

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 455**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2008 E 08855104 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 2224906**

54 Título: **Método para producir geles de adapaleno**

30 Prioridad:

27.11.2007 EP 07121665

27.11.2007 US 996618 P

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

02.06.2014

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
LES TEMPLIERS, 2400 ROUTE DES COLLES
06410 BIOT, FR**

72 Inventor/es:

**EBEL, MAURICE y
DUGAT, RICHARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 464 455 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para producir geles de adapaleno

La invención está dentro del dominio de procedimientos de fabricación y se refiere a la fabricación de gel acuoso de adapaleno a nivel industrial.

- 5 El adapaleno es un retinoide derivado del ácido naftoico. Es el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftanoico, y ha sido descrito en la patente europea EP 0 199 636. Se ha descrito un método para sintetizar este componente en la patente europea EP 0 358 574.

El adapaleno se comercializa en la forma de una disolución alcohólica, un gel acuoso y una crema, a una concentración en peso de 0,1%. Estas composiciones están destinadas al tratamiento del acné.

- 10 La solicitud de patente internacional WO 03/075908 describe el uso de adapaleno a una concentración en peso de 0,3% en un gel acuoso, para el tratamiento de afecciones dermatológicas.

Se sabe que los procedimientos de formulación clásicos necesitan que la mezcla sea enfriada para obtener una mezcla adecuada de todos los ingredientes, lo que inducía el uso de equipo industrial adicional.

- 15 Por tanto, sigue habiendo una necesidad de un procedimiento mejorado para la producción de gel acuoso de adapaleno a nivel industrial.

Los inventores informan ahora de un nuevo y ventajoso método para producir tales geles acuosos de adapaleno, a nivel industrial.

Un método descrito en la presente memoria es por tanto un método para producir un gel acuoso de adapaleno, método que comprende las etapas de:

- 20 i) preparar un medio gelificante A mezclando agua y propilenglicol y añadiendo un agente gelificante
 ii) preparar un medio de adapaleno B dispersando adapaleno en agua, en presencia de un tensioactivo;
 en donde las etapas i) y ii) se realizan en paralelo o cualquiera de la etapa i) o ii) se realiza después de la otra;
 iii) añadir el medio de adapaleno B al medio gelificante A;
 iv) ajustar el pH

- 25 por lo cual se forma un gel.

Preferiblemente, el agente gelificante en la etapa i) se añade después del propilenglicol. El pH se ajusta a 4,7-5,3.

En el contexto de la presente invención, cada etapa se lleva a cabo ventajosamente a temperatura ambiente. Por lo tanto, los inconvenientes de los procedimientos de formulación clásicos son vencidos.

- 30 Además, el medio A contiene además un agente conservante que se disuelve en el propilenglicol a temperatura ambiente. El agente conservante es preferiblemente metilparabeno.

Además, el medio A contiene además un agente quelante que es EDTA disódico y que se disuelve en el agua antes de la adición del propilenglicol y el agente gelificante. El agente gelificante es un polímero carbómero y es preferiblemente Carbopol 980.

- 35 En una realización preferida de la invención, el tensioactivo es un tensioactivo no iónico y preferentemente un tensioactivo de copolímero de bloques, y más preferiblemente un poloxámero, como por ejemplo Poloxamer 182, Poloxamer 124, y es preferentemente Poloxamer 124 (Polietilen-Polipropilenglicol, también conocido como Pluronic® L44).

El intervalo de cantidad del adapaleno es de 0,01% a 1%, preferiblemente de 0,1% a 0,3%, y la relación de pesos de adapaleno/agua en el medio de adapaleno B está entre 6% y 23% y preferiblemente entre 6% y 20%.

