 900:1. La relación de no solubilización con respecto a solubilización es 100:0, donde la fracción no solubilizada es el 100 % y la solubilizada está completamente ausente. Las distintas relaciones en las que las partículas de roflumilast están presentes en estado no solubilizado. Debe entenderse que las partículas de roflumilast se encuentran considerablemente en estado no solubilizado.

Las partículas de roflumilast están presentes en la composición parcialmente solubilizadas o totalmente no solubilizadas. Las partículas de roflumilast no solubilizadas tienen una forma irregular.

El término “espumable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición administrable por vía tópica que no tiene forma de espuma, y estas composiciones pueden administrarse a un sujeto como un producto tópico regular, como una crema. En particular, la composición espumable se usa en el presente documento para referirse a una composición tópica, un ungüento y similares que se dispensan sin propelente; sin embargo, si se les añade un propelente y se dispensan utilizando un actuador adecuado, estas composiciones espumables formarán una espuma.

El término “espuma”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que tiene la forma de una espuma y/o composición espumable que se dispensa con un propelente adecuado. La composición tópica de acuerdo con la presente invención puede ser una composición espumable, una composición de crema espumable (es decir, una emulsión de aceite en agua) y/o una composición de espuma en aerosol que se dispensa con propelente.

La “base de espuma”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una

composición portadora en la que el principio activo está solubilizado, dispersado o suspendido. La composición de la base de espuma tiende a formar espuma cuando se expulsa utilizando un propelente. La composición de la base de espuma puede denominarse alternativamente composición portadora o portador espumable. La composición de la base de la espuma
5 comprende al menos dos componentes, tales como un componente acuoso y un componente oleoso. La composición de la base de espuma comprende adicionalmente un excipiente que tiende a formar volumen en la composición, como un agente gelificante.

El término “disolvente” o “codisolvente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un excipiente inactivo que puede solubilizar el roflumilast y/o puede ayudar a la
10 permeación del roflumilast en las capas de la piel. En la descripción de la presente invención, el disolvente, codisolvente, potenciador de la permeación o potenciador de la penetración pueden utilizarse indistintamente.

Composición espumable tópica/de espuma:

La presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende
15 roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En particular, las composiciones tópicas de la presente invención son composiciones espumables.

La presente invención se refiere a una composición de espuma tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y que además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 La presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la composición comprende al menos aproximadamente 50 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la
25 composición comprende aproximadamente entre 50 % y 99 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la
30 composición comprende entre aproximadamente 99 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición espumable

tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la composición comprende aproximadamente 99,9 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

5 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la composición comprende 100 % de la cantidad total de roflumilast en forma no solubilizada.

10 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos y un componente acuoso.

15 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes.

20 En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso comprende no más de aproximadamente 50 % en peso de la composición total.

25 En algunas modalidades, el componente acuoso comprende agua en un nivel de más de aproximadamente 55 % en peso de la composición total y uno o más excipientes hidrofílicos. En alguna modalidad, el agua está presente en el componente acuoso en más del 50 % en peso de la composición total, 55 % en peso de la composición total, 60 % en peso de la composición total, 65 % en peso de la composición total, 70 % en peso de la composición total, 75 % en peso de la composición total, 80 % en peso de la composición total, 85 % en peso de la composición total, 90 % en peso de la composición total.

30 En una modalidad específica, la concentración de agua en la composición final se selecciona entre aproximadamente 51,35 % en peso de la composición total o aproximadamente 52 % en peso de la composición total o aproximadamente 54,6 % en peso

de la composición total o aproximadamente 55 % en peso de la composición total o aproximadamente 62 % en peso de la composición total o aproximadamente 70 % en peso de la composición total o aproximadamente 74,5 % en peso de la composición total o aproximadamente 75 % en peso de la composición total o aproximadamente 85 % en peso de la composición total o aproximadamente 85,5 % en peso de la composición total o aproximadamente 90 % en peso de la composición total.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso está presente en un nivel de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,5 % en peso de la composición total.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso comprende al menos aproximadamente 50 % de agua.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde el componente acuoso comprende de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,5 % de agua.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde al menos aproximadamente 50 % de la cantidad total de roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se encuentra en

forma no solubilizada en el componente acuoso.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde al menos aproximadamente 70 % de la cantidad total de roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se encuentra en forma no solubilizada en el componente acuoso.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde al menos aproximadamente 90 % de la cantidad total de roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se encuentra en forma no solubilizada en el componente acuoso.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende uno o más disolventes. El sistema de disolventes de acuerdo con la presente invención comprende al menos un disolvente y al menos un codisolvente. La presente invención se refiere en particular a un sistema de disolventes adecuado para la preparación de una composición tópica de roflumilast. El sistema de disolventes comprende un disolvente y un codisolvente en una relación de peso de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En una modalidad, el disolvente y los codisolventes se denominan indistintamente potenciador de la permeación o potenciador de la penetración. Los potenciadores de la penetración o permeación son de naturaleza lipofílica.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast; ii) un sistema de disolventes que comprende: disolvente y codisolvente; y iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la relación de peso entre disolvente y codisolvente es de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast; ii) un sistema de disolventes que comprende: polietilenglicol en un nivel de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 50 % p/p y propilenglicol en un nivel de

aproximadamente 0,05 % p/p a aproximadamente 10 % p/p; y iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la relación de peso entre disolvente y codisolvente es de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

5 En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención se dispensa en una bomba. La composición espumable tópica se expulsa de la válvula del aerosol en forma de espuma.

10 En algunas formulaciones farmacéuticas, especialmente en suspensiones o emulsiones, los ingredientes farmacéuticos activos como el roflumilast pueden existir como partículas cristalinas que no se disuelven completamente. Estas partículas pueden permanecer en estado suspendido o dispersado dentro de la composición. Esta forma cristalina puede afectar la estabilidad, la velocidad de liberación y la biodisponibilidad del fármaco, lo cual es una consideración importante en el desarrollo y la formulación de productos farmacéuticos.

15 Comprender la forma no solubilizada de un fármaco como el roflumilast es fundamental para garantizar que el fármaco mantenga sus propiedades y eficacia deseadas durante toda su vida útil. La composición de la presente invención está formulada de tal manera que las partículas cristalinas de roflumilast quedan suspendidas en la composición sin causar inestabilidad física. En otras palabras, la estabilidad física en el presente documento significa que las partículas cristalinas de roflumilast pueden existir en la composición sin que cambie el tamaño de la partícula durante su vida útil, sin que se produzca aglomeración durante su vida
20 útil, sin que se produzca precipitación durante su vida útil, sin que cambie el color de la composición, sin que se produzca separación de fases durante su vida útil, etc.

25 El tamaño de partícula tal como se usa en el presente documento se expresa generalmente como el valor D90, que generalmente es el 90 % de las partículas o los cristales en la suspensión de menos de X micrómetros, el D90 es X micrómetros. En otras palabras, la gran mayoría de las partículas tienen un tamaño de menos de Y micrómetros.

En una o más modalidades, el D90 de las partículas se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 50 micrómetros.

30 En algunas modalidades, el tamaño de partícula D90 del roflumilast o sus sales farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 40 micrómetros.

En una modalidad preferida, el tamaño de partícula D90 del roflumilast o sus sales

farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 40 micrómetros.

En una modalidad preferida, el tamaño de partícula D90 del roflumilast o sus sales farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros.

En una modalidad preferida, el tamaño de partícula D90 del roflumilast o sus sales farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 3 micrómetros.

En una modalidad preferida, el tamaño de partícula D90 del roflumilast o sus sales farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 5 micrómetros.

En una modalidad preferida, el tamaño de partícula D90 del roflumilast o sus sales farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 7 micrómetros.

