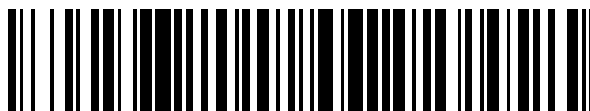


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 815**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/192</b>	(2006.01) <b>A61K 8/73</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/30</b>	(2006.01) <b>A61Q 5/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/36</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/38</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/10</b>	(2006.01) <b>A61Q 17/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/04</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/368</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/72</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2007 E 07766126 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2029133**

54 Título: **Composiciones que incluyen al menos un derivado del ácido naftoico y al menos un agente filmógeno, sus procedimientos de preparación, y sus utilizaciones**

30 Prioridad:

**31.05.2006 FR 0651982**

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

**15.01.2015**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT  
(100.0%)  
2400 Route des Colles Les Templiers  
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**MALLARD, CLAIRE y  
FERRARA, EVE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 526 815 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

Composiciones que incluyen al menos un derivado del ácido naftoico y al menos un agente filmógeno, sus procedimientos de preparación, y sus utilidades

5 La presente invención se refiere a composiciones para aplicación tópica, procedimientos de preparación de tales composiciones, y sus utilidades tal como productos cosméticos o farmacéuticos, estando dichas composiciones destinadas, en particular, al tratamiento del acné.

El acné es una patología multifactorial frecuente que afecta la piel rica en glándulas sebáceas (cara, región escapular, brazos y regiones intertriginosas). Es la más frecuente de las dermatosis. Los cinco factores patogénicos siguientes desempeñan un papel determinante en la constitución del acné:

- 10
1. La predisposición genética;
  2. la superproducción de sebo cutáneo (seborrea);
  3. los andrógenos;
  4. los desordenes de la queratinización folicular (comedogénesis); y
  5. la colonización bacteriana y los factores inflamatorios.

15 Existen varias formas de acné, que tiene todas en común el ataque de los folículos pilosebáceos. Se pueden citar, en particular, el acné conglobata, el acné queiloide de la nuca, el acné medicamentoso, el acné miliar recidivante, el acné necrótico, el acné neonatal, el acné premenstrual, el acné profesional, el acné rosáceo, el acné senil, el acné solar y el acné vulgar.

20 El acné vulgar, denominado también acné juvenil polimorfo, es el más corriente. Comprende cuatro fases, pero el paso por todas las fases no es obligatorio:

- La fase 1 corresponde al acné comedoniano caracterizado por un gran número de comedones abiertos y/o cerrados, y de microquistes.
- La fase 2, o acné Pápulo Pustuloso, es de gravedad ligera a moderada.

25 Se caracteriza por la presencia de comedones abiertos y/o cerrados, de microquistes, pero también de pápulas rojas y pústulas. Afecta principalmente a la cara y deja pocas cicatrices.

- La fase 3, o acné papulocomedoniano, es más grave y se extiende a la espalda, al tórax y a los hombros. Se acompaña de un mayor número de cicatrices.
- La fase 4, o acné noduloquístico, se acompaña de numerosas cicatrices. Presenta nódulos así como pústulas voluminosas violáceas y dolorosas.

30 Las distintas formas de acné descritas anteriormente se pueden tratar por principios activos tales como los antiborreicos y los antiinfecciosos, por ejemplo el peróxido de benzoilo (en particular, el producto Eclaran® comercializado por la sociedad Pierre Fabre), por retinoides tal como la tretinoína (en particular, el producto Retacnil® comercializado por la sociedad Galderma) o la isotretinoína (producto Roaccutane® comercializado por los Laboratorios Roche), o por derivados del ácido naftoico. Los derivados del ácido naftoico tales como, en particular, el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico, comúnmente denominado adapaleno (producto Differine® comercializado por la sociedad Galderma), se describen ampliamente y se reconocen como principios activos tan eficaces como la tretinoína para el tratamiento del acné. El adapaleno presenta además la ventaja de provocar menos efectos secundarios, tales como fenómenos de irritación, de sequedad de la piel o de intolerancia, que los otros principios activos descritos anteriormente, lo que hace de él un producto de elección. El adapaleno se utilizó así en composiciones despigmentantes que se presentan en forma de geles hidroalcohólicos que comprenden un filtro solar y un derivado fenólico (WO 2004/052353) o mequinol (FR 2871377).

35

40

45 No obstante, el experto en la técnica pretende permanentemente mejorar la eficacia y la tolerancia de las composiciones que contienen este tipo de activo. Una de las soluciones para mejorar la eficacia es aumentar las cantidades de activos presentes en la composición o aumentar las duraciones de tratamiento. Tales modificaciones implican generalmente un aumento de la irritación inducida. Esta es la razón por la que es necesario realizar composiciones que pueden mejorar aún más la tolerancia de los principios activos.

Un problema que se propone solucionar la invención, consiste en realizar composiciones estables y menos irritantes que las del estado de la técnica anterior. Tales composiciones deben favorecer más la penetración tópica del principio activo bajo forma dispersada.

50 Se encuentra que la firma solicitante puso en evidencia de manera sorprendente que ingredientes conocidos para

conferir a una composición un efecto filmógeno pueden también mejorar la tolerancia de principios activos irritantes, tales como los principios activos antiacnéicos y, en particular, los derivados del ácido naftoico, tal como el adapaleno.

5 Así, uno de los objetivos de la presente invención es proponer una composición para aplicación tópica especialmente eficaz, que incluye al menos un derivado de ácido naftoico, sin presentar efecto manifiestamente irritante que impide su utilización en un plazo más o menos largo por el sujeto.

10 La invención tiene como primer objetibo una composición para aplicación tópica que incluye, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado del ácido naftoico et al menos un agente filmógeno, estando dicho derivado de ácido naftoico bajo una forma dispersada en dicha composición y teniendo la fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1.

Por activo bajo forma dispersada según la invención, se entiende un principio activo en forma de partículas sólidas, puestas en suspensión en un vehículo dado. Tales partículas tienen, en particular, un tamaño superior a 10 µm.