- 40 En una realización específica de la invención, dicho método comprende las etapas de:

i) preparar un medio gelificante A mezclando y disolviendo/solubilizando EDTA disódico en agua, añadir propilenglicol y metilparabeno, mezclar y añadir Carbopol® 980, en donde la proporción de propilenglicol/agua está entre 4% y 5% y preferiblemente alrededor de 4,5%; por separado

- 45 ii) dispersar adapaleno en agua en presencia de Poloxamer 124, por lo cual se obtiene un medio de adapaleno B en donde la relación de pesos de adapaleno/agua en el medio de adapaleno B está entre 6% y 23% y preferiblemente entre 6% y 20%;

iii) añadir el medio de adapaleno B al medio gelificante A;

iv) añadir hidróxido de sodio para ajustar el pH.

En dicho método, el hidróxido de sodio se añade después de la etapa (iii).

En una realización específica en pH se ajusta a 4,7-5,3.

- 5 El alcance de la presente invención abarca también un gel de adapaleno obtenible por dicho método y el gel producido siguiendo el método descrito anteriormente.

En el contexto de la presente descripción, "un gel acuoso de adapaleno" significa una composición acuosa gelificada, que es preferiblemente monofásica, y que contiene adapaleno, preferiblemente como único ingrediente activo que muestra un efecto cosmético o terapéutico, y preferiblemente en un estado dispersado.

- 10 El adapaleno está presente en el gel en una cantidad terapéuticamente eficaz. Esta varía de 0,001% a 5%, y preferiblemente varía de 0,01% a 1% en peso, típicamente entre 0,1% y 0,3% en peso, con respecto al peso total del gel acuoso. En una realización preferida se prefiere 0,3%.

La adición de propilenglicol en una etapa muy temprana del procedimiento es un rasgo particular de la invención. Por etapa muy temprana debe entenderse la primera etapa, y particularmente en la etapa i) del procedimiento. Por lo tanto, el agente gelificante en la etapa i) se añade después del propilenglicol.

- 15

La presente invención está basada, en una realización específica, en la solubilización del conservante en el propilenglicol en 1 a 10%, preferiblemente aproximadamente 4-5%. Este agente conservante está presente ventajosamente en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento microbiano en el gel durante el almacenamiento, y particularmente en 0,01% a 3% con respecto al peso total del gel acuoso.

- 20 El agente conservante se selecciona de los siguientes agentes: cloruro de benzalconio, bronopol, clorhexidina, clorocresol y productos derivados del mismo, alcohol etílico, alcohol fenético, fenoxietanol, sorbato de potasio, alcohol bencílico, diazolidinilurea, parabenos, o mezclas de los mismos.

Este agente conservante se selecciona preferiblemente de la familia de los parabenos. Por ejemplo, puede ser metilparabeno.

- 25 Esta solubilización se obtiene ventajosamente a temperatura ambiente, con equipo de agitación común, a velocidad baja o moderada. Esto representa una ventaja para el procedimiento de fabricación, ya que evita calentar el medio gelificante A, con lo que, a nivel industrial, esta invención reduce ventajosamente la duración de la fabricación y la energía usada.

- 30 El medio A comprende además un agente quelante. El agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sal disódica. Es útil para quelar cationes metálicos que puedan estar presentes como impurezas en la composición, lo que hace posible evitar efectos secundarios en ciertos pacientes. El EDTA disódico inhibe además que la composición se vuelva marrón durante el almacenamiento del gel. Los geles preparados según el método de la invención contienen ventajosamente EDTA disódico en una cantidad de 0,05 a 0,5%, típicamente aproximadamente 0,1%.

- 35 El EDTA disódico se disuelve en agua antes de la adición de propilenglicol y del agente gelificante, que es un polímero carbómero.

