

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 654**

51 Int. Cl.:

<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01) <b>A61K 8/11</b>	(2006.01)
<b>A61Q 7/00</b>	(2006.01) <b>A61K 8/67</b>	(2006.01)
<b>A61Q 17/04</b>	(2006.01) <b>A61K 8/73</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01) <b>A61K 8/81</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/36</b>	(2006.01) <b>A61Q 5/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/38</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/327</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/185</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/04</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 12153666 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2460562**

54 Título: **Gel-crema que contiene al menos un retinoide y peróxido de benzoilo**

30 Prioridad:

**21.12.2006 FR 0655784**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MALLARD, CLAIRE;  
LOUIS, FABIENNE y  
AT, EMMANUELLE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 599 654 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

Gel-crema que contiene al menos un retinoide y peróxido de benzoílo

- 5 La invención se relaciona con una composición en forma de gel-crema que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, adapaleno y peróxido de benzoílo dispersado.

10 La utilización de varias clases de principios activos es una herramienta terapéutica a la que se recurre frecuentemente, especialmente para el tratamiento de trastornos dermatológicos. En efecto, diferentes antifúngicos, como los derivados de alilaminas, los triazoles, los antibacterianos o antimicrobianos, como por ejemplo los antibióticos, las quinolonas y los imidazoles, se asocian clásicamente en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. También se conoce la utilización de los peróxidos, las vitaminas D y los retinoides para el tratamiento tópico de diversas patologías ligadas a la piel o a las mucosas, en particular el acné.

15 Se utiliza igualmente en dermatología la combinación de varios tratamientos locales (antibióticos, retinoides, peróxidos, zinc) para permitir aumentar la eficacia de los principios activos y disminuir su toxicidad (Cunliffe W.J., J. Dermatol. Treat., 2000, 11 (supl. 2), S13-S14).

La aplicación múltiple de diferentes productos dermatológicos puede resultar bastante pesada y esclavizante para el paciente.

20 Se comprende, pues, el interés que existe en tratar de obtener un nuevo tratamiento eficaz sobre las afecciones dermatológicas en una composición estable que ofrezca una buena cosmetividad y que permita una aplicación única y una utilización agradable para el paciente.

Entre este arsenal de productos terapéuticos que se le proponen al experto en la técnica, no había nada que le animara a asociar, en la misma composición, el peróxido de benzoílo y un retinoide.

25 Sin embargo, la formulación de tal composición plantea diversos problemas.

30 En primer lugar, la eficacia del peróxido de benzoílo va ligada a su descomposición cuando entra en contacto con la piel. En efecto, son las propiedades oxidantes de los radicales libres producidos en esta descomposición las que dan lugar al efecto deseado. Además, con el fin de mantener una eficacia óptima del peróxido de benzoílo, es importante prevenir su descomposición antes de la utilización, es decir, durante el almacenamiento.

35 Ahora bien, el peróxido de benzoílo es un compuesto químico inestable, lo que hace difícil su formulación en productos acabados.

40 La solubilidad y la estabilidad del peróxido de benzoílo fueron estudiadas por Chellquist *et al.* en etanol, propilenglicol y diferentes mezclas de polietilenglicol 400 (PEG 400) y agua (Chellquist E.M. y Gorman W.G., Pharm. Res., 1992, Vol 9: 1341-1346). El peróxido de benzoílo es particularmente soluble en PEG 400 y etanol, como muestra la tabla siguiente:

Solvente	Solubilidad del peróxido de benzoílo (mg/g)
PEG 400	39,6
Etanol	17,9
Propilenglicol	2,95
Propilenglicol/agua (75:25)	0,36
Glicerina	0,15
Agua	0,000155

45 Este documento precisa además que la estabilidad del peróxido de benzoílo está fuertemente influenciada por la composición química de la formulación y por la temperatura de almacenamiento. El peróxido de benzoílo es extremadamente reactivo y se degrada en solución a baja temperatura debido a la inestabilidad de su unión peróxido. Los autores constatan así que el peróxido de benzoílo en solución se degrada más o menos rápidamente en todos los solventes estudiados en función del tipo de solvente y de su concentración.

Los tiempos de degradación del peróxido de benzoílo en el PEG 400 (0,5 mg/g), en el etanol y en el propilenglicol son respectivamente de 1,4, 29 y 53 días a 40°C. Tal degradación no permite la preparación de un producto destinado a la venta.

50 Se sabe además que el peróxido de benzoílo es más estable en agua y propilenglicol cuando está en suspensión (es decir, en forma dispersa), ya que no se degrada después de 90 días de conservación en estos solventes. Así, para limitar el problema de inestabilidad rápida del peróxido de benzoílo en solución, resulta ventajoso formular el peróxido de benzoílo en forma dispersa. Sin embargo, este tipo de formulación no es totalmente satisfactorio en la medida en que se constata siempre una degradación del peróxido de benzoílo en el producto acabado.

55 Otra dificultad que hay que superar para la preparación de una composición que contiene a la vez peróxido de benzoílo y un retinoide es que la mayoría de los retinoides son particularmente sensibles a la oxidación natural, a la luz visible y a los ultravioleta, y, al ser el peróxido de benzoílo un oxidante fuerte, la compatibilidad química de estos

compuestos en una misma formulación plantea numerosos problemas de estabilidad desde el punto de vista físico y químico.

5 Se realizó un estudio de estabilidad de dos retinoides combinando dos productos comercializados, uno que contiene un retinoide (tretinoína o adapaleno) y el segundo a base de peróxido de benzoílo (B. Martin *et al.*, Br. J. Dermatol. (1998) 139 (supl. 52), 8-11). La presencia de la formulación a base de peróxido de benzoílo provoca una degradación muy rápida de los retinoides sensibles a la oxidación: se mide que el 50% de la tretinoína se degrada en 2 horas y el 95% en 24 horas. En la composición en la cual el retinoide es el adapaleno, no se midió ninguna degradación del adapaleno durante 24 horas. Este estudio confirma que el peróxido de benzoílo se degrada y  
10 degrada los retinoides sensibles a la oxidación en el curso del tiempo liberando progresivamente ácido benzoico en productos acabados.