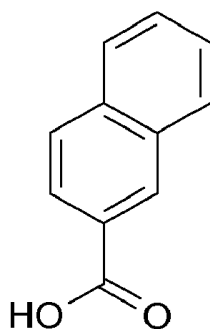
15 Tiene como segundo objetivo un procedimiento de preparación de una composición para aplicación tópica, caracterizado porque comprende la etapa de mezcla de un vehículo fisiológicamente aceptable que incluye al menos un derivado del ácido naftoico con al menos un agente filmógeno, estando dicho derivado de ácido naftoico bajo una forma dispersada en dicha composición y teniendo la fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1. Por vehículo fisiológicamente aceptable, se entiende un vehículo compatible con la piel, las mucosas y/o los fáneros.

20 Finalmente, tiene como tercer objetivo la utilización de una composición tal como se describe más arriba para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de las afecciones dermatológicas vinculados a un desorden de la queratinizacion referente a la diferenciación y a la proliferación celular, y, en particular, para prevenir y/o tratar los acnés comedonianos, vulgares, papulocomedonianos, noduloquísticos, los acnés polimorfos, los acnés rosáceos, los acnés conglobata, los acnés seniles, o también los acnés secundarios tales como el acné solar, medicamentoso o profesional.

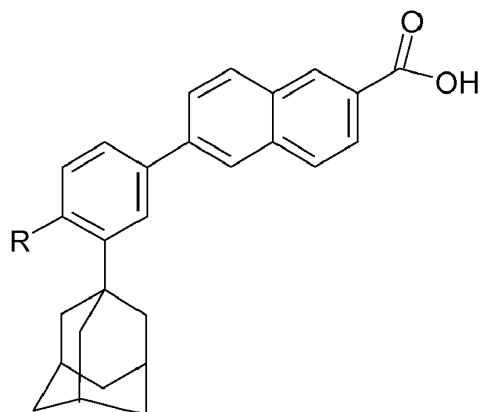
25 Cuando una composición comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado del ácido naftoico et al menos un agente filmógeno, dicho derivado de ácido naftoico estando bajo una forma dispersada en dicha composición, presenta una muy buena tolerancia sin modificar la cantidad de activo que haya penetrado en la piel.

La composición según la invención comprende al menos un derivado del ácido naftoico et al menos un agente filmógeno según la reivindicación 1.

30 El ácido naftoico es un compuesto de fórmula:



Por derivado del ácido naftoico, se entienden los compuestos de fórmula (I):



(I)

donde R representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alquilo, ramificado o no, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un radical cicloalifático sustituido o no.

- 5 Por radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se entienden preferentemente los radicales metilo, etilo, propilo y butilo.

Por radical alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, se entienden preferentemente los radicales metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, hexiloxi y deciloxi.

- 10 Por radical cicloalifático, se entienden preferentemente los mono radicales o policíclicos tal como el radical metil-1 ciclohexil o el radical 1-adamantilo.

Entre los derivados del ácido naftoico susceptibles de entrar en las composiciones según la invención, se elegirá ventajosamente el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico (adapaleno), el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftoico, el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-deciloxifenil]-2-naftoico y el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hexiloxifenil]-2-naftoico.

- 15 Los derivados del ácido naftoico antes citados se presentan generalmente bajo una forma dispersada en la composición según la invención. Los derivados del ácido naftoico insolubles se reparten así de manera homogénea en la composición según la invención.

- 20 En las composiciones según la invención, se utilizan los derivados del ácido naftoico en concentraciones inferiores o iguales a 10% en peso con respecto al peso total de la composición, y preferentemente entre 0,001% y 10% en peso con respecto al peso total de la composición y, preferentemente entre 0,01% y 5%, más preferentemente, entre 0,05% y 2%, y muy preferentemente de 0,1% a 0,3% en peso con respecto al peso total de la composición.

En el conjunto del presente texto, a menos que esté especificado de otro modo, se entiende que cuando se dan algunos intervalos de concentraciones, estos incluyen los límites superiores e inferiores de dicho intervalo.

- 25 De manera ventajosa, el derivado del ácido naftoico utilizado en las composiciones según la invención es el adapaleno. La concentración del adapaleno utilizada en la composición según la invención está entonces comprendida entre 0,01% y 0,5%, más preferentemente, entre 0,1% y 0,3%, en particular en una concentración de aproximadamente 0,1% o en una concentración de aproximadamente 0,3%.

La composición según la invención comprende por otro lado al menos un agente filmógeno tal como se define en la reivindicación 1.

- 30 Por agente filmógeno, se entiende un polímero hidrófilo iónico o no iónico de masa molecular al menos superior a 10000, que, durante la aplicación sobre la piel, forma una película continua. La firma solicitante puso en evidencia que estos agentes filmógenos, además de las propiedades gelificantes, confieren una mejor tolerancia a la composición que los contiene.

- 35 Como ejemplo no limitativo de agentes filmógenos, se pueden citar las polivinilpirrolidonas, preferentemente hidrosolubles, bien sea la Povidona tal como Kollidon® y los derivados acetatos de vinilo tal como la copovidona, los polisacáridos, los alcoholes polivinílicos, las celulosas y derivados, los polímeros cianoacrílicos o también las poliacrilamidas, los copolímeros acrílicos, acrílicos/metacrílicos y polimetacrilato/butilacrilato, acrílico/acrilato. El agente filmógeno hidrosoluble utilizado según la invención puede ser de origen natural, tal como hialuronato de sodio.

Entre las polivinilpirrolidonas y derivados, se pueden citar el poli-1-vinil-2-pirrolidona, también denominado povidona, o el copolímero polivinilpirrolidona/vinil acetato, también denominado copovidona, tal como el Kollidon® VA64.

5 Como ejemplo de polisacáridos, se pueden citar las celulosas y derivados tal como la carboximetilcelulosa, o también hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa. Entre los otros polisacáridos, se pueden igualmente citar las gomas tales como las gomas xantana, la goma guar, la goma karaya, las gomas carrageninas, las pectinas y el hialuronato de sodio.

De manera preferente, se elige al agente filmógeno hidrosoluble, según la invención entre los polivinilpirrolidonas y sus copolímeros solubles, tales como por ejemplo la copovidona y entre los polisacáridos tales como el hialuronato de sodio.