El agente gelificante está adaptado para hacer un gel de un medio acuoso. Como se describe en la presente memoria, un polímero hidrodispersable exhibe una alta afinidad con el agua. Este polímero contiene preferiblemente grupos carboxílicos libres que están todos o en parte neutralizados en una forma de carboxilato mediante el uso de una base. Los agentes gelificantes descritos son polímeros de vinilo con grupos carboxilato hidrodispersables, tales como un gel de poli(ácido acrílico), que está neutralizado por una base, p.ej. hidróxido de sodio. También están descritos polímeros con un peso molecular de aproximadamente 1.250.000 a 4.000.000. También están descritos ácidos poliacrílicos tales como poli(ácido acrílico) reticulado con polialqueniil-poliéteres. Se describen en la presente memoria agentes gelificantes en la siguiente lista: carbómeros no sensibles a electrolitos, comercializados con el nombre comercial Ultrez 20®, Carbopol 1382 o Carbopol ETD2020® por BF Goodrich Company, polisacáridos y como ejemplo no limitante goma xantana tal como Xantural 180® comercializado por Kelco Company, goma guar, chitosanes, carragenanos, celulosa y los derivados de la misma tales como hidroxipropilmetilcelulosa, particularmente el producto comercializado con el nombre comercial Methocel E4 premium por Dow Chemical Company, o hidroxietilcelulosa, particularmente el producto comercializado con el nombre comercial Natrosol HHX 250® por Aqualon Company, la familia de silicatos de aluminio o magnesio tales como Veegum K, comercializado por Vanderbilt Company, la familia de polímeros acrílicos acoplados con cadenas hidrófobas tales como el copolímero PEG-150/decilo/SMDI comercializado con el nombre comercial Aculyn 44 (policondensado que comprende al menos como elemento un polietilenglicol con 150 o 180 moles de óxido de etileno, ácido decílico y metilen-bis(4-ciclohexilisocianato) (SMDI), 35% en peso en una mezcla de propilenglicol (39%) y agua (26%), la

- 40
- 45
- 50

- 5 familia de almidón modificado tal como almidón de patata comercializado con el nombre comercial Structure Solanace o mezcla de los mismos, la familia de las poliacrilamidas tales como la mezcla copolímero de acriloldimetil-laurato de sodio/isohexadecano/polisorbato 80 vendida con el nombre comercial Simulgel 600 por Seppic Company, la mezcla poliacrilamida/isoparafina C13-14/laureth-7 tal como el producto comercializado con el nombre comercial Sepigel 305 por Seppic Company.
- Según la invención, los agentes gelificantes pertenecen a la familia de los polímeros llamados polímeros carbómeros, que son polímeros de poliacrilato reticulado tales como carbómero 940, es decir, Carbopol® 980 (ácido 2-propenoico, polímero con 2,2-bis(hidroximetil)propano-1,3-diol, éter 2-propenílico) por la Goodrich Company o la familia de poliacrilamidas y preferiblemente las llamadas Simulgel 600 o Sepigel 305.
- 10 Los geles preparados según la invención contienen preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% del agente gelificante, preferiblemente aproximadamente 1%, p.ej. 1,1%. La relación de pesos del agente gelificante/agua en el medio A puede variar de 1% a 1,5%.
- El medio de adapaleno B, que se prepara ventajosamente en paralelo, es típicamente un medio en el que está dispersado adapaleno.
- 15 Ventajosamente, la relación de peso de adapaleno/agua en el medio de adapaleno B está entre 6% y 23% y preferiblemente entre 6% y 20%. El medio B comprende preferiblemente un tensioactivo. El tensioactivo se puede seleccionar preferiblemente de copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, y sus mezclas, y, preferiblemente, el gel está desprovisto de cualquier tensioactivo distinto a copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno.
- 20 Los copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno que se pueden usar como tensioactivo en la nanoemulsión de la invención se pueden seleccionar, en particular, de copolímeros de bloques de fórmula (I) $HO(C_2H_4O)_x(C_3H_8O)_y(C_2H_4O)_zH$, en donde x, y, y z son números enteros tales que x+z varía de 2 a 100 e y varía de 14 a 60, y sus mezclas, y más particularmente de los copolímeros de bloques anteriores que tienen un HLB (Equilibrio Hidrófilo Lipófilo, por sus siglas en inglés) de 2 a 16.
- 25 Estos copolímeros de bloques se pueden seleccionar, en particular, de poloxámeros y en particular de Poloxamer 231, tal como el producto comercializado por ICI bajo el nombre Pluronic® L81, de fórmula (I) donde x=z=6 e y=39 (HLB 2); Poloxamer 282, tal como el producto comercializado por ICI bajo el nombre Pluronic® L92, de fórmula (I) donde x=z=10 e y=47 (HLB 6); y lo más preferiblemente Poloxamer 124, tal como el producto comercializado por ICI bajo el nombre Pluronic® L44, de fórmula (I) donde x=z=11 e y=21 (HLB 16). En una realización preferida, los tensioactivos adecuados tienen un HBL de 7 a 9, o muchos son copolímeros no iónicos de tipo polioxi-etileno y/o polioxi-propileno. Deben ser líquidos para ser incorporados fácilmente en la composición sin que sea necesario calentarlos.
- 30 El tensioactivo se puede clasificar, según su estructura, bajo los términos genéricos "iónico" (anión, catión, anfótero) o "no iónico". Los tensioactivos no iónicos son aquellos que no se disocian en iones en agua y son por tanto insensibles a las variaciones de pH.
- 35 Entre los tensioactivos, se usan preferentemente, sin que esta lista sea restrictiva, aquellos de la familia de los Poloxámeros y más particularmente Poloxamer 124 y/o Poloxamer 182, o tales como el propilenglicol, el dipropilenglicol, dipelargonato de propilenglicol, el lauroglicol, el etoxidiglicol, el docusato de sodio.
- 40 Los geles preparados según la invención pueden comprender tal tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, preferiblemente aproximadamente 0,2%.
- La cantidad de tensioactivo en el medio B puede variar, por ejemplo, de 0,01% a 0,4% en peso con respecto al peso total del medio B.
- 45 La neutralización de los grupos carboxílicos en los polímeros gelificantes se puede conseguir añadiendo un agente neutralizador seleccionado de una base, tal como amoníaco, hidróxido de sodio, aminas orgánicas tales como alquilamina, o dialquilamina, trialquilamina, alcanolamina, o dialcanolamina. Dicha alquilamina se puede seleccionar de metilamina, etilamina. El pH de la mezcla final, es decir, después de mezclar el medio de adapaleno B en el medio gelificante A, se ajusta a 4,7-5,3.
- En una realización preferida, la invención proporciona un método que comprende las etapas de:
- 50 i) preparar un medio gelificante A mezclando y disolviendo/solubilizando el agente quelante tal como EDTA disódico en agua, añadir propilenglicol y opcionalmente el agente conservante tal como metilparabeno, mezclar, y añadir el agente gelificante tal como Carbopol® 980 (o Carbomer 940), en donde la proporción de propilenglicol/agua está entre 4% y 5% y preferiblemente alrededor de 4,5%;
- por separado
- ii) dispersar adapaleno en agua en presencia de un tensioactivo tal como Poloxamer 124, por lo cual se obtiene un