Ahora bien, está claro que la degradación del peróxido de benzoílo y de los retinoides no es deseable en la medida en que perjudica a la eficacia de la composición que los contiene.

15 Nada incitaba a asociar estos dos principios activos con el fin de obtener una composición estable de tipo gel-crema sabiendo que se sabía habitualmente que la presencia del peróxido de benzoílo desestabilizaba química y físicamente este tipo de composición.

20 La solicitud de patente WO03/05547 describe composiciones que contienen un retinoide, y especialmente adapaleno, y peróxido de benzoílo disperso, así como un agente gelificante independiente del pH, y que se presentan en forma de un gel. Estas composiciones son geles acuosos, y no geles-crema con un contenido del 5 al 30% en peso de fase grasa.

25 La publicación de B. Martin *et al.*, Br. J. Dermatol. (1998) 139 (supl. 52), 8-11, antes citada describe la mezcla extemporánea de un gel de adapaleno al 0,1% (Differin 0,1%) con una loción de peróxido de benzoílo al 10% (Cutacnyl 10% loción). Estas composiciones no contienen fase grasa.

30 La solicitud de patente FR 2.687.312 describe una composición que contiene un peróxido, tal como el peróxido de benzoílo, destinada al tratamiento de las arrugas y de las bolsas palpebrales. Las composiciones descritas en este documento no contienen adapaleno, sino solamente, como opción, una cantidad de vitamina A, y en cantidades extremadamente pequeñas, inferiores a 300.000 UI.

35 La formulación en gel-crema del peróxido de benzoílo y de un retinoide puede resultar ventajosa para los tratamientos tópicos, tales como el del acné, ya que, al tiempo que aporta emoliencia, evita especialmente dejar que permanezca un tacto demasiado graso sobre la piel.

40 Ahora bien, otra dificultad que hay que superar para la preparación de tal composición que contiene especialmente principios activos dispersos, tales como el adapaleno y el peróxido de benzoílo, es la sedimentación de los principios activos. En efecto, si el tacto «ligero» de tal formulación va ligado al hecho de que la fase externa sea acuosa, también depende de su composición y especialmente de la presencia de espesantes. Ahora bien, en los geles-crema los espesantes de fase grasa, tales como las ceras, los alcoholes y los ésteres grasos sólidos, se ven muy disminuidos en favor de gelificantes de fase acuosa. Sin embargo, la mayoría de los gelificantes de fase acuosa se desestabilizan por el ácido benzoico que se libera en la degradación del peróxido de benzoílo.

45 En efecto, los agentes espesantes más habitualmente utilizados para la formulación de geles con peróxido de benzoílo son los polímeros de ácido acrílico (carbómero) y las celulosas solas o asociadas a silicatos.

Ahora bien, la utilización de carbómeros en composiciones de tipo gel acuoso no da buenos resultados en términos de estabilidad química del peróxido de benzoílo y en términos de estabilidad reológica. Como describe Bollinger (Bollinger, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, vol 5), se ha observado una pérdida del 5 al 20% de peróxido de benzoílo al cabo de 2 meses a 40°C según el neutralizador del carbómero utilizado. Además, la liberación de ácido benzoico provoca la despolimerización de los carbómeros, para dar una caída de viscosidad que puede conllevar un desfase.

50 En otros geles constituidos por una mezcla de hidroxipropilcelulosa y de silicato de aluminio y de magnesio, se observa igualmente una caída de viscosidad en el curso del tiempo que conlleva una sedimentación de los principios activos en suspensión y una heterogeneidad de la dispersión en el producto acabado.

55 Esta inestabilidad de los geles de peróxido de benzoílo perjudica a su eficacia y a su cosmetividad y es extremadamente probable que aparezca en los geles crema. Un producto acabado, en particular cuando se trata de composiciones farmacéuticas o cosméticas, debe conservar durante toda su vida criterios fisicoquímicos precisos que permitan garantizar su calidad farmacéutica o cosmética, respectivamente. Entre estos criterios, es necesario  
60 que las propiedades reológicas se conserven. Éstas definen el comportamiento y la textura de la composición en la aplicación, pero también las propiedades de liberación del principio activo [Rapport commission SFSTP 1998] y la homogeneidad del producto cuando los principios activos están presentes en él en estado disperso.

65 Existe, pues, la necesidad de disponer de un gel-crema física y químicamente estable que contenga peróxido de benzoílo y un retinoide.

Ahora bien, la Solicitante ha desarrollado una composición que satisface esta necesidad. Tal composición es un gel-crema tal como se define en la reivindicación 1, y que contiene especialmente:

- peróxido de benzoílo disperso, especialmente en forma libre o encapsulada;
- adapaleno;
- al menos un compuesto lipófilo que compone la fase grasa;
- y al menos un gelificante independiente del pH que tiene una buena estabilidad física, es decir, que no presenta caída de viscosidad en el tiempo y a temperaturas comprendidas entre 4 y 40°C, y que mantiene una buena estabilidad química de los dos principios activos (peróxido de benzoílo y adapaleno), es decir, que no se constata degradación de los principios activos en el tiempo y a temperaturas comprendidas entre 4 y 40°.

Las composiciones de la presente invención pueden presentarse en todas las formas galénicas normalmente utilizadas para una aplicación tópica, y especialmente en forma de gel-crema de consistencia semilíquida del tipo leche a consistencia sólida del tipo crema, obtenidos por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag).