10 En las composiciones según la invención, se utilizan los agentes filmógenos en concentraciones inferiores o iguales a 20%, preferentemente comprendidas entre 0,5% y 20% en peso con respecto al peso total de la composición y, más preferentemente, comprendidas entre 1% y 10%, y en particular 2%, 4% ó 6%.

15 La presencia de al menos de un agente filmógeno permite mejorar la tolerancia y presenta, por lo tanto, un efecto especialmente interesante en el caso de las formulaciones que incluyen el adapaleno. En efecto, los derivados de ácido naftoico pueden ser irritantes y presentar una acción desecante sobre la piel. Es, por lo tanto, interesante disminuir la irritación inducida con el fin de poder aumentar las dosis.

20 Las composiciones de la presente invención se pueden presentar bajo todas las formas galénicas normalmente utilizadas para una aplicación tópica, en particular, en forma de dispersiones acuosas, hidroalcohólicas o aceitosas, de dispersión de tipo loción, de geles acuosos, anhidros o lipofílicos, de emulsiones de consistencia líquida del tipo de leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag) o a la inversa (Ag/Ac) o suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semilíquida o sólida de tipo crema, gel-crema o pomada o también de micro emulsiones, de micro cápsulas, de micro partículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

25 Preferentemente, las composiciones según la invención se presentan en forma de lociones, de geles-cremas, de geles o de cremas, y más preferentemente en forma de geles.

El experto en la técnica velará por elegir los excipientes que constituyen las composiciones según la invención en función de la forma galénica deseada y de tal modo que se respeten las propiedades ventajosas de la composición según la invención.

La composición según la invención puede por otro lado comprender uno o varios de los siguientes ingredientes:

- 30
- a) uno o varios agentes gelificantes y/o agentes de suspensión,
  - b) uno o varios agentes quelatantes,
  - c) uno o varios agentes emolientes;
  - d) uno o varios agentes humectantes,
  - e) uno o varios agentes conservantes.

35 A título de ejemplo no limitativo de gelificantes o agente de suspensión que pueden entrar en las composiciones según la invención, se puede citar los carbomeros vendidos bajo el nombre genérico de Carbopol® los carbomeros denominados no sensibles a los electrolitos, vendidos bajo el nombre de Ultrez 10® o de Carbopol ETD® por la sociedad BF Goodrich, los polisacáridos a título de ejemplos no limitativos la goma de xantana tal como el Keltrol T® vendido por la sociedad Kelco, la goma guar, los quitosanes, la celulosa y sus derivados tal como la hidroxietilcelulosa, en particular, el producto vendido bajo el nombre de Natrosol HHX 250® por la sociedad Aqualon, y el copolímero de acrilamida de sodio y de acrilamino-2-metilpropano sulfonato en dispersión a 40% en isohexadecano y el polisorbato 80 vendido bajo el nombre de Simulgel 600®) por la sociedad Seppic.

Como gelificante preferido, se puede citar los carbomeros vendidos especialmente bajo el nombre de Carbopol 974P NF y Carbopol 980 NF.

45 Entre los agentes quelatante, se pueden citar como ejemplos no limitativos el ácido etileno diamino tetra-acético (EDTA), el ácido dietileno triamina penta-acético (DTPA), el ácido etileno diamina-di-(O-Hidroxifenil acético) (EDDHA), el ácido hidroxí-2-etileno diamina triacético (HEDTA), el ácido etildiamina-di-(O-hidroxí-p-metil fenil) acético (EDDHMA) y el ácido etileno diamina-di-(5-carboxi-2-hidroxifenil) acético (EDDCHA).

50 Como agente quelatante preferido, se puede citar el ácido etileno diamina tetra-acético (EDTA) vendido, en particular, bajo el nombre Titriplex III®.

Entre los agentes emolientes que tienen la función de hidratar la piel y facilitar la aplicación de la formulación, se

utiliza preferentemente, sin que esta lista sea limitativa, compuestos tales como la glicerina, el propilenglicol, el dipropilenglicol, el propilenglicol dipelargonato, el lauroglicol, solos o en mezcla.

Como agente emoliente preferido, se puede citar el propilenglicol.

- 5 Entre los agentes humectantes que tienen la función de disminuir la tensión superficial y permitir una extensión más grande del líquido, se utiliza preferentemente, sin que esta lista sea limitativa, compuestos tales como los Pluronic tipo L44NF vendidos por BASF; los Synperonics tipo PE/L62 y PE/L44 vendidos por Uniquema.

- 10 Entre los agentes conservantes, se pueden citar a título de ejemplos no limitativos el ácido benzoico y sus derivados con el alcohol bencílico, el cloruro de benzalconio, el benzoato de sodio, el bronopol, la clorhexidina, el clorocresol y sus derivados, el alcohol etílico, el alcohol fenético, el fenoxietanol, el sorbato de potasio, la diazolidinilurea, los parabenos tales como el propil parabeno o el metil parabeno, tomados solos o en mezclas.

Como agente conservante preferido, se puede citar los parabenos, el fenoxietanol o el cloruro de benzalconio, tomados solos o en mezcla.

La composición según la invención puede incluir uno o varios emulsificantes.

- 15 Los emulsificantes tensio-activos son compuestos anfífilos que poseen una parte hidrófoba que tiene una afinidad para el aceite y una parte hidrófila que tiene una afinidad para el agua que crean así un vínculo entre las dos fases. Los emulsificantes iónicos o no iónicos estabilizan, por lo tanto, las emulsiones aceite/agua adsorbiendo al interfaz y formando capas laminares de cristales líquidos.

El poder emulsificante de los tensio-activos no iónicos está estrechamente vinculado a la polaridad de la molécula. Esta polaridad se define por la HLB (Balanza Hidrófila/Lipófila).

- 20 Una HLB elevada indica que la fracción hidrófila es predominante, y, al contrario, una baja HLB indica que la parte lipófila es predominante. Por ejemplo, valores de HLB superiores a aproximadamente 10 corresponden a tensioactivos hidrófilos.