En una modalidad preferida, el tamaño de partícula D90 del roflumilast o sus sales farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 9 micrómetros. El tamaño de partícula D90 del roflumilast puede seleccionarse entre aproximadamente 1,0 micrómetros, aproximadamente 1,5 micrómetros, aproximadamente 2,0 micrómetros, aproximadamente 2,5 micrómetros, aproximadamente 3,0 micrómetros, aproximadamente 3,5 micrómetros, aproximadamente 4,0 micrómetros, aproximadamente 4,5 micrómetros, aproximadamente 5,0 micrómetros, aproximadamente 5,5 micrómetros, aproximadamente 6,0 micrómetros, aproximadamente 6,5 micrómetros, aproximadamente 7,0 micrómetros, aproximadamente 7,5 micrómetros, aproximadamente 8,0 micrómetros, aproximadamente 8,5 micrómetros, aproximadamente 9,0 micrómetros, aproximadamente 9,5 micrómetros, aproximadamente 10,0 micrómetros.

En algunas modalidades, la morfología de la partícula de roflumilast suspendida en la composición se puede medir utilizando microscopios ópticos o microscopios electrónicos de barrido mediante métodos bien conocidos. Las partículas de roflumilast tienen forma irregular. Las partículas de roflumilast tienen una longitud promedio de aproximadamente 1 a 60 micrómetros y un diámetro promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 micrómetros. Las partículas de roflumilast en la composición tienen una superficie de aproximadamente $1\ \mu\text{m}^2$ a aproximadamente $7000\ \mu\text{m}^2$. La superficie promedio de las partículas de roflumilast es de aproximadamente $10\ \mu\text{m}^2$ a $5000\ \mu\text{m}^2$ o de aproximadamente $20\ \mu\text{m}^2$ a aproximadamente $500\ \mu\text{m}^2$.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 3 % p/p; y ii) una base espumable; en donde la base espumable es un sistema bifásico que comprende uno o más componentes oleosos, componentes acuosos y opcionalmente uno o más agentes gelificantes; en donde la superficie promedio de partículas de roflumilast es de aproximadamente 20 μm^2 a 500 μm^2 .

En una modalidad preferida, la composición espumable tópica comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y ii) una base de espuma; en donde la composición comprende: a) uno o más componentes de aceite en un nivel de menos de aproximadamente 20 % p/p; b) al menos un agente emulsionante en un nivel de menos de aproximadamente 10 % p/p; c) un componente acuoso en un nivel de al menos aproximadamente 40 % p/p; y d) opcionalmente comprende un disolvente y/o un codisolvente presente hasta un 15 % p/p; en donde la composición espumable está libre de hexilenglicol y éter monoetílico de dietilenglicol y la superficie promedio de partículas de roflumilast en el intervalo de aproximadamente 20 μm^2 a aproximadamente 500 μm^2 y el tamaño de partícula D90 de la partícula de roflumilast es de menos de aproximadamente 20 μm^2 .

En una modalidad preferida, la superficie promedio de las partículas de roflumilast se selecciona entre aproximadamente 20 μm^2 , aproximadamente 30 μm^2 , aproximadamente 40 μm^2 , aproximadamente 50 μm^2 , aproximadamente 60 μm^2 , aproximadamente 70 μm^2 , aproximadamente 80 μm^2 , aproximadamente 90 μm^2 , aproximadamente 100 μm^2 , aproximadamente 110 μm^2 , aproximadamente 120 μm^2 , aproximadamente 130 μm^2 , aproximadamente 140 μm^2 , aproximadamente 150 μm^2 , aproximadamente 160 μm^2 , aproximadamente 170 μm^2 , aproximadamente 180 μm^2 , aproximadamente 190 μm^2 , aproximadamente 200 μm^2 , aproximadamente 210 μm^2 , aproximadamente 220 μm^2 , aproximadamente 230 μm^2 , aproximadamente 240 μm^2 , aproximadamente 250 μm^2 , aproximadamente 260 μm^2 , aproximadamente 270 μm^2 , aproximadamente 280 μm^2 , aproximadamente 290 μm^2 , aproximadamente 300 μm^2 , aproximadamente 310 μm^2 , aproximadamente 320 μm^2 , aproximadamente 330 μm^2 , aproximadamente 340 μm^2 , aproximadamente 350 μm^2 , aproximadamente 360 μm^2 , aproximadamente 370 μm^2 , aproximadamente 380 μm^2 , aproximadamente 390 μm^2 , aproximadamente 400 μm^2 , aproximadamente 410 μm^2 , aproximadamente 420 μm^2 , aproximadamente 430 μm^2 ,

aproximadamente 440 μm^2 , aproximadamente 450 μm^2 , aproximadamente 460 μm^2 , aproximadamente 470 μm^2 , aproximadamente 480 μm^2 , aproximadamente 490 μm^2 , aproximadamente 500 μm^2 .

El término “HLB”, tal como se usa en el presente documento, se refiere al equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB). Estos valores habitualmente son superiores a 10 y pueden llegar hasta 20 o incluso más. Los agentes emulsionantes con valores de HLB más altos son más hidrofílicos, lo que significa que tienen una mayor afinidad por el agua. Los agentes emulsionantes lipofílicos suelen tener valores bajos de HLB (equilibrio hidrofílico-lipofílico). Estos valores suelen ser inferiores a 10 y, a menudo, más cercanos a 1 o 2. Los agentes emulsionantes con valores de HLB bajos tienen una mayor afinidad por los aceites y los lípidos.

La presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y que además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende uno o más disolventes.

En otra modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende al menos un disolvente y al menos un codisolvente.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención tiene estabilidad física y/o química a temperatura ambiente durante al menos 7 días, al menos 30 días, al menos 3 meses, al menos 6 meses o al menos 12 meses.

En otra modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende al menos un excipiente seleccionado entre agente emulsionante, agente de estabilización, agente modificador del pH, disolvente, codisolvente, potenciador de la penetración, agente gelificante, agente espesante, conservante y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y ii) una composición de emulsión; en donde la composición de emulsión comprende al menos una fase acuosa, al menos una fase oleosa, al menos un agente emulsionante y al menos un disolvente.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, agua en aceite en agua o cualquier combinación de cualquiera de las anteriores.

5 En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede encontrarse en forma solubilizada, parcialmente solubilizada o insoluble.

En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se solubiliza al menos en 90 % de la concentración total de roflumilast.

En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se solubiliza al menos en 95 % de la concentración total de roflumilast.

10 En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se solubiliza por completo en la composición.

En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se solubiliza parcialmente en la composición.

15 En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se solubiliza en la composición desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 50 % de la concentración total de roflumilast.

20 En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se solubiliza en la composición desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 50 % de la concentración total de roflumilast y la concentración restante de roflumilast se encuentra en forma suspendida.

En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este se encuentra en forma completamente no solubilizada.

25 En algunas modalidades, el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede estar presente en fase acuosa o en fase oleosa o dispersarse tanto en fase acuosa como en fase oleosa.