El experto en la materia velará por seleccionar los excipientes que constituyen las composiciones según la invención en función de la consistencia deseada y de manera que las propiedades ventajosas de la composición según la invención sean respetadas.

La Solicitante ha descubierto también de manera sorprendente que se podía obtener una perfecta dispersión de los principios activos siguiendo un procedimiento de preparación particular. Este procedimiento de preparación permite obtener una granulometría óptima y una dispersión homogénea de los dos principios activos en la composición, garantizando al mismo tiempo la estabilidad física del producto.

La invención se relaciona, pues, con una composición en forma de un gel-crema que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, adapaleno y peróxido de benzoílo disperso.

La composición según la invención está en forma de un gel-crema acuoso tal como se define en la reivindicación 1.

El gel-crema se caracteriza por la presencia de gelificantes de fase acuosa y de una fase grasa. Por el contrario, no hay emulsionante(s), lo que diferencia a los geles-crema de las emulsiones.

Por emulsionantes, se entienden compuestos anfífilos que poseen una parte hidrofóbica que tiene una afinidad por el aceite y una parte hidrofílica que tiene una afinidad por el agua, creando así una unión entre las dos fases. Los emulsionantes iónicos o no iónicos estabilizan, pues, las emulsiones Ac/Ag adsorbiéndose en la interfaz y formando capas lamelares de cristales líquidos.

En particular, la composición según la invención es estable física y químicamente.

Por medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con una aplicación tópica sobre la piel, las faneras y/o las mucosas.

La composición según la invención contiene al menos un retinoide seleccionado entre el adapaleno y sus sales. Se entiende por sales del adapaleno las sales formadas con una base farmacéuticamente aceptable, especialmente bases minerales, tales como la sosa, la potasa y el amoníaco, o bases orgánicas, tales como la lisina, la arginina y la N-metilglucamina.

Se entiende igualmente por sales del adapaleno las sales formadas con aminas grasas, tales como la dioctilamina y la estearilamina.

La composición según la invención incluye entre un 0,001 y un 5%, y ventajosamente entre un 0,01 y un 1%, en peso de adapaleno con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre un 0,01 y un 0,5%, preferiblemente entre un 0,1 y un 0,4%, en peso de adapaleno, aún más preferentemente un 0,3% en peso de adapaleno.

El peróxido de benzoílo podrá ser utilizado tanto en la forma libre como en una forma encapsulada, por ejemplo en forma adsorbida sobre, o absorbida en, cualquier soporte poroso. Puede tratarse, por ejemplo, de peróxido de benzoílo encapsulado en un sistema polimérico constituido por microesferas porosas, como por ejemplo microesponjas vendidas bajo la denominación de Microsponges P009A Benzoyl peroxide por la sociedad Amcol.

Por ejemplo, en las composiciones para el tratamiento del acné, el peróxido de benzoílo es utilizado preferentemente a concentraciones que van del 2 al 10% en peso y más particularmente del 2,5 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición. El adapaleno es por su parte utilizado en este tipo de composición a concentraciones que van generalmente del 0,01 al 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

Ventajosamente, la granulometría del adapaleno y del peróxido de benzoílo es tal que al menos un 80% en número de las partículas, y preferentemente al menos un 90% en número de las partículas, tienen un diámetro inferior a 25 µm y al menos un 99% en número de las partículas tienen un diámetro inferior a 100 µm.

El gel-crema según la invención incluye uno o más agentes gelificantes y/o agentes de suspensión y/o agentes gelificantes independientes del pH.

Por gelificante independiente del pH, se entiende un gelificante capaz de conferir una viscosidad suficiente a la composición para mantener en suspensión el adapaleno y el peróxido de benzoílo, incluso bajo la influencia de una variación de pH debida a la liberación de ácido benzoico por el peróxido de benzoílo.

A modo de ejemplos no limitativos de agentes gelificantes y/o de agentes de suspensión y/o de agentes gelificantes independientes del pH que pueden entrar en las composiciones según la invención, se pueden citar el crosopolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30 vendido bajo la denominación de Pemulen TR-1 o Pemulen TR-2 por la sociedad Noveon; los carbómeros que se dice no son sensibles a los electrolitos, vendidos bajo la denominación de Ultrez 20® o Carbopol 1382 o de Carbopol ETD2020NF®, vendido por la sociedad Noveon; los polisacáridos, como, a modo de ejemplos no limitativos, la goma xantana, tal como el Xantural180®, vendido por la sociedad Kelco, la goma guar, los quitosanos, las carregeninas, en particular repartidas en cuatro grandes familias: K,  $\lambda$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ , tales como los Viscarin® y los Gelcarin®, comercializados por la sociedad IMCD, la celulosa y sus derivados, tales como la hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto vendido bajo la denominación de Methocel E4 premium por la sociedad Dow Chemical, o la hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido bajo la denominación de Natrosol HHX 250® por la sociedad Aqualon, o también el producto « celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sodio », vendido bajo la denominación de Avicel CL-611 por la sociedad FMC Biopolymer; la familia de los silicatos de aluminio y de magnesio, tales como el Veegum K, vendido por la sociedad Vanderbilt; la familia de los polímeros acrílicos copulados a cadenas hidrofóbicas, tales como el copolímero de PEG-150/decilo/SMDI, vendido bajo la denominación de Aculyn 44 (policondensado que tiene al menos como elementos un polietilenglicol con 150 ó 180 moles de óxido de etileno, alcohol decílico y metilen-bis(4-ciclohexilisocianato) (SMDI), al 35% en peso en una mezcla de propilenglicol (39%) y de agua (26%)); la familia de los almidones modificados, tales como el almidón de patata modificado vendido bajo la denominación de Structure Solanace, o también sus mezclas, y los gelificantes de la familia de las poli(acrilamidas), tales como la mezcla copolímero de acrilóildimetiltaurato de sodio / isohexadecano / polisorbato 80, vendida bajo la denominación Simulgel 600PHA por la sociedad Seppic, o la mezcla poli(acrilamida / isoparafina C13-14 / laureth-7, como por ejemplo la vendida bajo la denominación de Sepigel 305 por la sociedad Seppic.