- 25 Los tensio-activos se pueden clasificar, según su estructura, bajo los términos genéricos "iónicos" (aniónicos, catiónicos, anfóteros) o "no iónicos". Los tensioactivos no iónicos son tensio-activos que no se disocian en iones en el agua y son, por lo tanto, insensibles a las variaciones de pH.

Preferentemente, se utilizará, como sistema emulsificante uno o varios pares "tensio-activo no iónico de alta HLB" / "tensio-activo no iónico de baja HLB". Se podrá tratar en particular de un sistema emulsificante no iónico que incluye al menos un tensio-activo no iónico que presenta una HLB superior a aproximadamente 10 y al menos un tensio-activo no iónico que presentará un HLB inferior a aproximadamente 10.

- 30 El cociente de cada uno de los dos tensio-activos que forman la pareja antes citada viene determinado generalmente por el cálculo de la HLB requerida de la fase grasa utilizada.

- 35 Como tensio-activos preferidos se puede citar: emulsificantes hidrófilos de tipo Tween 80, Gliceril monoestearato y POE Estearato vendido bajo el nombre Arlancel 165FL® por la sociedad Uniquema, los copolímeros vendidos bajo el nombre de Synperonics tipo PE/F68 por Uniquema; emulsificantes lipófilos de tipo Glucato SS y Glucamato SSE, Polioxietileno (21) Estearil éter vendido bajo el nombre de Brij721® por la sociedad Uniquema. Se puede citar igualmente tensio-activos no iónicos que presentan una HLB elevada, los ésteres de sorbitan tales como el POE(20) sorbitan mono-oleato, vendido bajo el nombre de "Tween 80" (HLB = 15); POE(20) sorbitan monoestearato vendido bajo el nombre de "Tween 60" (HLB = 14,9); los éteres de alcoholes grasos tales como el POE (21) estearil éter (HLB = 15,5), o el Cetarete 20 vendido bajo el nombre de "Eumulgen B2" por Coquis (HLB de 15,5), o tensioactivos no iónicos de baja HLB (lipófilos), ésteres de sorbitan, tales como el mono estearato de sorbitan (vendido bajo el nombre de Span 60 por Unichema), ésteres de glicerol (vendido bajo el nombre de Cutina GMSVPH por Cognis) tales como el monoestearato de glicerol (vendido bajo el nombre de Cutina GMS por Cognis), ésteres de sacarosa de baja HLB tal como el diestearato de sacarosa.

- 45 La composición según la invención puede también comprender una fase grasa. Esta fase grasa puede comprender por ejemplo, los aceites vegetales, minerales, animales o sintéticos, aceites de siliconas, y sus mezclas.

Como ejemplo de aceite mineral, se puede citar por ejemplo aceites de parafina de distintas viscosidades tales como el Primol 352®, el Marcol 82®, Marcol 152® vendidos por la sociedad Esso.

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

- 50 Como aceite animal, se pueden citar la lanolina, el escualeno, el aceite de pescado, aceite de visón con derivado del escualeno vendido bajo el nombre de Cosbiol® por la sociedad Laserson.

Como aceite sintético, se puede citar un éster tal como el cetearil isononanoato tal como el producto vendido bajo el

nombre de Cetiol SN P® por la sociedad Cognis Francia, el diisopropil adipato tal como el producto vendido bajo el nombre de Ceraphyl 230® por la sociedad ISF, el palmitato de isopropilo tal como el producto vendido bajo el nombre de Crodamol IPP® por la sociedad Croda, el caprílico cáprico triglicérido tal como Miglyol 812® vendido por la sociedad Univar.

- 5 Como aceite de silicona, se pueden citar una dimeticona tal como el producto vendido bajo el nombre de Dow Corning 200 fluid®, una ciclometicona tal como el producto vendido bajo el nombre de Dow Corning 244 fluid® por la sociedad Dow Corning o el producto vendido bajo el nombre de Mirasil CM5® por la sociedad SACI-CFPA.

10 Se podrán también poner cuerpos grasos sólidos tales como ceras naturales o sintéticas. En ese caso, el experto en la técnica adaptará la temperatura de calentamiento de la preparación en función de la presencia o no de estos sólidos.

Para la composición según la invención, los aceites de parafina y más particularmente se prefiere el Marcol 152® y el Miglyol 812®.

15 Las composiciones de la invención pueden comprender por otro lado cualquier aditivo generalmente utilizado en el ámbito cosmético o farmacéutico tales como tensio-activos, agentes neutralizantes, filtros solares, antioxidantes, cargas, electrolitos, colorantes, bases o ácidos usuales, minerales u orgánicos, perfumes, aceites esenciales, activos cosméticos, hidratantes, vitaminas, ácidos grasos esenciales, esfingolípidos, compuestos autobronceadores tal como el DHA, agentes reparadores y protectores de la piel tales como la alantoina, agentes propenetrantes, o una mezcla de éstos. Por supuesto, el experto en la técnica velará por elegir este o estos posibles compuestos complementarios, y/o su cantidad, de tal modo que no se alteren, o no sustancialmente, las propiedades ventajosas de la composición según la invención.

20 Estos aditivos pueden estar presentes en la composición en razón de 0,001% a 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

En un modo particular de realización de la invención, la composición se presenta en forma de una emulsión aceite en agua (Ac/Ag) de tipo loción, crema o gel crema y comprende:

- 25
- de 0,1% a 0,3% de un derivado del ácido naftoico;
  - de 1% a 10% al menos de un agente filmógeno;
  - de 0,1% a 3% de agentes gelificantes;
  - de 0,01 a 1,5% de agentes quelatantes;
  - de 0,1% a 10% de agente humectante;

30

  - de 0,1% a 20% de agente emoliente;
  - de 0,1 a 30% de fase grasa;
  - de 0,01 a 3% de agentes conservantes;
  - de 0 a 10% de emulsificantes

En un modo particular preferido, la composición se presenta bajo la forma de un gel y comprende:

- 35
- de 0,1% a 0,3% de un derivado del ácido naftoico;
  - de 1% a 10% al menos de un agente filmógeno;
  - de 0,1% a 3% de agentes gelificantes;
  - de 0,01 a 1,5% de agentes quelatantes;
  - de 0,1% a 10% de agentes humectantes;

40

  - de 0,01 a 3% de agentes conservantes;

Opcionalmente, la composición gel comprende además:

- de 0,1 a 20% de un agente emoliente;

La presente invención tiene también por objeto la composición tal como se describe anteriormente a título de medicamento. La composición se puede en efecto utilizar como medicamento.