medio de adapaleno B en donde la relación de pesos de adapaleno/agua está entre 6% y 20%;

iii) añadir el medio de adapaleno B al medio gelificante A;

iv) ajustar el pH a 4,7-5,3 añadiendo un agente neutralizador tal como hidróxido de sodio.

5 Otro tema de la invención es un gel de adapaleno obtenible por el método de fabricación descrito en la presente memoria. Particularmente, el tema de la invención es que el gel es producido siguiendo este método. Preferiblemente, el gel comprende 0,3% de adapaleno.

Este gel es de particular interés para el tratamiento de enfermedades dermatológicas con un componente inflamatorio o proliferativo, elegido de:

- 10
- acné común (acne vulgaris), comedones, acné polimorfo, acné noduloquístico, acné conglobata, acné secundario tal como acné solar, relacionado con fármacos u ocupacional,
 - formas extendidas y/o severas de psoriasis, ictiosis y estados ictiosiformes;
 - enfermedad de Darier;
 - queratosis actínicas;
 - queratoderma palmoplantar y queratosis pilaris;

15

 - leucoplasias y estados leucoplasiformes, liquen plano;
 - cualesquiera afecciones dermatológicas benignas o malignas, severas y extensivas.

El gel es particularmente adecuado para el tratamiento del acné, tal como el acné común, y en particular para el tratamiento de acné común de intensidad moderada a moderadamente severa.