Los agentes gelificantes preferidos proceden de la familia de las poli(acrilamidas), tales como el Simulgel 600PHA o el Sepigel 305; carbómeros que se dice no son sensibles a los electrolitos, tales como el Carbopol ETD2020 NF; polisacáridos, tales como la goma xantana; derivados de celulosa, tales como la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxietilcelulosa; y silicatos de aluminio y de magnesio solos o en mezcla.

El gelificante o el agente de suspensión tal como se ha descrito anteriormente es utilizado a concentraciones que van del 0,01 al 15%, y más preferentemente que van del 0,1 al 5%.

Entre los agentes quelantes, se pueden citar a modo de ejemplos no limitativos el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), el ácido etilendiamino-di(O-hidroxifenilacético) (EDDHA), el ácido hidroxil-2-etilendiaminotriacético (HEDTA), el ácido etildiaminodi(O-hidroxil-p-metilfenil)acético (EDDHMA) y el ácido etilendiaminodi(5-carboxi-2-hidroxifenil)acético (EDDCHA).

A modo de agente quelante preferido, se puede citar el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

Las concentraciones de agente quelante pueden variar del 0% al 1,5%, preferentemente del 0,05% al 0,5%, en peso con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes humectantes a concentraciones del 0 al 10% en peso con respecto al peso total de la composición. Cuando estos ingredientes están presentes en la composición, lo están a concentraciones que van del 0,001 al 10%, preferentemente del 0,1% al 10%, preferiblemente del 0,1% al 7%, de agente(s) humectante(s), y más preferentemente aún que van del 2 al 7% en peso, con respecto al peso total de la composición. Deben ser no solubilizantes de los principios activos al porcentaje utilizado, no deben provocar reacciones exotérmicas nefastas para el peróxido de benzoílo, deben ayudar a la buena dispersión de los principios activos y deben tener propiedades antiespumantes. El poder humectante es la tendencia de un líquido a extenderse sobre una superficie.

Preferentemente, se trata de agentes humectantes que pueden presentar un HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 7 a 16. A modo de ejemplo no limitativo, se citarán los Poloxámeros, y más particularmente el Synperonic PE/L44 y/o el Synperonic PE/L62, vendidos por la sociedad Uniqema; glicoles, tales como el propilenglicol, el dipropilenglicol, el propilenglicol dipelargonato, el lauroglicol y el etoxidiglicol; ésteres de sorbitán, tales como el monooleato de POE(20) sorbitán, vendido bajo la denominación de Tween 80 por la sociedad Uniqema, y el monoestearato de POE(20) sorbitán, vendido bajo la denominación de « Tween 60 » por la sociedad Uniqema; los éteres de alcoholes grasos, tales como el Cetareth-20, vendido bajo la denominación de Eumulgin B2 por la sociedad Cognis; los ésteres de glicerol, tales como el monoestearato de glicerol, vendido bajo la denominación de « Cutina GMS » por la sociedad Cognis, el polioxi(etilén) (21) estearil éter, vendido bajo la denominación de Brij 721 por la sociedad Uniqema, el sesquiestearato de metilglucosa, vendido bajo la denominación de Glucate SS por la sociedad Noveon, y el sesquiestearato de PEG-20 metilglucosa, vendido bajo la denominación de Glucamate SSE-20 por la sociedad Noveon.

Entre los agentes humectantes, se utilizan preferentemente agentes humectantes que pueden presentar preferentemente un HLB de 10 a 14, sin que esta lista sea limitativa, compuestos de la familia de los Poloxámeros, y más particularmente el Synperonic PE/L44 y/o el Synperonic PE/L62, o glicoles, tales como el propilenglicol, el dipropilenglicol, el propilenglicol dipelargonato, el lauroglicol y el etoxidiglicol.

5 Los agentes humectantes particularmente preferidos son el propilenglicol o el Synperonic PE/L44 (copolímero de bloques de polietileno-polipropilenglicol; polioxietileno-polioxipropileno).

10 Según la invención, el gel-crema incluye al menos agua, al menos un agente gelificante y/o agente de suspensión y/o agentes gelificantes independientes del pH, y puede también incluir uno o más agentes humectantes.

15 La composición según la invención incluye igualmente una fase grasa. Esta fase grasa incluye compuestos lipófilos solos o en mezcla, como, por ejemplo, los aceites vegetales, minerales, animales o sintéticos, aceites de siliconas y sus mezclas.

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

25 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.

30 Como aceite animal, se pueden citar la lanolina, el escualeno, el aceite de pescado y el aceite de visón, con, como derivado, el escualano, vendido bajo la denominación Cosbiol® por la sociedad Laserson.

35 Como aceite sintético, se pueden citar un éster, tal como el isononanoato de cetearilo, como el producto vendido bajo la denominación de Cetiol SN PH® por la sociedad Cognis France, el palmitato de isopropilo, como el producto vendido bajo la denominación de Crodamol IPP® por la sociedad Croda, el adipato de diisopropilo, vendido bajo la denominación de Crodamol DA por la sociedad Croda, y el triglicérido caprílico/cáprico, tal como Miglyol 812®, vendido por la sociedad Hüls / Univar.

40 Como aceite de silicona volátil o no volátil, se pueden citar dimeticonas, como los productos vendidos bajo la denominación de Q7-9120 silicone fluid, de viscosidad comprendida entre 20 cst y 12.500 cst, o el producto vendido bajo la denominación de ST-Cyclomethicone 5NF® por la sociedad Dow Corning.