45 La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de una composición tal como se describe

anteriormente. Dicho procedimiento se caracteriza porque incluye la etapa de mezcla de un vehículo fisiológicamente aceptable que incluye al menos un derivado del ácido naftoico con al menos un agente filmógeno, elegido entre los compuestos según la reivindicación 1 con el fin de obtener una composición en la cual dicho derivado de ácido naftoico de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación, está bajo una forma dispersada.

- 5 La introducción de los otros excipientes y aditivos eventuales se hará en función de la naturaleza química de los compuestos y de la forma galénica elegida.

La preparación de una composición según la invención se realiza en 3 ó 5 etapas según la forma galénica elegida, siendo las 2 etapas suplementarias efectuadas únicamente para la preparación de las formas de tipo emulsiones tales como cremas, lociones y geles-cremas.

- 10 Siendo el agente filmógeno de naturaleza hidrófila, se introduce durante la preparación de la fase hidrófila cuando se trata de una emulsión. En el caso de un gel, el agente filmógeno se introduce en la fase acuosa después de la dispersión del o de los gelificantes y antes de la etapa de neutralización, en función de la naturaleza del o de los agentes gelificantes.

Así el procedimiento según la invención comprende las etapas siguientes:

- 15 a) mezcla del derivado de ácido naftoico con opcionalmente al menos un agente humectante y/o al menos un agente quelatante y/o al menos un gelificante y/o emulsificantes hidrófilos y/o uno o varios emolientes (preferentemente al menos un agente humectante y al menos un agente quelatante), en agua, hasta que dicho derivado de ácido naftoico esté dispersado perfectamente, con el fin de obtener la fase activa acuosa;
- b) mezcla de al menos un agente filmógeno con agua con el fin de obtener una fase filmógena;
- 20 c) introducción de la fase filmógena obtenida en b) en la fase activa acuosa obtenida en a) o a la inversa, con el fin de obtener una composición acuosa.

En función de la naturaleza del gelificante, éste se podrá introducir directamente en el seno de la fase activa acuosa o preparar en una fase gelificante independiente y añadir a las otras fases que constituirán la composición según la invención.

- 25 Cuando la composición según la invención es una emulsión que incluye una fase grasa de tipo cremas, lociones o geles-cremas, el procedimiento comprende también, después de la etapa c), una etapa de mezcla de la composición acuosa obtenida en c) con al menos una fase grasa con el fin de obtener una emulsión.

Dicha fase grasa se puede obtener por mezcla de al menos un emulsificante lipófilo, con al menos un aceite y/o un cuerpo graso sólido.

- 30 La invención se refiere también a la utilización de la nueva composición tal como se describe anteriormente en cosmética y en dermatología.

En particular, la invención se refiere a la utilización de una composición tal como se describe anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o a la prevención de las afecciones dermatológicas vinculadas a un desorden de la queratinización referente a la diferenciación y sobre la proliferación celular, en particular, para tratar los acnés vulgares, comedonianos, Pápulo Pustuloso, papulocomedonianos, noduloquísticos, los acnés conglobata, los acnés queloides de la nuca, los acnés miliares recidivantes, los acnés necróticos, los acnés neonatales, los acnés profesionales, los acnés rosáceos, los acnés seniles, los acnés solares y los acnés medicamentosos. Especialmente, la invención tiene por objeto la composición según la invención para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de las afecciones dermatológicas vinculadas a un desorden de la queratinización referente a la diferenciación y a la proliferación celular, en particular, para tratar los acnés vulgares, comedonianos, Pápulo Pustuloso, papulocomedonianos, noduloquísticos, los acnés conglobata, los acnés queloides de la nuca, los acnés miliares recidivantes, los acnés necróticos, los acnés neonatales, los acnés profesionales, los acnés rosáceos, los acnés seniles, los acnés solares y los acnés medicamentosos.

- 45 Más concretamente, la invención se refiere a la utilización de una composición tal como se describe anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica destinada a prevenir y/o a tratar los acnés vulgares.

Preferentemente, dichas composiciones según la invención se administran por vía tópica. Por vía tópica, se entiende una administración sobre la piel, los fáneros o las mucosas.

Además la invención se refiere también a la utilización cosmética de una composición según la invención para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello, en el tratamiento de las pieles fisiológicamente grasas, o para prevenir y/o luchar contra el envejecimiento fotoinducido o cronológico.

- 50 La presente invención va ahora a ser ilustrada por medio de los siguientes ejemplos:

**Ejemplo 1: Ejemplo de un procedimiento de preparación de una composición según la invención**



**Etapa a: preparación de la fase activa acuosa:**

- 5 En un vaso de laboratorio que servirá de receptor del producto terminado, se introduce bajo agitación con un desfloculante de agua purificada, el principio activo (adapaleno), opcionalmente los emulsificantes hidrófilos (tipo Arlacel 165FL, Tween 80) en el caso de la realización de una emulsión aceite en agua, los emolientes (tipo glicerina), los agentes humectantes (tipo Synperonic PE/L62, Synperonic PE/L44), el agente quelatante (tipo EDTA), opcionalmente en esta fase los gelificantes (tipo Carbopol, Pemulen TR1, Xantural, Metocel, Simulgel 600). Se deja bajo agitación en frío hasta perfecta dispersión. Cuando la mezcla es homogénea, la fase acuosa se lleva a 60 °C al baño María y se introduce el conservante (tipo metil parabeno).

**Etapa b: Preparación de la fase filmógena:**

- 10 Al menos se mezcla un agente filmógeno según la reivindicación 1 con agua purificada.