30 En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; ii) un sistema de disolventes que comprende al menos un disolvente y un codisolvente; iii) una composición de emulsión que comprende a) una fase acuosa; b) una fase oleosa; y c) un agente emulsionante; en donde el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en forma solubilizada en la composición.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende un disolvente y un codisolvente en una relación de peso de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1. Preferiblemente, la relación de peso entre disolvente y codisolvente en la composición se selecciona entre 1:0,05, 1:0,06, 1:0,07, 1:0,08, 1:0,09, 1:0,1, 1:0,25, 1:0,5, 1:1, 1,5:0,5, 1,5:1, 2:0,5, 2:1, 2,5:0,5, 2,5:1, 3:0,5, 3:1, 3,5:0,5, 3,5:1, 4:0,5, 4:1, 4,5:0,5, 4,5:1, 5:0,5, 5:1.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; ii) un sistema de disolventes que comprende al menos un disolvente y un codisolvente; iii) una composición de emulsión que comprende a) una fase acuosa; b) una fase oleosa; y c) un agente emulsionante; en donde el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en forma parcialmente solubilizada en la composición y la composición tópica comprende un disolvente y un codisolvente en una relación de peso de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un sistema de disolventes. El sistema de disolventes es esencial para mantener el roflumilast en forma solubilizada o suspendido de manera adecuada sin que sufra ningún cambio durante su vida útil. La relación de peso entre el roflumilast y el sistema de disolventes es de 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:105, 1:110, 1:115, 1:120, 1:125, 1:130, 1:135, 1:140, 1:145, 1:150, 1:155, 1:160, 1:165, 1:170, 1:175, 1:180, 1:185, 1:190, 1:195, 1:200, 1:205, 1:210, 1:215, 1:220, 1:225, 1:230, 1:235, 1:240, 1:245, 1:250.

En algunas modalidades, el sistema de disolventes de la presente invención está considerablemente libre de hexilenglicol.

En algunas modalidades, el sistema de disolventes de la presente invención está libre de hexilenglicol.

En algunas modalidades, el sistema de disolventes de la presente invención está considerablemente libre de éter monoetílico de dietilenglicol.

En algunas modalidades, el sistema de disolventes de la presente invención está libre de éter monoetílico de dietilenglicol.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica comprende además uno o más excipientes que ayudan a la formación de espuma. El portador, es decir, la composición de base de espuma de la presente invención se prepara para que sea adecuada para

composiciones de espuma, así como para composiciones de crema. La composición portadora que contiene uno o más agentes emulsionantes, junto con uno o más adyuvantes de espuma, hace que la composición sea espumable.

5 La composición espumable puede administrarse por vía tópica sobre la piel del sujeto en forma de composición de espuma.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; ii) un sistema de disolventes que comprende al menos un disolvente y un codisolvente; iii) una composición de emulsión que comprende a) una fase acuosa; b) una fase oleosa; y c) un agente emulsionante; 10 en donde la composición comprende al menos aproximadamente 95 % del roflumilast total en forma solubilizada.

En una modalidad, la composición espumable tópica comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 2 % p/p; ii) un sistema de disolventes que comprende al menos dos agentes 15 seleccionados entre polietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetil isosorbida, alcohol oleílico, ácido oleico, monolaurato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, macrogol-8 glicérido de caprilcaproilo, octildodecanol, sebacato dietílico, adipato diisopropílico, fenoxietanol, lauroglicol, sebacato dietílico, caprato de caprilcaproilo, ácido isostérico, fenoxietanol, alcohol bencílico, carbonato de propileno, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico, éter 20 estearílico de PPG 11, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol inferior C1-C5 (lineal o ramificado), sulfato de cetoestearilo sódico; iii) una composición de emulsión que comprende a) una fase acuosa; b) una fase oleosa; y c) un agente emulsionante; en donde el roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en forma parcialmente solubilizada en la composición.

25 En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 2 % p/p; ii) un sistema de disolventes que comprende al menos dos agentes seleccionados entre polietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetil isosorbida, alcohol oleílico, ácido oleico, monolaurato de propilenglicol, 30 monocaprilato de propilenglicol, macrogol-8 glicérido de caprilcaproilo, octildodecanol, sebacato dietílico, adipato diisopropílico, fenoxietanol, lauroglicol, sebacato dietílico, caprato de

caprilcacroilo, ácido isostérico, fenoxietanol, alcohol bencílico, carbonato de propileno, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico, éter estearílico de PPG 11, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol inferior C1-C5 (lineal o ramificado), sulfato de cetosteárido sódico; iii) una composición de emulsión que comprende a) una fase acuosa; b) una fase oleosa; y c) un agente emulsionante; en donde la composición comprende al menos aproximadamente 99 % del roflumilast total en forma solubilizada.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición espumable tópica que comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 2 % p/p; ii) un sistema de disolventes que comprende polietilenglicol y al menos un codisolvente seleccionado dentro del grupo que comprende a) éter monoetílico de dietilenglicol, dimetil isosorbida, alcohol oleílico, ácido oleico, monolaurato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, macrogol-8 glicérido de caprilcacroilo, octildodecanol, adipato diisopropílico, fenoxietanol, lauroglicol, sebacato dietílico, caprato de caprilcacroilo, ácido isostérico, fenoxietanol, alcohol bencílico, carbonato de propileno, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico, éter estearílico de PPG 11, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol inferior C1-C5 (lineal o ramificado), sulfato de cetosteárido sódico; iii) una composición de emulsión que comprende a) una fase acuosa; b) una fase oleosa; y c) un agente emulsionante; en donde la composición comprende al menos aproximadamente 99 % del roflumilast total en forma solubilizada.

En una de las modalidades preferidas, el disolvente de acuerdo con la presente invención tiene una baja presión de vapor, es decir, una presión de vapor por debajo de 1 mmHg (aproximadamente 0,133 kPa).

En algunas modalidades, la composición espumable tópica que comprende un sistema de disolventes que incluye una combinación de disolvente hidrofílico y disolvente lipofílico.

En alguna modalidad, la composición tópica que comprende un sistema de disolventes en un nivel de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 99 % p/p.

En una modalidad específica, la composición espumable tópica de la presente invención es una espuma tópica.

En una modalidad específica, la composición espumable tópica de la presente invención es una emulsión de aceite en agua.

En una modalidad específica, la composición espumable tópica de la presente invención

proporciona una espuma dispersable al momento de la aplicación.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un nivel de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 2 % p/p; ii) un agente emulsionante; y iii) un sistema de disolventes; en donde la composición está considerablemente libre de emulsionante(s) de fosfato.

En algunas modalidades, el agente emulsionante comprende una combinación de agente emulsionante hidrofílico y lipofílico.

En algunas modalidades, el agente emulsionante comprende una combinación de agente emulsionante hidrofílico, agente emulsionante lipofílico y uno o más adyuvantes.

En algunas modalidades, el agente emulsionante de acuerdo con la presente invención no comprende emulsionantes de éster de fosfato. Estos emulsionantes de fosfato son menos preferibles debido al costo de desarrollo, la compatibilidad y otros factores, en comparación con otro(s) agente(s) emulsionante(s).

En algunas modalidades, el o los agentes emulsionantes se seleccionan con base en el RHLB en función de otros excipientes en la composición. Por ejemplo, el RHLB de la presente invención es de entre 5 y 20. El agente emulsionante es una combinación de un agente emulsionante hidrofílico y un agente emulsionante lipofílico.