45 También se podrán incluir cuerpos grasos sólidos, tales como ceras naturales o sintéticas. En este caso, el experto en la materia adaptará la temperatura de calentamiento de la preparación en función de la presencia o no de estos sólidos.

50 Para la composición según la invención, se prefieren los aceites sintéticos y los aceites de silicona, y más particularmente el Marcol 152® y la ST-Cyclomethicone 5 NF®.

55 La fase acuosa del gel-crema según la invención puede incluir agua. Este agua puede ser especialmente un agua floral, tal como el agua de aciano, o un agua termal o mineral natural, por ejemplo seleccionada entre el agua de Vittel, las aguas de la cuenca de Vichy, el agua de Uriage, el agua de la Roche Posay, el agua de Avène o el agua de Aix les Bains.

60 La composición puede incluir además cualquier aditivo habitualmente utilizado en el ámbito cosmético o farmacéutico, tal como un estabilizador del peróxido de benzoilo (a modo de ejemplo, el docusato de sodio, el olefino-C14-16-sulfonato de sodio), agentes neutralizantes de tipo bases o ácidos habituales minerales u orgánicos (a modo de ejemplo, la trietanolamina, la solución de sosa al 10%, el tampón ácido cítrico/citrato de sodio, el tampón ácido succínico/succinato de sodio), antioxidantes, filtros solares, conservantes, cargas, electrolitos, humectantes y/o emolientes, colorantes, perfumes, aceites esenciales, principios activos cosméticos, hidratantes, vitaminas, ácidos grasos esenciales, esfingolípidos, compuestos autobronceadores, tales como la DHA, y agentes calmantes y protectores de la piel, tales como la alantoína. Por supuesto, el experto en la materia velará por seleccionar este o estos eventuales compuestos complementarios, y/o su cantidad, de tal manera que las propiedades ventajosas de la composición según la invención no resulten alteradas o no lo sean substancialmente.

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

Se pueden citar a modo de ejemplos de conservantes el cloruro de benzalconio, el bronopol, la clorhexidina, el clorocresol y sus derivados, el alcohol etílico, el alcohol fenético, el fenoxietanol, el sorbato de potasio, la diazolidinilurea, el cloruro de benzalconio, el fenoxietanol, el alcohol bencílico, la diazolidinilurea, los parabenos o sus mezclas.

Se pueden citar como ejemplos de agentes humectantes y/o emolientes la glicerina, el sorbitol, los azúcares (a

modo de ejemplo, la glucosa, la lactosa), los PEG (a modo de ejemplo, el Lutrol E400), la urea, los aminoácidos (a modo de ejemplo, la serina, la citrulina, la alanina).

En particular, la invención se relaciona igualmente con una composición farmacéutica o cosmética en forma de gel-crema que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable y compatible con la aplicación tópica sobre la piel, las faneras o las mucosas, los ingredientes (expresados en porcentaje en peso) seleccionados entre:

- de un 0,001 a un 5%, preferentemente de un 0,01% a un 0,5%, de adapaleno;
- de un 0,025 a un 10%, preferentemente de un 2 a un 10%, de peróxido de benzoilo;
- de un 30% a un 95%, preferentemente de un 50% a un 85%, de agua;
- de un 0,01% a un 15%, preferentemente de un 0,1% a un 5%, de uno o más agentes gelificantes y/o agentes de suspensión y/o agentes gelificantes independientes del pH;
- de un 5% a un 30% de fase grasa;
- de un 0% a un 1,5%, preferentemente de un 0,05% a un 0,5%, de agentes quelantes;
- de un 0% a un 10%, preferentemente de un 2% a un 7%, de uno o más agentes humectantes;
- de un 0% a un 3%, preferentemente de un 0,05% a un 1%, de agentes conservantes;
- de un 0% a un 20%, preferentemente de un 2% a un 15%, de agentes humectantes y/o emolientes;
- de un 0% a un 3%, preferentemente de un 0,05% a un 2%, de agentes estabilizantes;
- de un 0% a un 10%, preferentemente de un 0,1% a un 5%, de agentes neutralizantes.

La presente invención tiene también por objeto la composición tal como se ha descrito anteriormente a modo de medicamento.

La invención se relaciona igualmente con la utilización de la nueva composición tal como se ha descrito anteriormente en cosmética y en dermatología.

Gracias a la actividad queratolítica, bactericida y antiinflamatoria del peróxido de benzoilo y a la actividad marcada de los retinoides en los campos de la diferenciación y de la proliferación celular, las composiciones de la invención son particularmente convenientes en los ámbitos terapéuticos siguientes:

- 1) para tratar las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y con la proliferación, especialmente para tratar los acnés vulgares, de comedones y polimorfos, las rosáceas, los acnés noduloquísticos, los conglobata, los acnés seniles, los acnés secundarios, tales como el acné solar, medicamentoso o profesional, y la hidradenitis supurativa;
- 2) para tratar otros tipos de alteraciones de la queratinización, especialmente las ictiosis, los estados ictiosiformes, la enfermedad de Darrier, las queratodermias palmoplantares, las leucoplasias y los estados leucoplasiformes y el liquen cutáneo o mucoso (bucal);
- 3) para tratar otras afecciones dermatológicas ligadas a una alteración de la queratinización con un componente inflamatorio y/o inmuoalérgico, y especialmente todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico, o también la atopia cutánea, tal como el eczema o la atopia respiratoria, o también la hipertrofia gingival; los compuestos pueden ser también utilizados en ciertas afecciones inflamatorias que no presentan alteración de la queratinización, tales como las foliculitis;
- 4) para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas, y ya sean o no de origen vírico, tales como las verrugas vulgares, las verrugas planas, el molluscum contagiosum y la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas y las proliferaciones que puedan estar inducidas por los ultravioleta, especialmente en el caso de las queratosis actínicas;
- 5) para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico;
- 6) para tratar de manera preventiva o curativa las alteraciones de la cicatrización y las úlceras cutáneas, para prevenir o para reparar las estrías, o también para favorecer la cicatrización;
- 7) para luchar contra las alteraciones de la función sebácea, tales como la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;
- 8) en el tratamiento de cualquier afección de origen fúngico a nivel cutáneo, tal como el tinea pedis y el tinea versicolor;
- 9) en el tratamiento de afecciones dermatológicas con componente inmunológico;
- 10) en el tratamiento de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones U.V., y
- 11) en el tratamiento de afecciones dermatológicas ligadas a una inflamación o una infección de los tejidos que rodean al folículo piloso, especialmente debidas a una colonización o infección microbiana, especialmente el impétigo, la dermatitis seborreica, la foliculitis o la sicosis barbae, o que implican a cualquier otro agente bacteriano o fúngico.

Las composiciones según la invención están particularmente adaptadas al tratamiento, de manera preventiva o curativa, de los acnés vulgares.

Un objeto de la invención se relaciona igualmente con la preparación de una composición farmacéutica destinada a la prevención y/o al tratamiento de las afecciones dermatológicas ligadas a trastornos de la diferenciación y/o de la proliferación celular y/o de la queratinización, preferentemente los acnés vulgares.

Las composiciones según la invención encuentran también una aplicación en la higiene corporal y capilar.

La presente invención se relaciona así igualmente con la utilización cosmética no terapéutica de una composición según la invención para hacer rebrotar el cabello o evitar su caída, para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello o para prevenir y/o luchar contra el envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico.

Preferentemente, dichas composiciones según la invención son administradas por vía tópica.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de una composición tal como se ha descrito anteriormente. Dicho procedimiento se caracteriza por incluir una etapa de mezcla de un medio fisiológicamente aceptable con al menos un derivado del ácido naftoico y al menos peróxido de benzoílo.

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 seleccionada.

En general, la preparación de una composición según la invención es realizada así según el procedimiento principal siguiente:

a) mezcla del adapaleno con agua hasta su perfecta dispersión, con el fin de obtener la fase activa 1;

b) mezcla del peróxido de benzoílo con agua hasta su perfecta dispersión, con el fin de obtener la fase activa 2;

c) mezcla de al menos un gelificante y/o agente de suspensión y/o agente gelificante independiente del pH con agua, eventualmente uno o más agentes quelantes, uno o más conservantes, uno o más humectantes y/o emolientes, uno o más agentes estabilizantes y los aditivos hidrófilos con el fin de obtener la fase acuosa;

d) eventualmente, mezcla de al menos dos compuestos lipófilos con el fin de obtener la fase grasa;

e) mezcla de las dos fases activas obtenidas en a) y b) para obtener una fase activa única;

f) introducción de la fase activa única obtenida en e) en la fase acuosa obtenida en c);

g) introducción del compuesto único de la fase grasa o eventualmente de la fase grasa obtenida en d) con el fin de obtener un gel-crema;

h) si es necesario, se añaden los aditivos termosensibles;

i) si es necesario, se introduce un agente de neutralización del gelificante en el gel-crema obtenido en h) o i);

j) si es necesario, se añade un complemento de agua.

En general, se realiza así la preparación de una composición según la invención según el procedimiento alternativo siguiente:

a') Las etapas a) y b) son reagrupadas para obtener la etapa a'), que corresponde a la mezcla del adapaleno y del peróxido de benzoílo con agua y al menos un agente humectante, hasta su perfecta dispersión, con el fin de obtener la fase activa única.

Las etapas c), d), f), g), h), i) y j) del procedimiento principal permanecen inalteradas. La etapa e) queda, por su parte, suprimida.

Según un modo particular, la preparación de una composición según la invención es realizada, a modo de ejemplo, según el procedimiento principal siguiente:

a) Se mezcla el adapaleno con al menos un agente humectante, en agua, hasta que el adapaleno se dispersa perfectamente, con el fin de obtener la fase activa 1.

b) Se mezcla el peróxido de benzoílo con al menos un agente humectante, en agua, hasta que se dispersa perfectamente, con el fin de obtener la fase activa 2.

c) Se solubilizan en agua con agitación, si es necesario en caliente, uno o más gelificantes y/o agentes de suspensión y/o agentes gelificantes independientes del pH (a excepción de la poliacrilamida) y eventualmente uno o más agentes quelantes, uno o más conservantes, uno o más humectantes y/o emolientes, uno o más agentes estabilizantes y los aditivos hidrofílicos no termosensibles. Se mantienen la agitación y el eventual calentamiento hasta la homogeneidad para obtener la fase acuosa.

d) Eventualmente, se mezclan, si es necesario, en caliente al menos aceites, y eventualmente cuerpos grasos sólidos, y conservantes y los aditivos lipofílicos no termosensibles hasta la homogeneidad, con el fin de obtener la fase grasa.



e) Se mezclan las fases activas 1 y 2 para obtener una fase activa única.

f) Se añade la fase activa única obtenida en e) a la fase acuosa obtenida en c).

5 g) Eventualmente, se introduce la poliacrilamida en la fase obtenida en f).

h) Se introduce el único constituyente de fase grasa o eventualmente dicha fase grasa obtenida en d) en la fase obtenida en f) o g), con el fin de obtener un gel-crema.

10 i) Si es necesario, se añaden los aditivos termosensibles.

j) Si es necesario, se introduce un agente de neutralización del gelificante en el gel-crema obtenido en f), con el fin de obtener el pH deseado.