**Etapa c: Introducción de la fase filmógena obtenida en b) en la fase activa acuosa obtenida en a) o a la inversa.****Etapa d (opcional): Preparación de la fase grasa:**

- 15 En un vaso de laboratorio anexo, se introduce bajo agitación con un desfloculante los emulsificantes lipófilos tipo (Glucate SS, Glucamate SSE 20, Brij 721), los compuestos aceitosos (tipo olepal isoestearico, Cetiol SN, Crodamol DA, Speziol C18, Miglyol 812, Cosbiol) y conservantes (tipo fenoxietanol y propil parabeno). La mezcla se lleva a 60°C al baño María y después de homogeneización, se introduce la silicona volátil si esta última está presente en la composición.

**Etapa e (opcional): Emulsificación:**

- 20 A la temperatura de 60°C y bajo agitación con un desfloculante, la fase grasa se introduce suavemente en la fase acuosa con el fin de realizar la emulsificación. El calentamiento se mantiene durante 5 minutos, luego la placa calentadora se retira para dejar el producto enfriarse suavemente. La agitación se regula en función de la viscosidad.

Las etapas d y citadas más arriba son opcionales y se efectúan solamente para la preparación de las formas de tipos emulsiones tales como cremas, lociones, o gel-cremas.

**Etapa f: Neutralización:**

- 25 A 40°C, se introduce en caso necesario el agente de neutralización del gelificante (tipo trietanolamina o solución de hidróxido de sodio a 10%), hasta un pH de 5,5 +/- 0,5. El producto toma entonces una consistencia más espesa. Al final de la fabricación, se comprueba de nuevo el pH. Si está dentro en las normas, se efectúa el csp en agua. Se homogeniza el producto por última vez con el fin de asegurarse de la buena dispersión del principio activo
- 30 Adapaleno (observación microscópica que revela una dispersión homogénea y sin agregados), luego el producto se acondiciona.

**Ejemplo 2: Formulaciones de tipo gel que contienen adapaleno a 0,1% con Kollidon VA64 (copovidona) como agente filmógeno**

Ingredientes	Fórmula A	Fórmula B
Adapaleno	0,10%	0,10%
Agua purificada	79,50%	79,50%
Carbopol 980 NF	0,75%	0,75%
Metil parabeno	0,10%	0,10%
EDTA	0,10%	0,10%
Propilenglicol	4,00%	4,00%
PEG 400	4,00%	4,00%
Kollidon VA64	4,00%	6,00%
Pluronic L44NF	0,20%	0,20%
Solución sodio hidróxido (10% m/m)	Csp pH 5,5 ± 0,5	Csp pH 5,5 ± 0,5
Agua purificada	Csp 100%	Csp 100%

**Procedimiento de fabricación de las formulaciones A y B:**

- 1) En un vaso de laboratorio, se pesa una parte del agua purificada y el Carbopol 980 NF y se mezcla hasta la dispersión total a 800 rpm
- 2) Se añade el metil parabeno, el EDTA y se mezclan hasta disolución total a 800 rpm
- 5 3) En otro vaso de laboratorio, se pesa la otra parte del agua purificada y se introduce el propilenglicol, el PEG 400, el Kollidon VA64 bajo agitación a 800 rpm
- 4) Después de la disolución total, se añaden el adapaleno, el PLuronic L44NF y se mezclan a 500 rpm
- 5) Se introduce la fase activa en el primer vaso y se mezclan a 600 rpm
- 6) Se neutraliza con la solución de hidróxido de sodio hasta pH  $5,5 \pm 0,5$
- 10 7) Se ajusta a 100% con el agua purificada en caso necesario

**Ejemplo 3: Formulaciones de tipo gel que contienen el adapaleno a 0,1% con Hialuronato de sodio como agente filmógeno**

Ingredientes	Fórmula C
Adapaleno	0,10%
Agua purificada	77,50%
Hialuronato de sodio	2,00%
Fenoxietanol	1,00%
EDTA	0,20%
Propilenglicol	4,00%
Synperonic PE/L62	0,20%
Agua purificada	Csp 100%

**Procedimiento de fabricación de la formulación C:**

- 15 1) En un vaso de laboratorio, se pesan una parte del agua purificada y de hialuronato de sodio y se mezclan a 800 rpm
- 2) En otro vaso de laboratorio, se pesan la otra parte del agua, el EDTA, el propilenglicol, el Synperonic PE/L62, el fenoxietanol y se mezclan hasta la obtención de una solución límpida a 800 rpm
- 3) Se introduce el adapaleno y se dispersa con el UltraTurrax a 2400 rpm durante 3 minutos
- 20 4) Se introduce la fase activa así preparada en el primer vaso de laboratorio y se homogeniza a 800 rpm
- 5) Se ajusta a 100% con el agua purificada en caso necesario

**Ejemplo 4: Estudio de estabilidad de las composiciones según la invención**

a) Gel Kollidon VA64

Tiempos	Condiciones	Fórmula A		Fórmula B	
		pH	Dosificación (%)	pH	Dosificación (%)
T cero	NA	5,1	97,1	5,1	97,1
1 mes	5°C	5,1	102,3	5,1	96,2
	25°C/60HR	5,1	95,1	5,1	92,9
	40°C/75HR	5,1	96,7	4,9	97,7
2 meses	5°C	5,1	96,0	5,0	98,4
	25°C/60HR	5,1	97,0	5,1	101,9

		Fórmula A		Fórmula B	
	40°C/75HR	5,1	97,6	4,9	96,7
3 meses	5°C	5,0	95,5	4,9	97,0
	25 °C/60HR	5,0	96,1	5,0	97,4
	40°C/75HR	4,9	97,7	4,7	97,7

b) Gel Hialuronato de sodio

Tiempo	Condiciones	Fórmula C
		Dosificación (%)
T cero	NA	99,5
1 mes	Temperatura ambiente	97,9
	40°C/75HR	
3 meses	Temperatura ambiente	100,1
	40°C/75HR	100,2

**Ejemplo 5: Estudio de Tolerancia de los geles con agentes filmógenos que contienen 0,1% de adapaleno vs Differin Gel 0,1%**

5 El presente estudio tienen por objeto comparar el poder irritante de un gel de referencia a 0,1% de adapaleno con el de 3 formulaciones de adapaleno 0,1% en forma de gel que contiene un agente filmógeno a distintas concentraciones, así como sus placebos, sobre la piel de la oreja del ratón BALB/c después de aplicaciones tópicas repetidas durante 6 días.