El agente emulsionante se selecciona, de modo no taxativo, entre alquilarilsulfonato de sodio, Amerchol-CAB, laurilsulfato de amonio, ésteres de aceite de semilla de albaricoque PEG-6, Arlacel, cloruro de benzalconio, Cetareth-6, Cetareth-12, Cetareth-15, Cetareth-30, alcohol cetearílico/cetareth-20, etilhexanoato de cetearilo, ceteth-10, ceteth-2, ceteth-20, ceteth-23, coleth-24, sulfato de éter de cocamida, óxido de cocamina, cocobetaína, cocodietanolamida, cocomonoetanolamida, coco-caprilato/caprato, cocoanfodiacetato disódico, laureth sulfosuccinato disódico, lauril sulfoacetato disódico, lauril sulfosuccinato disódico, sulfosuccinato de oleamido monoetanolamina disódico, docusato sódico, laureth-2, laureth-23, laureth-4, dietanolamida láurica, lecitina, mehoxi PEG-16, metil gluceth-10, metil gluceth-20, sesquiestearato de metilglucosa, oleth-2, oleth-20, estearato de PEG 6-32, estearato de PEG-100, laurato de glicerilo de PEG-12, dioleato de metilglucosa de PEG-120, cocamina de PEG-15, diestearato de PEG-150, estearato de PEG-2, sesquiestearato de metilglucosa de PEG-20, éter metílico de PEG-22, estearato de propilenglicol de PEG-25, dilaurato de PEG-4, laurato de

PEG-4, copolímero de PEG-45/dodeciliglicol, oleato de PEG-5, estearato de PEG-50, aceite de ricino hidrogenado de PEG-54, isoestearato de PEG-6, aceite de ricino hidrogenado de PEG-60, éter metílico de PEG-7, lanolina de PEG-75, laurato de PEG-8, estearato de PEG-8, estearato de Pegoxol 7, cocoato de pentaeritritol, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 407, oleato de poliglicerilo-3, alcoholes de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éter cetoestearílico de polioxilo 20, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo 40, estearato de polioxilo 40, polioxilo 6 y polioxilo 32, estearato de polioxilo glicerilo, estearato de polioxilo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, oleato de PPG-26, PROMULGEN™ 12, diacetato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, xilenosulfonato de sodio, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, steareth-2, steareth-20, steareth-21, steareth-40, glicéridos de sebo y cera emulsionante.

En algunas modalidades, el agente emulsionante se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0 % p/p a aproximadamente 25 % p/p.

En algunas modalidades, el agente emulsionante se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 25 % p/p.

En algunas modalidades, el agente emulsionante se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 22 % p/p.

En algunas modalidades, el agente emulsionante se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 20 % p/p.

En algunas modalidades, el agente emulsionante es inferior al 10 % p/p en función del peso total de la composición.

La composición tópica de la presente invención contiene además uno o más excipientes seleccionados, de modo no taxativo, entre agente coemulsionante, agente gelificante, polímero, agente espesante, agente potenciador de la viscosidad, codisolvente, emoliente, agente de ajuste de pH, agente potenciador de la penetración, antioxidante, conservante, sustancia(s) miscible(s) en agua, sustancia(s) inmisible(s) en agua y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

La composición tópica de la presente invención comprende uno o más componentes oleosos.

En algunas modalidades, el componente oleoso presente en la composición espumable tópica se encuentra en un nivel de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 45 % p/p.

En algunas modalidades, el componente oleoso presente en la composición espumable tópica se encuentra en un nivel de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 40 % p/p.

5 En algunas modalidades, el componente oleoso presente en la composición espumable tópica se encuentra en un nivel de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 35 % p/p.

En algunas modalidades, el componente oleoso presente en la composición espumable tópica se encuentra en un nivel de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 30 % p/p.

10 En algunas modalidades, el componente oleoso se selecciona entre uno o más excipientes seleccionados entre aceite mineral, ácido graso, alcohol graso, ésteres de ácido(s) graso(s), ésteres/éteres de PEG de alcohol graso, aceite vegetal, hidrocarburos y cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el componente oleoso se selecciona entre uno o más excipientes seleccionados entre aceite mineral, aceite de hidrocarburo, un aceite de éster, un
 15 éster de un ácido dicarboxílico, un aceite de triglicérido, un aceite de origen vegetal, un aceite de origen animal, un aceite insaturado o poliinsaturado, un diglicérido, un éter alquílico de PPG, un aceite esencial, un aceite de silicona, una parafina líquida, una isoparafina, una polialfaolefina, una poliolefina, un poliisobutileno, un isoalcano sintético, isohexadecano, isododecano, benzoato de alquilo, octanoato de alquilo, benzoato de alquilo C12-C15,
 20 octanoato de alquilo C12-C15, behenato de araquidilo, propionato de araquidilo, laurato de bencilo, miristato de bencilo, palmitato de bencilo, dilinoleato dimérico de bis(octildodecil estearoilo), miristato de butilo, estearato de butilo, etilhexanoato de ceterarilo, isononanoato de ceterarilo, acetato cetílico, etilhexanoato cetílico, lactato cetílico, miristato cetílico, octanoato cetílico, palmitato cetílico, ricinoleato cetílico, oleato decílico, dietilhexanoato de dietilenglicol,
 25 dioctanoato de dietilenglicol, diisononanoato de dietilenglicol, diisononanoato de dietilenglicol, dietilhexanoato, adipato dietilhexílico, malato dietilhexílico, succinato dietilhexílico, adipato diisopropílico, dimerato diisopropílico, sebacato diisopropílico, dilinoleato dimérico de diisoestearilo, fumerato de diisoestearílico, malato dioctílico, sebacato dioctílico, dodeciloato, palmitato etilhexílico, derivados de ésteres de ácido lanólico, cocoato etilhexílico, etilhexanoato
 30 etilhexílico, hidroxiestarato etilhexílico, isononanoato etilhexílico, palmitato etilhexílico, pelargonato etilhexílico, estearato etilhexílico, estearato hexadecílico, laurato de hexilo, laurato

isoamílico, behenato isocetílico, lanolato isocetílico, palmitato isocetílico, estearato isocetílico, salicilato isocetílico, estearato isocetílico, estearoil estearato isocetílico, octanoato isocetearílico, ethilhexanoato isodecílico, isononanoato isodecílico, oleato isodecílico, isononanoato isononílico, oleato isodecílico, decanoato isohexílico, octanoato isononílico,

5 isoestearato isopropílico, lanolato isopropílico, laurato isopropílico, miristato isopropílico, palmitato isopropílico, estearato isopropílico, behenato isoestearílico, citrato isoestearílico, erucato isoestearílico, glicolato isoestearílico, isononanoato isoestearílico, isoestearato isoestearílico, lactato isoestearílico, linoleato isoestearílico, linolenato isoestearílico, malato isoestearílico, neopentanoato isoestearílico, palmitato isoestearílico, salicilato isoestearílico,

10 tartarato isoestearílico, isononanoato isotridecílico, isononanoato isotridecílico, lactato laurílico, lactato miristílico, miristato miristílico, neopentanoato miristílico, propionato miristílico, miristato octildodecílico, dicaprato de neopentilglicol, dodecanol octílico, estearato octílico, palmitato octílico, behenato octildodecílico, hidroxiestearato octildodecílico, miristato octildodecílico, estearoil estearato octildodecílico, erucato oleílico, lactato oleílico, oleato oleílico, miristato

15 propílico, éter acetato miristílico de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, aceite de soja maleado, caprato estearílico, heptanoato estearílico, propionato estearílico, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, oleato de glicerilo, etilhexanoato tridecílico, isononanoato tridecílico, citrato triisocetílico, ácido graso tal como ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, aceite de calófilo, aceite de

20 aguacate, aceite de pepita de albaricoque, aceite de cebada, aceite de semilla de borraja, aceite de caléndula, aceite de canela, aceite de canola, un ácido de ricino de triglicérido caprílico/cáprico, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de linaza, aceite de cacahuete, aceite de avellana, triacetato de glycereth, triheptanoato de glicerol, trioctanoato de glicerilo, triundecanoato de glicerilo,

25 aceite de semilla de cáñamo, aceite de jojoba, aceite de alfalfa, aceite del germen del maíz, aceite de médula ósea, aceite de mijo, dicaprilato/dicaprato de neopentilglicol, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de pasiflora, tetraestearato de pentaeritrito, aceite de amapola, ricinoleato de propilenglicol, aceite de colza, aceite de centeno, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soja, aceite de semilla de soja, aceite de almendras

30 dulces, aceite de girasol, aceite de sisimbrio, aceite de clavo de olor, aceite del árbol del té, aceite de nogal, glicéridos del germen del trigo, aceite del germen del trigo, éter butílico de PPG-