15 k) Si es necesario, se añade un complemento de agua.

En particular, se realiza así la preparación de una composición según la invención según el procedimiento alternativo siguiente:

20 a') Las etapas a) y b) son reagrupadas para obtener la etapa a'), que corresponde a la mezcla del adapaleno y del peróxido de benzoílo con agua y al menos un agente humectante, hasta su perfecta dispersión, con el fin de obtener la fase activa única.

25 Las etapas c), d), f), g), h), i), j) y k) del procedimiento principal permanecen inalteradas. La etapa e) queda, por su parte, suprimida.

Más concretamente, a modo de ejemplo, el procedimiento principal de preparación de la composición según la invención comprende las etapas siguientes:

30 Etapa a: Preparación de la fase activa 1:

En un vaso de precipitados, se pesan el principio activo (adapaleno), una parte del agua purificada y el o los agentes humectantes (tipo propilenglicol, Synperonic PE/L62, Synperonic PE/L44). Se los dispersa con agitación hasta su perfecta dispersión.

35 Etapa b: Preparación de la fase activa 2:

En un vaso de precipitados, se pesan el principio activo (peróxido de benzoílo), una parte del agua purificada y el o los agentes humectantes (tipo propilenglicol, Synperonic PE/L62, Synperonic PE/L44). Se los dispersa con agitación hasta su perfecta dispersión.

40 Etapa c: Preparación de la fase acuosa:

45 En el vaso de precipitados, se introducen con agitación, si es necesario en caliente, el resto del agua purificada, el o los gelificantes (tipo Carbopol, Pemulen TR1, Xantural, Methocel) y/o agentes de suspensión (tipo Avicel CL-611) y/o gelificantes independientes del pH (a excepción del Simulgel 600PHA) y eventualmente uno o más agentes quelantes (tipo EDTA), uno o más humectantes y/o emolientes (tipo glicerina), uno o más agentes estabilizantes (tipo docusato de sodio), uno o más conservantes (tipo metilparabén) y los aditivos hidrofílicos no termosensibles. Se mantienen la agitación y el eventual calentamiento hasta la perfecta homogeneidad.

50 Etapa d: Preparación de la fase grasa (eventual):

55 En un vaso de precipitados, los compuestos oleosos (tipo olepal isoesteárico, Cetiol SN, Crodamol DA, Speziol C18, Miglyol 812, Cosbiol), los eventuales aditivos lipofílicos no termosensibles, si es necesario con calentamiento, y eventualmente los conservantes (tipo fenoxietanol, propilparabén). Se calienta la mezcla hasta su homogeneización y se introduce la silicona volátil si esta última está presente en la composición.

Etapa e: Mezcla de las fases activas:

60 A una temperatura inferior a 40°C, se mezclan las dos fases activas obtenidas, respectivamente, en a) y b) y se mantiene la agitación hasta su perfecta homogeneización.

Etapa f: Introducción de la fase activa única en la fase acuosa:

65 Se introduce la fase activa única obtenida en la etapa e) en la fase acuosa obtenida en la etapa c).

Etapa g (eventual): Adición del Simulgel 600PHA:

Se introduce con agitación el Simulgel 600PHA en la fase obtenida en f). Se mantiene la agitación hasta su perfecta dispersión.

5

Etapa h: Adición del aceite o de la fase grasa obtenida en d):

Se introduce el único constituyente de fase grasa o eventualmente la fase grasa obtenida en la etapa d) en la mezcla obtenida en f) o g).

10

Etapa i (eventual): Adición de los aditivos termosensibles:

A una temperatura inferior a 40°C, se introducen con agitación los aditivos eventuales. Se mantiene la agitación hasta una perfecta homogeneidad.

15

Etapa j (eventual): Neutralización:

A una temperatura inferior a 40°C, se introduce el agente de neutralización del gelificante (tipo trietanolamina, la solución de sosa al 10%, el tampón ácido cítrico/citrato de sodio, el tampón ácido succínico/succinato de sodio) o el tampón de pH si es necesario, hasta el pH deseado. El producto adopta entonces una consistencia más espesa. Si es necesario, se efectúa el ajuste al 100% en agua. El producto es homogeneizado una última vez con el fin de asegurar la buena dispersión de los principios activos adapaleno y peróxido de benzoilo (revelando la observación microscópica una dispersión homogénea y sin agregados) y luego se acondiciona el producto.

20

Etapa k: Corrección de la pérdida de agua:

Se calcula la pérdida de agua en la preparación del producto y se vuelve a añadir con agitación el agua perdida, y se mantiene la agitación hasta obtener una perfecta homogeneidad.

30

La presente invención será ahora ilustrada por medio de los ejemplos siguientes.

Los ejemplos de formulaciones que se dan a continuación permiten ilustrar las composiciones según la invención sin, no obstante, limitar su alcance. Se mencionan ejemplos de procedimientos de preparación de las composiciones según la invención de modo no limitativo.

35

Más concretamente, a modo de ejemplo, el procedimiento alternativo de preparación de la composición según la invención comprende las etapas siguientes:

Etapa a': Preparación de la fase activa única:

40

Las etapas a) y b) del procedimiento principal son reagrupadas para obtener la etapa a'), que corresponde a la mezcla del adapaleno y del peróxido de benzoilo con agua y al menos un agente humectante, hasta su perfecta dispersión, con el fin de obtener la fase activa única.

45

Las etapas c), d), f), g), h), i), j) y k) del procedimiento principal permanecen inalteradas. La etapa e) es, por su parte, suprimida.

La presente invención será ahora ilustrada por medio de los ejemplos y de los datos de estabilidad física y química siguientes.

50

Los ejemplos de formulaciones que se dan a continuación permiten ilustrar las composiciones según la invención sin, no obstante, limitar su alcance.