El ejemplo a continuación se da para fines ilustrativos.

20 **Breve descripción del dibujo**

La Figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra el procedimiento de fabricación del gel de adapaleno.

Ejemplos

Ejemplo 1: procedimiento de fabricación de gel de adapaleno al 0,3% (2.000 kg)

25 El procedimiento de fabricación para la producción comercial de Gel de Adapaleno, al 0,3%, se describe como sigue. Véase también la Figura 1.

I. Medio de carbómero

a) En un recipiente de composición primaria de acero inoxidable de tamaño adecuado, se añade agua purificada (88,92%).

b) Se coloca bajo una máquina agitadora y se mezcla.

30 c) La cantidad pre-pesada de edetato disódico (0,10%) se añade y se mezcla.

d) En un recipiente de acero inoxidable, usando una máquina agitadora, las cantidades pre-pesadas de propilenglicol (4%) y metilparabeno (0,2%) se añaden y se mezclan hasta que se disuelven completamente.

e) La disolución de propilenglicol/metilparabeno se añade al recipiente de composición primaria y se mezcla.

f) Mientras se mezcla, se añade la cantidad pre-pesada de Carbomer 940 (Carbopol 980) (1,10%).

35 g) La mezcla se mantiene hasta que el medio está uniforme.

II. Medio de adapaleno

a) En otro recipiente de acero inoxidable, se añade y se mezcla la cantidad especificada de agua purificada (1%).

b) Las cantidades pre-pesadas de Poloxamer 124 (0,2%) y Adapaleno (0,3%) se añaden.

c) La mezcla se mantiene hasta que el adapaleno se dispersa.

40 d) El medio de adapaleno se mezcla con una máquina agitadora.

III. Fase de composición primaria

- a) El medio de adapaleno se transfiere al medio de carbómero.
- b) El medio recién obtenido se mezcla.

IV. Fase de composición final

- 5 a) El lote se traslada a un mezclador de contramovimiento y se mezcla.
- b) Se prepara una disolución de hidróxido de sodio pre-pesado (0,18%) con agua purificada (1%) en un recipiente independiente y se añade a la fase de composición primaria.
- c) El lote se mezcla.
- d) Se comprueba el pH y se registra (Intervalo: 4,7-5,3).
- 10 e) Si el pH está dentro del intervalo, el volumen restante del agua purificada se añade cantidad suficiente para 100%. Si el pH está por debajo o por encima del intervalo especificado, el lote se ajusta con una disolución de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio hasta pH $5,0 \pm 0,3$.

V. Ensayo, llenado y envasado del producto.

- 15 a) Usando una bomba de transferencia, se filtra el producto a través de una criba filtradora de 80 de malla hacia el rellenedor.
- b) Con la masa del producto se llenan los tubos especificados. El código de lote y la fecha de caducidad se aplican al sello del extremo del tubo durante la operación de sellado del tubo.
- c) Se remiten para ensayo muestras representativas del producto envasado.
- d) Se realiza un envasado secundario, con lo que se obtiene el producto acabado.

20 Ejemplo 2: procedimiento de fabricación de gel de adapaleno al 0,1% (2.000 kg)

El procedimiento de fabricación para la producción comercial de Gel de Adapaleno, al 0,1%, se describe como sigue. Véase también la Figura 1.

I. Medio de carbómero

- 25 a) En un recipiente de composición primaria de acero inoxidable de tamaño adecuado, se añade agua purificada (88,92%)
- b) Se coloca bajo una máquina agitadora y se mezcla.
- c) La cantidad pre-pesada de edetato disódico (0,10%) se añade y se mezcla.
- d) En un recipiente de acero inoxidable, usando una máquina agitadora, las cantidades pre-pesadas de propilenglicol (4%) y metilparabeno (0,1%) se añaden y se mezclan hasta que se disuelven completamente.
- 30 e) La disolución de propilenglicol/metilparabeno se añade al recipiente de composición primaria y se mezcla.
- f) Mientras se mezcla, se añade la cantidad pre-pesada de Carbomer 940 (Carbopol 980) (1,10%).
- g) La mezcla se mantiene hasta que el medio está uniforme.