2, éter butílico de PPG-4, éter butílico de PPG-5, éter butílico de PPG-9, éter butílico de PPG-12, éter butílico de PPG-14, éter butílico de PPG-15, éter estearílico de PPG-15, éter butílico de PPG-16, éter butílico de PPG-17, éter butílico de PPG-18, éter butílico de PPG-20, éter butílico de PPG-22, éter butílico de PPG-24, éter butílico de PPG-26, éter butílico de PPG-30, éter butílico de PPG-33, éter butílico de PPG-40, éter butílico de PPG-52, éter butílico de PPG-53, éter cetílico de PPG-10, éter cetílico de PPG-28, éter cetílico de PPG-30, éter cetílico de PPG-50, éter isocetílico de PPG-30, éter laurílico de PPG-4, éter laurílico de PPG-7, éter metílico de PPG-2, éter metílico de PPG-3, éter miristílico de PPG-3, éter miristílico de PPG-4, éter oleílico de PPG-10, éter oleílico de PPG-20, éter oleílico de PPG-23, éter oleílico de PPG-30, éter oleílico de PPG-37, éter butílico de PPG-40, éter oleílico de PPG-50, éter estearílico de PPG-11, aceite de arenque, aceite de hígado de bacalao, aceite de salmón, ciclometicona, polisiloxano dimetílico, dimeticona, aceite de silicona modificado con epoxi, aceite de silicona modificado con ácidos grasos, aceite de silicona modificado con grupos fluoro, metilfenilpolisiloxano, feniltrimeticona, aceite de silicona modificado con grupos poliéter y mezclas de dos o más cualesquiera de estos.

El o los componentes oleosos se seleccionan, de modo no taxativo, entre alcohol graso, ácido graso, éster de ácido graso, sustancia(s) de silicona, aceite(s) vegetal(es) y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. El o los ésteres de ácidos grasos se seleccionan, de modo no taxativo, entre laurato de etilo, laurato isopropílico, miristato de etilo, miristato de n-propilo, miristato isopropílico, palmitato de etilo, palmitato isopropílico, palmitato de metilo, estearato de metilo, estearato de etilo, estearato isopropílico, estearato de butilo, estearato isobutílico, estearato de amilo, estearato isoamílico y sebacato dietílico. El alcohol graso se selecciona, de modo no taxativo, entre alcohol elaidílico, alcohol linoleílico, alcohol linolenílico, alcohol caproico, alcohol laurílico, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, alcohol behenílico, alcohol oleílico, ácido oleico, octildodecanol, 2-heptil-1-undecanol, 1,17-hepatadecanodiol y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende alcoholes grasos y/o emulsionante(s) como adyuvantes de la espuma.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende uno o más adyuvantes de espuma seleccionados entre alcohol graso, emulsionante(s) y un agente gelificante.

En algunas modalidades, el adyuvante de espuma puede seleccionarse entre uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que proporcionan soporte para la formación de espuma al ser expulsados del envase.

En algunas modalidades, el adyuvante de espuma puede seleccionarse entre uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que colaboren con la estabilización de la espuma. Por ejemplo, un agente gelificante podría ayudar a formar una espuma estable y de calidad. Por lo tanto, adyuvante de espuma debe interpretarse sin ninguna restricción.

En algunos aspectos, la composición espumable tópica de la presente invención comprende uno o más emolientes seleccionados, de modo no taxativo, entre aceites de origen natural como aceite de almendras, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete y similares, ácidos grasos como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico, ésteres de alcohol monohídrico de los ácidos grasos como laurato de etilo, laurato isopropílico, miristato de etilo, miristato de n-propilo, miristato isopropílico, palmitato de etilo, palmitato isopropílico, palmitato de metilo, estearato de metilo, estearato de etilo, estearato isopropílico, estearato de butilo, estearato isobutílico, estearato de amilo, estearato isoamílico, sebacato dietílico, triglicérido de cadena media, octildodecanol, siliconas como ciclometicona, dimeticona, aceite mineral, parafina, ceras y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. En otras palabras, la fase oleosa de la emulsión comprende una o más sustancias seleccionadas entre parafinas, vaselina, ceras, sustancia(s) de silicona, bases de ungüentos de hidrocarburos y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

El o los agentes gelificantes se seleccionan, de modo no taxativo, entre un éter de celulosa, como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxietilcarboximetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa y celulosas catiónicas, dextrina, carbómero (homopolímero de ácido acrílico reticulado con un pentaeritritol de éter alílico, un éter alílico de sacarosa o un éter alílico de propileno), como Carbopol® 934, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 980 y Carbopol® 981, copolímero de acrilamida / acriloidimetiltaurato sódico/isohexadecano/polisorbato 80 (disponible como Sepineo P 600 de SEPPIC Inc. de Fairfield, NJ), Pemulen, Klucel y octenilsuccinato de almidón de aluminio (AS OS) u otros polímeros derivados, polietilenglicol, con un peso molecular de 1000 o más (por ejemplo, PEG

1000, PEG 4000, PEG 6000 y PEG 10000), copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-polietilenglicol (disponible como SOLUPLUS®), poloxámero, octenilsuccinato de almidón de aluminio, goma de algarrobo, alginato de sodio, caseinato de sodio, albúmina de huevo, agar de gelatina, goma de carragenina, alginato de sodio, goma xantana, extracto de semilla de membrillo, goma tragacanto, goma guar, guars catiónicos, goma guar hidroxipropílica, almidón, polímeros que contienen aminas como el quitosano; polímeros ácidos obtenibles de fuentes naturales, como el ácido algínico y el ácido hialurónico o sus sales, como el alginato de sodio y el hialuronato de sodio; almidones modificados químicamente, polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de ácido polimetacrílico, polímeros de acetato de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno.

En algunos aspectos, el agente gelificante es el carbómero (homopolímero de ácido acrílico reticulado con un pentaeritritol de éter alílico, un éter alílico de sacarosa o un éter alílico de propileno), como Carbopol® 934, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 980 y Carbopol® 981, copolímero de acrilamida / acriloidimetiltaurato sódico/isohehexadecano/polisorbato 80 (disponible como Sepineo P 600 de SEPPIC Inc. de Fairfield, NJ), Pemulen, Klucel y octenilsuccinato de almidón de aluminio (AS OS).

En algunos aspectos, el agente gelificante es la goma xantana.

En algunos aspectos, el agente gelificante es un copolímero de acrilamida / acriloidimetiltaurato sódico/isohehexadecano/polisorbato 80.

De acuerdo con la presente invención, el agente gelificante desempeña un papel esencial en las composiciones de las formas de dosificación tópicas, particularmente en la composición de la presente invención, ya que la composición de la presente invención comprende una fracción no solubilizada mayor que la fracción solubilizada. El agente gelificante mejora la estabilidad física y evita cambios en el tamaño de las partículas durante su vida útil. En algunos aspectos, el agente gelificante se selecciona entre el copolímero de acrilamida / acriloidimetiltaurato sódico/isohehexadecano/polisorbato 80 (disponible como Sepineo P 600 de SEPPIC Inc. de Fairfield, NJ), goma xantana, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-polietilenglicol (disponible como SOLUPLUS®) y poloxámero.

En algunas modalidades, el agente gelificante se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 5 % p/p.

En algunas modalidades, el agente gelificante se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 2 % p/p. En algunas modalidades, el agente gelificante se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 1 % p/p.

- 5 Los agentes quelantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), disponible comercialmente como ácido libre y como diversas sales, por ejemplo, EDTA disódico, EDTA tetrasódico, EDTA dipotásico y EDTA disódico cálcico. Otros agentes quelantes adecuados incluyen el aminoácido natural L-cisteína, $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, y su derivado acetilado N-acetil-L-cisteína, $\text{HSCH}_2\text{-CH}(\text{NHCOCH}_3)\text{CO}_2\text{H}$,
 10 comúnmente conocido como NAC.