10 La aplicación tópica diaria (20 µl) de los productos que se deben ensayar se realiza sobre la cara interna de la oreja de ratones BALB/c repartidos en diez grupos (ratones hembras y maduras de 8 semanas aproximadamente) a razón de una aplicación al día durante 6 días.

Las formulaciones ensayadas son las siguientes:

- No tratado
- Differin Gel 0,1% (DG)
- 15 - Differin Gel placebo (DG plac.)
- Gel Kollidon VA64 placebo (AB plac.)
- Gel Kollidon VA64 (4%) 0,1% (Fórmula A)
- Gel Kollidon VA64 (6%) 0,1% (Fórmula B)
- Gel Hialuronato placebo (C plac.)
- 20 - Gel Hialuronato 0,1% (Fórmula C)

	ASC* J2-J 19		% aumento ASC	T-test Student
	Media	Desviación tipo	Vs. no tratado	Vs. no tratado
No tratado	352,0	6,3	-	-
Differin Gel placebo	352,0	1,1	0,0	NS
Differin Gel 0,1%	519,8	43,1	47,7	**
Gel Kollidon VA64 placebo	359,8	3,9	2,2	NS

	ASC* J2-J 19		% aumento ASC	T-test Student
	Media	Desviación tipo	Vs. no tratado	Vs. no tratado
Fórmula A: Gel Kollidon VA64 (4%) 0,1%	403,9	18,6	14,7	*
Fórmula B: Gel Kollidon VA64 (6%) 0,1%	404,5	32,8	14,9	NS

	ASC* J2-J 19		% aumento ASC	T-test Student
	Media	Desviación tipo	Vs. no tratado	Vs. no tratado
Gel Hialuronato placebo	361,1	2,7	2,6	NS
Gel Hialuronato 0,1% Formula C	433,5	18,4	23,2	**

\*: Superficie bajo la curva

Las formulaciones filmógenas placebo Kollidon VA64 y Hialuronato de sodio no son irritantes.

5 Las formulaciones filmógenas Kollidon VA64 y Hialuronato de sodio son menos irritantes que la referencia comercial Differin Gel.

Differin Gel 0,1% aumenta la superficie bajo la curva en un 48% con respecto al grupo no tratado.

Los geles Kollidon VA64 0,1%, cualquiera que sea el contenido en Kollidon VA64 (4 ó 6%), aumentan la superficie bajo la curva en un 15% con respecto al grupo no tratado.

El gel Hialuronato de sodio 0,1% aumenta la superficie bajo la curva en un 23% con respecto al grupo no tratado.

10 Las formulaciones filmógenas Kollidon VA64 y Hialuronato de sodio con 0,1% de adapaleno son menos irritante que el Differin Gel 0,1%.

En efecto, la comparación de las superficies bajo la curva pone de manifiesto que:

- los geles Kollidon VA64 4% y 6%, con 0,1% de adapaleno, disminuyen la superficie bajo la curva en un 22% versus Differin Gel 0,1%;
- 15 - El gel Hialuronato de sodio con 0,1% de adapaleno disminuye la superficie bajo la curva en un 16% versus Differin Gel 0,1%.

**Ejemplo 6: Estudio liberación-penetración "in vitro" del gel Kollidon VA64 (4%) (Fórmula A) que contiene 0,1% de adapaleno vs Differin Gel 0,1% (DG)**

20 El presente estudio tienen por objeto comparar in vitro la liberación-penetración a través de la piel humana sin oclusión del adapaleno formulado a 0,1% (m/m) en un gel que contiene 4% de Kollidon VA 24 (Fórmula A) y un gel de referencia a 0,1% de adapaleno.

25 Los estudios de absorción se condujeron utilizando una piel humana extirpada aumentada en condiciones estáticas durante un período de 16 horas. Se utilizaron tres muestras de piel. Una cantidad de 10 mg de cada fórmula (10µg de adapaleno) se aplica sobre una superficie de 1 cm<sup>2</sup> de piel. Las concentraciones de adapaleno en las fracciones fluidas recogidas a lo largo del tiempo y que permanecía en la piel al final del estudio fueron evaluadas por el método HPLC con detección de la fluorescencia (basado en un método validado. Límite de cuantificación: 1ng.mL<sup>-1</sup>).

	Differin Gel 0,1%	Fórmulas A (Filmógeno Kollidon VA64 (4%))
Concentración (% m/m)	0,1	0,1
Dosis depositada (µg)	7,03 ± 1,41	5,69 ± 0,45
N	6	6
SC + Epidermis		

	Differin Gel 0,1%	Fórmulas A (Filmógeno Kollidon VA64 (4%))
Ng	49,63 ± 35,72	60,94 ± 17,12
% dosis	0,75 ± 0,59	1,08 ± 0,30
Dermis		
Ng	4,12 ± 5,12	1,37 ± 1,46
% dosis	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,03%

	Differin Gel 0,1%	Fórmulas A (Filmógeno Kollidon VA64 (4%))
Dosis absorbida		
ng	0,62 ± 0,95	ILQ (Inferior al Límite de Cuantificación)
% dosis	0,01 ± 0,01	ILQ
Cantidad total penetrada		
Ng	54,36 ± 32,10	62,31 ± 17,77
% dosis	0,82 ± 0,54	1,10 ± 0,32
Masa balance		
µg	6,05 ± 1,15	4,95 ± 0,56
% dosis	86,21 ± 3,14	86,87 ± 4,62

**Conclusiones del estudio:**

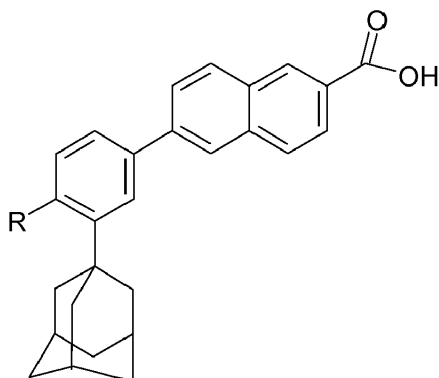
- Las formulaciones Differin Gel 0,1% y Gel Kollidon VA64 presentan el mismo perfil de distribución SC + Epidermis/Dermis con la mayor parte del adapaleno presente en las capas superiores cutáneas.
- La cantidad total penetrada de adapaleno es ligeramente superior con la formulación Gel Kollidon VA64.