II. Medio de adapaleno

- a) En otro recipiente de acero inoxidable, se añade y se mezcla la cantidad especificada de agua purificada (1%).
- 35 b) Las cantidades pre-pesadas de Poloxamer 182 (0,2%) y Adapaleno (0,1%) se añaden.
- c) La mezcla se mantiene hasta que el adapaleno se dispersa.
- d) El medio de adapaleno se mezcla con una máquina agitadora.

III. Fase de composición primaria

- a) El medio de adapaleno se transfiere al medio de carbómero.
- 40 b) El medio recién obtenido se mezcla.

IV. Fase de composición final

- a) El lote se traslada a un mezclador de contramovimiento y se mezcla.
- b) Se prepara una disolución de hidróxido de sodio pre-pesado (0,18%) con agua purificada (1%) en un recipiente independiente y se añade a la fase de composición primaria.

5 c) El lote se mezcla.

d) Se comprueba el pH y se registra (Intervalo: 4,7-5,3).

e) Si el pH está dentro del intervalo, el volumen restante del agua purificada se añade en cantidad suficiente para 100%. Si el pH está por debajo o por encima del intervalo especificado, el lote se ajusta con una disolución de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio hasta $\text{pH } 5,0 \pm 0,3$.

10 V. Ensayo del producto, llenado y envasado.

a) Usando una bomba de transferencia, se filtra el producto a través de una criba filtradora de 80 de malla hacia el rellenador.

b) Con la masa del producto se llenan los tubos especificados. El código de lote y la fecha de caducidad se aplican al sello del extremo del tubo durante la operación de sellado del tubo.

15 c) Se remiten para ensayo muestras representativas del producto envasado.

d) Se realiza un envasado secundario, con lo que se obtiene el producto acabado.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un gel acuoso de adapaleno a nivel industrial, método que comprende las siguiente etapas en el orden de:
- 5 i) preparar un medio gelificante A mezclando y disolviendo EDTA disódico en agua antes de la adición de propilenglicol, y añadiendo un polímero carbómero como agente gelificante después del propilenglicol, conteniendo además dicho medio A un agente conservante que se disuelve en propilenglicol a temperatura ambiente;
- ii) preparar un medio de adapaleno B dispersando adapaleno en agua, en presencia de un tensioactivo;
- en donde las etapas i) y ii) se realizan en paralelo o cualquiera de la etapa i) o ii) se realiza después de la otra;
- 10 iii) añadir el medio de adapaleno B al medio gelificante A;
- iv) ajustar el pH a 4,7-5,3 añadiendo un agente neutralizador,
- por lo cual se forma un gel,
- y en donde cada etapa se lleva a cabo a temperatura ambiente.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el agente conservante es metilparabeno.
- 15 3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el agente gelificante es un Carbopol® 980.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tensioactivo es un poloxámero.
5. El método de la reivindicación 4, en donde el poloxámero es Poloxamer 124.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el intervalo de cantidad de adapaleno es de 0,01% a 1%, preferiblemente de 0,1% a 0,3%.
- 20 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la relación de pesos de adapaleno/agua en el medio de adapaleno B está entre 6% y 23% y preferiblemente entre 6% y 20%.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las siguientes etapas en el orden de:
- 25 i) preparar un medio gelificante A mezclando y disolviendo EDTA disódico en agua, antes de añadir propilenglicol y metilparabeno, mezclar y añadir Carbopol® 980, en donde la proporción de propilenglicol/agua está entre 4% y 5% y preferiblemente alrededor de 4,5%; por separado
- ii) dispersar adapaleno en agua en presencia de Poloxamer 124 líquido, por lo cual se obtiene un medio de adapaleno B en donde la relación de pesos de adapaleno/agua en el medio de adapaleno B está entre 6% y 23% y preferiblemente entre 6% y 20%;
- iii) añadir el medio de adapaleno B al medio gelificante A;
- 30 iv) añadir hidróxido de sodio para ajustar el pH a 4,7-5,3.