El o los humectantes e hidratantes adecuados se seleccionan, de modo no taxativo, entre urea, glicerina, polihidroxiácidos y lactato de amonio.

- Los agentes de amortiguación adecuados incluyen, de modo no taxativo, citrato/ácido cítrico, acetato/ácido acético, fosfato/ácido fosfórico, formiato/ácido fórmico, propionato/ácido
 15 propiónico, lactato/ácido láctico, carbonato/ácido carbónico, amonio/amoníaco, edentato/ácido edético y sus derivados, hidróxido de sodio, cloruro de sodio, sulfato de aluminio, acetato de calcio, cloruro de potasio, carbonato de potasio y mezclas de estos.

- Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, tocoferoles y tocotrienoles (por ejemplo, la
 20 vitamina E), carotenos, flavonoides (por ejemplo, quercetina) o mezclas, hidroquinona butílica terciaria, galato de propilo, alfa-tocoferol, metabisulfito de sodio, glutatión, la N-acetilcisteína, tioprolina, taurina, selenito de sodio, sales de ácido sulfuroso y ésteres orgánicos como bisulfitos, piro-sulfitos, metabisulfitos (como el metabisulfito de sodio) y sulfitos, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

- 25 En algunas modalidades, el portador espumable de la composición tópica comprende un sistema de disolventes, un agente emulsionante y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un propelente.

En algunas modalidades, la relación de peso entre las composiciones tópicas y el propelente es de 1:1 a 10:1, preferiblemente de 2:1 a 8:1.

- 30 En algunas modalidades, la relación de peso entre las composiciones tópicas y el propelente es de 1:0,03 a 1:0,25, preferiblemente de 1:0,05 a 1:0,17.

En algunas modalidades, el portador espumable de la composición tópica comprende un sistema de disolventes, un agente emulsionante y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un éter dimetílico como propelente, en donde el propelente solubiliza los cristales de roflumilast formados en la composición durante su vida útil.

5 En algunas modalidades, la relación de peso entre un componente disolvente y agua se selecciona entre 1:10 y 10:1.

Los propelentes adecuados incluyen hidrocarburos volátiles como butano, propano, isobuteno o mezclas de estos. En una o más modalidades se utiliza una mezcla de hidrocarburos AP-70. Los propelentes de hidrofluorocarbono (HFC) también son adecuados
10 como propelentes en el contexto divulgado en el presente documento. Los ejemplos de propelentes HFC incluyen el 1,1,1,2 tetrafluoroetano (Dymel 134) y el 1,1,1,2,3,3,3 heptafluoropropano (Dymel 227). El éter dimetílico también es útil. En una o más modalidades, también es posible el uso de gases comprimidos (por ejemplo, aire, dióxido de carbono, óxido nitroso y nitrógeno). Por otro lado, los propelentes clorofluorocarbonados ya no se consideran
15 adecuados para su uso en formulaciones cosméticas, farmacéuticas y de otro tipo debido, entre otras cosas, al daño ambiental potencial que pueden causar.

En una o más modalidades se contempla al menos un propelente o una combinación de al menos dos o más propelentes, seleccionados entre HFC, propelentes de hidrocarburos, éter dimetílico y gases comprimidos.

20 En una modalidad específica, el propelente para la composición espumable de la presente invención es éter dimetílico.

En algunas modalidades, la composición de espuma en aerosol de la presente invención comprende uno o más agentes emulsionantes. Por ejemplo, el agente emulsionante es un agente emulsionante no iónico con un HLB entre aproximadamente 9-16, lo que proporciona
25 una mejor calidad y estabilidad de la espuma que un agente emulsionante no iónico con un valor de HLB inferior a aproximadamente 9 o superior a aproximadamente 16.

En algunas modalidades, la composición de espuma en aerosol de la presente invención comprende uno o más agentes emulsionantes no iónicos con un HLB de 9 a 16; y uno o más agentes de estabilización de espuma y adyuvante de espuma.

30 En algunas modalidades, la composición de espuma tópica de la presente invención comprende i) un portador espumable que comprende uno o más agentes emulsionantes,

adyuvantes de espuma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y ii) un propelente.

En algunas modalidades, la composición de espuma tópica de la presente invención comprende i) un portador espumable que comprende uno o más agentes emulsionantes, adyuvantes de espuma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y ii) un propelente; en donde el propelente se selecciona entre propelentes de éter dimetílico, butano, propano, isobuteno, hidrofluorocarbono (HFC), gases comprimidos o mezclas de estos.

El dispensador de espuma tiene un arreglo de bomba que incluye una bomba de líquido, una bomba de aire y una pieza de accionamiento común para accionar simultáneamente la bomba de líquido y la bomba de aire) o usa un envase presurizado y un propelente.

En algunas modalidades, el propelente puede introducirse en la composición al momento del llenado, utilizando un envase presurizado, como un dispensador de aerosol estándar.

En algunas modalidades, la composición puede ser expulsada de su envase por medios mecánicos, como por ejemplo mediante la acción de una bomba o la presión ejercida sobre el envase.

En algunas modalidades, los envases presurizados adecuados para su uso en el presente documento incluyen envases de aluminio, hojalata y vidrio.

En algunas modalidades, el envase presurizado puede ser un envase de aluminio de una sola pieza; en donde el recipiente está recubierto con un material de recubrimiento seleccionado entre poliamida-imida (PAM), recubrimientos epoxi fenólicos, recubrimiento microflex, recubrimientos de poliéster modificado y recubrimientos acrílicos.

En una modalidad preferida, el recipiente presurizado está recubierto internamente con un recubrimiento de epoxi fenólico.

En algunas modalidades, la composición de espuma tópica de la presente invención comprende i) un portador espumable que comprende uno o más agentes emulsionantes, adyuvantes de espuma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y ii) un propelente; en donde el propelente se selecciona entre propelente(s) de hidrocarburos.

En algunas modalidades, la composición de espuma tópica de la presente invención comprende i) un portador espumable que comprende uno o más agentes emulsionantes, adyuvantes de espuma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y ii) un propelente; en donde el propelente es éter dimetílico.

En una modalidad, la composición de espuma de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y ii) un portador espumable.

En una modalidad, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ii) un portador de espuma y iii) un propelente.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ii) una base de espuma y iii) un propelente, en donde el roflumilast está presente en estado no solubilizado en la composición.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y ii) un portador espumable; y un propelente, caracterizado por que la relación de peso entre la composición tópica y el propelente es de aproximadamente 1:0,03 a aproximadamente 1:0,25 y el roflumilast está presente en estado no solubilizado de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % de la concentración total de roflumilast en la composición y en donde el roflumilast está presente en estado no solubilizado de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % de la concentración total de roflumilast en la composición.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ii) una base de espuma y iii) un propelente, caracterizado por que la relación de peso entre las composiciones tópicas y el propelente es de aproximadamente 1:0,03 a aproximadamente 1:0,25.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ii) una base de espuma y iii) un propelente, caracterizado por que la relación de peso entre las composiciones tópicas y el propelente es de aproximadamente 1:0,03 a aproximadamente 1:0,25.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ii) una base de espuma y iii) un propelente, caracterizado por que la relación de peso entre las composiciones tópicas y el propelente es de aproximadamente 15:0,5 a aproximadamente 5:1.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En una modalidad preferida, el pH

de la composición espumable tópica es de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

En algunas modalidades, la composición espumable tópica de la presente invención comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ii) una base de espuma y iii) un propelente, caracterizado por que la relación de peso entre las composiciones tópicas y el propelente es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición espumable tópica que comprende roflumilast.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición espumable tópica que comprende roflumilast; el proceso comprende los siguientes pasos: i) preparar la fase de roflumilast que comprende mezclar roflumilast con un sistema de disolventes; ii) preparación de la composición base; y iii) adición de la fase de roflumilast a la composición base; en donde la composición base puede seleccionarse entre base de emulsión, emulgel, base de gel o base espumable; y en donde el paso iii) puede ocurrir durante la preparación de la composición base y/o después de la preparación de la composición base.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición espumable tópica que comprende roflumilast; el proceso comprende los siguientes pasos: i) preparar la fase de roflumilast que comprende mezclar roflumilast con un sistema de disolventes; ii) preparación de la composición base; y iii) adición de la fase de roflumilast a la composición base; en donde la composición base puede seleccionarse entre base de emulsión, emulgel, base de gel o base espumable; y en donde el paso iii) ocurre después de la preparación de la composición base.