Conclusión general

La formulación gel que contiene el Kollidon VA64 mejora la tolerancia del adapaleno sin modificar el perfil de distribución ni la cantidad total penetrada.

## REIVINDICACIONES

1.- Composición que incluye, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado del ácido naftoico y al menos un agente filmógeno, caracterizada porque el derivado de ácido naftoico está bajo una forma dispersada en dicha composición y es un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

donde R representa un átomo de hidrógeno, un radical hidróxilo, un radical alquilo ramificado o no, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un radical cicloalifático,

10 y porque se elige el agente filmógeno entre los polivinilpirrolidonas, los derivados acetatos de vinilo, los alcoholes polivinilos, los polímeros cianoacrílicos, los copolímeros de acrílico/metacrílicos y polimetacrilato/butilacrilato, y el hialuronato de sodio.

2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del derivado del ácido naftoico está comprendida entre 0,001% y 10%, preferentemente entre 0,01% y 5% y, más preferentemente, entre 0,05% y 2% en peso del peso total de la composición.

15 3.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el derivado de ácido naftoico se elige entre el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico, el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftoico, el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-deciloifenil]-2-naftoico y el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hexiloifenil]-2-naftoico.

4.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el derivado de ácido naftoico es el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico.

20 5.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque la concentración en ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico es aproximadamente de 0,1% en peso con respecto al peso total de la composición.

6.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque la concentración en ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico es aproximadamente de 0,3% en peso con respecto al peso total de la composición.

25 7.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se elige el agente filmógeno entre el hialuronato de sodio y la copovidona.

8.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración en agente filmógeno está comprendida entre 0,5% y 20% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente, entre 1% y 10%.

30 9.- Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque la concentración en agente filmógeno es de 2%, 4%, ó 6% en peso del peso total de la composición.

10.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se presenta en forma de una dispersión acuosa, hidroalcohólica o aceitosa, de un gel acuoso, anhidro o lipofílico, de una emulsión de consistencia líquida, semilíquida o sólida obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa o a la inversa, o de una suspensión de consistencia suave, semilíquida o sólida o también de una micro emulsión, de micro cápsulas, de micro partículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

35

11.- Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque se presenta en forma de un gel.

12.- Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque se presenta en forma de una crema.

13.- Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque se presenta en forma de una loción.

14.- Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque se presenta en forma de un gel-crema.

15.- Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque comprende en el agua:

- De 0,1% a 0,3% de un derivado del ácido naftoico;
- de 1% a 10% al menos de un agente filmógeno;
- de 0,1% a 3% de agentes gelificantes;
- de 0,01% a 1,5% de agentes quelatantes;
- de 0,1% a 10% de un agente humectante; y
- de 0,01% a 3% de agentes conservantes.

5

10 16.- Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque comprende en el agua:

- de 0,1% a 0,3% de un derivado del ácido naftoico;
- de 1% a 10% al menos de un agente filmógeno;
- de 0,1% a 3% de agentes gelificantes;
- de 0,01% a 1,5% de agentes quelatantes;
- de 0,1% a 10% de un agente humectante; y
- de 0,1% a 20% de un agente emoliente;
- de 0,01% a 3% de agentes conservantes.

15

17.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada porque comprende en el agua:

- de 0,1% a 0,3% de un derivado del ácido naftoico;
- de 1% a 10% al menos de un agente filmógeno;
- de 0,1% a 3% de agentes gelificantes;
- de 0,01% a 1,5% de agentes quelatantes;
- de 0,1% a 10% de un agente humectante;
- de 0,1% a 20% de un agente emoliente;
- de 0,1% a 30% de fase grasa;
- de 0,01% a 3% de agentes conservantes;
- de 0 a 10% de emulsificantes.

20

25

18.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para una utilización como medicamento.

30

19.- Procedimiento de preparación de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende la etapa de mezcla de un vehículo fisiológicamente aceptable que incluye al menos un derivado del ácido naftoico con al menos un agente filmógeno, con el fin de obtener una composición en la cual dicho derivado de ácido naftoico está bajo una forma dispersada en dicha composición.

35

20.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 19, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) mezcla del derivado de ácido naftoico con al menos un agente humectante, y al menos un agente quelatante en agua, hasta que dicho derivado de ácido naftoico esté dispersado perfectamente, con el fin de obtener la fase activa acuosa;

b) mezcla de al menos un agente filmógeno con agua con el fin de obtener una fase filmógena;

40

c) introducción de la fase filmógena obtenida en b) en la fase activa acuosa obtenida en a) o a la inversa, con el fin

de obtener una composición acuosa.

21.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 20, caracterizado porque comprende además, después de la etapa c), una etapa de mezcla de la composición acuosa obtenida en c) con al menos una fase grasa con el fin de obtener una emulsión.

- 5 22.- Utilización de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o a la prevención de las afecciones dermatológicas vinculadas a un desorden de la queratinización referente a la diferenciación y a la proliferación celular elegida entre los acné vulgares, comedonianos, Pápulo Pustuloso, papulocomedonianos, noduloquísticos, los acné conglobata, los acné queloides de la nuca, los acné miliares recidivantes, los acné necróticos, los acné neonatal, los acné profesionales, los acné rosáceos, los acné seniles, los acné solares y los acné medicamentosos.
- 10

23.- Utilización de una composición según la reivindicación 22 para la preparación de una composición farmacéutica destinada a prevenir y/o a tratar los acné vulgares.

- 24.- Utilización cosmética de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello, en el tratamiento de las pieles fisiológicamente grasas o para prevenir y/o luchar contra el envejecimiento fotoinducido o cronológico.
- 15