En algunas modalidades, la fase de roflumilast se prepara disolviendo roflumilast en el sistema de disolventes; o bien en un disolvente o en un codisolvente.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno de la piel en un sujeto que lo necesite, en donde dicho método comprende la administración tópica de una composición espumable que comprende roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde la composición está libre de hexilenglicol.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno de la piel en un sujeto, dicho método comprende la administración tópica de una composición espumable que contiene de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de

roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde el método implica la administración de la composición tópica una o dos veces al día, y la composición comprende además un disolvente y un codisolvente en una relación de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 5:1.

5 La composición espumable de la presente invención proporciona los siguientes parámetros de espuma después de la expulsión de la bomba.

La velocidad de secado de la espuma debe entenderse como el porcentaje de pérdida de peso después de la expulsión de la bomba. La velocidad de secado de la espuma depende de la cantidad de pérdida de agua de ella. La velocidad de secado de la espuma se expresa
10 generalmente en términos de porcentaje de peso perdido en un período de tiempo determinado. El tiempo de secado indica la calidad de la espuma.

El tiempo de secado de la composición de espuma de la presente invención es de al menos 30 % de pérdida de peso en 30 minutos o al menos 40 % de pérdida de peso en 30 minutos o al menos 50 % de pérdida de peso en 30 minutos o al menos 60 % de pérdida de
15 peso en 30 minutos.

A continuación se presentarán las modalidades preferidas de la presente invención:

Una composición espumable tópica que comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; ii) una base de espuma y iii) un propelente; en donde la base de espuma comprende a) de aproximadamente 50 % p/p a aproximadamente 97 % p/p de
20 un componente acuoso, b) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de un componente oleoso, c) de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 10 % p/p de un agente emulsionante y d) de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 1 % p/p de un agente gelificante; y en donde la relación de peso entre la fracción no solubilizada y la fracción solubilizada del roflumilast en la composición es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente
25 100:0, en otras palabras, de aproximadamente 50 % : 50 % a aproximadamente 100 % : 0 %.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende el roflumilast presente en un nivel de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 1 % p/p.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende una concentración de roflumilast seleccionada entre 0,05 % p/p, 0,1 % p/p, 0,15 % p/p, 0,2 % p/p,
30 0,25 % p/p, 0,3 % p/p y 0,35 % p/p.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende el componente

oleoso presente en un nivel de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 30 % p/p.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende el componente oleoso comprende uno o más excipientes seleccionados entre ácidos grasos, éster de ácidos grasos, alcohol graso, aceite vegetal, triglicérido de cadena media, siliconas, aceite mineral, parafina, ceras, vaselina y cualquier combinación de estos.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende el agente emulsionante seleccionado entre agentes emulsionantes aniónicos, catiónicos y no iónicos y cualquier combinación de estos.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende la composición comprende uno o más excipientes seleccionados entre conservante, potenciador de la penetración, disolvente, codisolvente, agente de ajuste del pH, agente gelificante y cualquier combinación de estos.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende la composición tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende la composición tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende la relación de peso entre la fracción no solubilizada y la fracción solubilizada del roflumilast total en la composición es una relación de peso relativa.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende la relación de peso entre la fracción no solubilizada y la fracción solubilizada del roflumilast total en la composición se selecciona entre 4:1 y 29:1.

La composición espumable tópica de la presente invención comprende la relación de peso entre la fracción no solubilizada y la fracción solubilizada del roflumilast total en la composición se selecciona entre 14:1 y 30:0.

Una composición espumable tópica comprende: i) roflumilast o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y ii) una base de espuma; en donde la composición comprende: a) uno o más componentes de aceite en un nivel de menos de aproximadamente 20 % p/p; b) al menos un agente emulsionante en un nivel de menos de aproximadamente 10 % p/p; c) un componente acuoso en un nivel de al menos aproximadamente 40 % p/p; y d) opcionalmente comprende un disolvente y/o un codisolvente presente hasta un 15 % p/p; en

donde la composición espumable está libre de hexilenglicol y éter monoetílico de dietilenglicol y la superficie promedio de partículas de roflumilast en el intervalo de aproximadamente 20 μm^2 a aproximadamente 500 μm^2 y el tamaño de partícula D90 de la partícula de roflumilast es de menos de aproximadamente 20 μm .

5 La composición espumable tópica de la presente invención comprende un tamaño de partícula D90 del roflumilast inferior de menos de aproximadamente 10 μm .

La composición espumable tópica de la presente invención comprende el componente acuoso presente en un nivel de al menos aproximadamente 50 %.

10 La composición espumable tópica de la presente invención comprende el componente acuoso presente en un nivel de al menos aproximadamente 60 %.

En una modalidad específica, el trastorno de la piel es psoriasis. En una modalidad específica, el trastorno de la piel es psoriasis en placas. En una modalidad específica, el trastorno de la piel es dermatitis atópica. En una modalidad específica, el trastorno de la piel es dermatitis seborreica.

15 Los ejemplos que siguen se proporcionan para ilustrar determinados aspectos y modalidades específicos de la solicitud, y no ha de interpretarse que limiten de manera alguna el alcance de la solicitud.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: composición tópica que contiene roflumilast

Ingredientes	Composición tópica que contiene roflumilast						
	% p/p						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Roflumilast	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Vaselina blanca	4	3	4	4	4	3	3
Aceite mineral claro	2	2	2	2	2	2	2
Monoestearato de glicerilo	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Estearato de PEG 100	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Alcohol cetosteario 50	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0	2,0
copolímero de acrilamida /	0,3				0,3		0,35

acriloldimetiltaurato sódico/ isohehexadecano/ polisorbato 80							
Polaxómero 188		0,6				0,6	
Goma xantana							0,15
Polietilenglicol 200	30	25	30	30	30	25	30
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilenglicol	10	15	10	10	10	15	10
Goma xantana			0,1	0,1			0,1
Agua	qs hasta 100	qs hasta 100	qs hasta 100	qs hasta 100	qs hasta 100	qs hasta 100	qs hasta 100

Proceso de fabricación:

La fase de roflumilast se preparó mezclando propilenglicol y polietilenglicol con roflumilast y metilparabeno propilparabeno. Este paso implica, opcionalmente, un calentamiento a alrededor de 50-60 °C. La composición base de acuerdo con F1-F7 es una emulsión. Por lo tanto, la preparación de la composición base implica la preparación de la fase oleosa y la fase acuosa.

La fase oleosa se preparó fundiendo vaselina, monoestearato de glicerilo, estearato de polietileno 100, aceite mineral y alcohol cetosteárico a 65-75 °C o hasta su fusión. La fase acuosa se preparó calentando agua a 70 °C y preparando la fase acuosa; calentando agua purificada hasta 65-75 °C y dispersar copolímero de acrilamida / acriloldimetiltaurato sódico/ isohehexadecano/ polisorbato 80, goma xantana / poloxámero 188 bajo agitación hasta obtener una dispersión uniforme.

La emulsificación se realizó mediante la homogeneización de la fase de aceite en agua a 70 °C para preparar la composición base, es decir, la emulsión. Se añadió la fase de roflumilast a la emulsión. La fase de roflumilast puede añadirse durante la emulsificación. La

emulsión se enfrió hasta 25 °C.

Ejemplo 2: composición espumable de roflumilast

Ingredientes	Composiciones de espuma			
	% p/p			
	F7	F8	F9	F10
Roflumilast	0,3	0,3	0,3	0,3
Vaselina blanca	3	3	3	3
Aceite mineral claro	10	10	13,3	10
GMS (gattefosse)	0,2	0,2	0,2	0,2
Estearato de PEG 100	0,6	0,6	0,6	0,6
Alcohol cetosteario 50	3	3,5	3,5	3
copolímero de acrilamida / acriloldimetiltaurato sódico/ isohexadecano/ polisorbato 80	0,5		0,4	0,5
Goma xantana		0,2		
Polietilenglicol 200	38	35	35	38
Polietilenglicol 3350			1	
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilenglicol	30	29	26	30
Agua	QS hasta 100	QS hasta 100	QS hasta 100	QS hasta 100
Propelente				
Propelente de hidrocarburo (NIP 70)		6,0	6,0	
Éter dimetílico	6			6,0

Propelente de hidrocarburo (n-butano)				3,0
---------------------------------------	--	--	--	-----

El proceso de fabricación fue el mismo que el del proceso del Ejemplo 1. Las modificaciones necesarias, si las hubiere, podrán realizarse de acuerdo con los ingredientes presentes.

- 5 Las composiciones del Ejemplo 2 se expulsaron utilizando un dispositivo estándar, y la calidad de la espuma se evaluó en dos etapas antes de la espuma y después de la expulsión.

	F7	F8	F9	F10
Preespuma	Preespuma uniforme sin grumos	Preespuma uniforme sin grumos	Preespuma uniforme sin grumos	Preespuma uniforme sin grumos
Calidad de la espuma	Espuma espesa aceptable	Espuma espesa aceptable	Espuma espesa aceptable	Espuma espesa aceptable

Ejemplo 3: composición espumable tópica

Ingredientes	F11	F12	F13	F14	F15	F16
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Roflumilast	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Vaselina blanca (blanca nieve)	6	6	6	6	6	6
Aceite mineral (13 LT)	2	2	2	2	2	2
Estearato de PEG 100	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Monoestearato de glicerilo SE	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Alcohol cetosteárilico	0,7	0,7	0,7	0,7	0,2	0,2

PEG 200	20	15	25	15		
Sepineo P600	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Goma xantana	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
sebacato dietílico	--					
Ácido oleico						5
adipato dietílico		0,5				
Propilenglicol			10			
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	29,995	25,495	44,995	24,995	9,495	14,495
Agua purificada	70,005	74,505	55,005	75,005	90,505	85,505
NaOH a 1 N	pH ajustado a 6,6	pH ajustado a 6,6	pH ajustado a 6,6	pH ajustado a 6,6	pH ajustado a 6,6	pH ajustado a 6,6

Se midió la liberación acumulada del fármaco desde la composición F13 y los resultados se proporcionarán a continuación:

Liberación acumulada del fármaco ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)						
Medio: agente de amortiguación de fosfato, pH 7,5 con Brij O20 etanol 80:20 al 0,2 % v/v, membrana: 0,45 μ de M inicial, duración 48 h						
Tiempo en h	2	6	22	24	30	48
F13	1,7155	6,897	28,5585	31,288	36,642	53,178

Se midió la velocidad de secado de la composición de la espuma para F14, F15 y F16.

Tiempo en horas	F14	F15	F16
0,5	19,21	74,32	35,57
1	24,84	85,02	51,03
2	36,23	85,26	85,49

3	39,38	85,49	89,79
4	60,19	85,19	90,58
5	67,04	85,48	90,61
6	76,20	85,43	90,68

Se realizó un análisis microscópico de las composiciones F14, F15 y F16.

Ejemplo	Condición de almacenamiento		Longitud (µm)	Ancho (µm)	Superficie (µm²)
F14	40 °C/75 % de HR, 3M	Promedio	9,9	6,8	71,3
		Mín	4,2	2,7	18,3
		Máx	23,6	11,0	259,7
F15	Inicial	Promedio	9,7	6,8	70,1
		Mín	5,3	3,7	20,7
		Máx	24,8	15,1	229,4
	50 °C 7 días	Promedio	9,9	6,8	71,3
		Mín	4,2	2,7	18,3
		Máx	23,5	11,0	259,7
F16	Inicial	Promedio	8,9	5,9	55,5
		Mín	3,9	2,3	10,8
		Máx	18,0	13,7	247,6

El análisis microscópico de las formulaciones F14, F15 y F16 mostró que la superficie del monocristal de roflumilast está en el intervalo de 10,1 µm² a 500 µm².

La espuma expulsada, formada a partir de las composiciones de espuma F14, F15 y F16, era una espuma expandible. El tiempo de colapso de la espuma formada por F14 fue superior a 6 horas, mientras que el tiempo de colapso de la espuma formada por F15 y F16 fue inferior a 6 horas.

Ejemplo 4: ensayos de solubilidad de roflumilast

Sistema de disolventes con uno o más agentes gelificantes	T1	T2	T3	T4	T5	T6
PEG 400	10	10	13,33	16,67	16,67	10
Propilenglicol	3,5	3,5	3,33	1,67	1,67	3,5
copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-polietilenglicol	--	--	--	--	--	0,3
copolímero de acrilamida / acriloldimetiltaurato sódico/ isohexadecano/ polisorbato 80	0,3	--	--	--	--	--
Goma xantana	--	0,3	--	--	--	--
Agua purificada	10	10	6,67	5	5	--

Procedimiento para el estudio: se suspendió roflumilast en la mezcla equimolar de un sistema de disolventes (polietilenglicol y propilenglicol) con uno o más agentes gelificantes y se sometió a un ensayo de solubilidad, y se agregó agua después de la solubilización de roflumilast en la mezcla. Los resultados se analizaron para determinar la precipitación.

5

Núm. de id. de ensayo de solubilidad	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Resultados – antes de añadir agua	Solución completamente soluble y transparente	Solución completamente soluble y transparente	Solución completamente soluble y transparente	Solución completamente soluble y transparente	Solución completamente soluble y transparente	Solución completamente soluble y transparente
Resultados – después de añadir agua	Se precipitó	Se precipitó	Se precipitó	Completamente soluble	Se observó un monocristal	Líquido translúcido y sin precipitación

Análisis de las fracciones solubles e insolubles de la Formulación 13 (F13):

La muestra para el análisis se preparó transfiriendo aproximadamente 5 g de muestra a un tubo de centrifuga de 50 mL, añadiéndole 1,5 mL de solución de cloruro de calcio al 10 %

(preparada en agua para descomponer la emulsión) y mezclándola, golpeando suavemente el tubo de centrifuga. Se encontró que la masa estaba suelta. A continuación, centrifugar a 11 000 RPM durante 15 minutos; se separan dos capas. Se tomó la capa acuosa para realizar estimaciones.

F13	Núm. de muestra	Fracción solubilizada µg/ml
	Muestra 1	0,11
	Muestra 2	0,09
	Muestra 3	0,10
	Promedio	0,10

- 5 La conclusión del estudio demostró que la parte solubilizada de roflumilast siempre representó más del 70 % de la cantidad total de roflumilast presente en la composición.