Se entiende por estabilidad física de las formulaciones la realización de una observación macroscópica y microscópica a temperatura ambiente y a 40°C, llevada a cabo a T1 mes, T2 meses.

55

La observación microscópica permite evaluar la calidad de la dispersión de los dos principios activos. El adapaleno es observado con luz fluorescente, mientras que el peróxido de benzoilo es observado con luz polarizada.

60

La caracterización del producto acabado es completada mediante una medición del umbral de fluidez y de la viscosidad.

Para la medición del umbral de fluidez, se utiliza un reómetro HAAKE de tipo VT550 con un móvil de medición SVDIN. Los reogramas son realizados a 25°C, a una velocidad de cizalladura de 4 s<sup>-1</sup>, 20 s<sup>-1</sup> y 100 s<sup>-1</sup> ( $\dot{\gamma}$ ) y midiendo el esfuerzo cortante. Por umbral de fluidez ( $\tau_0$  expresado en Pascales), se entiende la fuerza necesaria (esfuerzo cortante mínimo) para vencer las fuerzas de cohesión de tipo Van der Waals y provocar el flujo. El umbral de fluidez es asimilado como el valor encontrado a la velocidad de cizalladura de 4 s<sup>-1</sup>.

65

## ES 2 599 654 T3

Para la medición de la viscosidad, se utilizan los viscosímetros Brookfield RVDVII+ o LVDVII+. Las gamas de viscosidades medibles con los dos tipos de Brookfield son las siguientes:

**RVDVII+ : 100cP - 40McP**

**LVDVII+ : 15cP - 6McP**

La estabilidad química es asegurada mediante una dosificación por HPLC de los principios activos. El resultado es expresado en g/g de adapaleno y de peróxido de benzoilo y en % con respecto al título esperado.

### **Ejemplo 1: Formulación de tipo gel-crema que contiene adapaleno al 0,1% y peróxido de benzoilo al 2,5%**

Se prepara la fórmula según el modo operativo antes descrito:

Constituyentes	Contenido (% m/m)
Peróxido de benzoilo	2,50
Adapaleno	0,10
Propilenglicol	5,00
Synperonic PE/L44	0,20
EDTA	0,10
Glicerina	5,00
Xantural 180	0,10
Carbopol Ultrez 20	0,70
Marcol 152	7,00
Agua purificada	csp 100%
Hidróxido de sodio 10%	csp pH 5,5±0,5
m/m	

Datos de estabilidades:

➤ Estabilidad física:

Caracterizaciones a T0		
Aspecto macroscópico	Gel-crema blanco	
Aspecto microscópico	Dispersión de los principios activos sin agregados superiores a 100 µm	
pH	5,144	
Datos de viscosidad	Haake (4 s <sup>-1</sup> /20 s <sup>-1</sup> /100 s <sup>-1</sup> )	94/123/187
	Brookfield RVDVII+ (S28; 5 rpm)	65620 cP

		T+1 mes	T+2 meses	T+3 meses
Aspecto macroscópico	TA	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
	40°C	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
Aspecto microscópico	TA	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
	40°C	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
pH	TA	5,10	5,03	5,09
	40°C	4,96	4,74	4,59
Reología Haake 4 s <sup>-1</sup> /20 s <sup>-1</sup> /100 s <sup>-1</sup>		89/121/172	87/117/168	NR
Viscosidad Brookfield RVDVII+ (S 28; 5 rpm)		65775 cP	63820 cP	67505 cP

➤ Estabilidad química:

#### Adapaleno

		T0	T+1 mes	T+2 meses
TA	g/g	0,10	0,10	0,10
	% título esperado	100	100	100
40°C	g/g	NA	0,10	0,11
	% título esperado	NA	100	110

## ES 2 599 654 T3

### Peróxido de benzoílo

Tiempo→ Condiciones de estabilidad↓		T0	T+1 mes	T+2 meses
TA	g/g	2,7	2,7	2,7
	% título esperado	108	108	108
40°C	g/g	NA	2,6	2,6
	% título esperado	NA	104	104

5 **Ejemplo 2: Formulación de tipo gel-crema espeso que contiene adapaleno al 0,1% y peróxido de benzoílo al 2,5%**

Se prepara la fórmula según el modo operativo antes descrito:

Constituyentes	Contenido (% m/m)
Peróxido de benzoílo	2,50
Adapaleno	0,10
Propilenglicol	6,00
Synperonic PE/L44	0,20
Glicerina	5,00
ST-Cyclomethicone 5NF	7,00
Simulgel 600 PHA	4,00
Agua purificada	csp 100%

10 ➤ Estabilidad física:

Caracterizaciones a T0		
Aspecto macroscópico	Gel-crema blanco	
Aspecto microscópico	Dispersión de los principios activos sin agregados superiores a 100 µm	
pH	3,542	
Datos de viscosidad	Haake (4 s <sup>-1</sup> /20 s <sup>-1</sup> /100 s <sup>-1</sup> )	236/296/449
(S29;	Brookfield RVDVII+ (S29; 5 rpm)	164650 cP

		T+1 mes	T+2 meses	T+3 meses
Aspecto macroscópico	TA	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
	40°C	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
Aspecto microscópico	TA	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
	40°C	Idéntico a T0	Idéntico a T0	Idéntico a T0
pH	TA	3,47	3,36	3,50
	40°C	3,31	3,17	3,27
Reología Haake 4 s <sup>-1</sup> /20 s <sup>-1</sup> /100 s <sup>-1</sup>		223/286/389	201/268/334	NR
Viscosidad Brookfield RVDVII+ (S29; 5 rpm)		159070 cP	150160 cP	132720 cP

15 ➤ Estabilidad química:

### Adapaleno

Tiempo→ Condiciones de estabilidad↓		T0	T+1 mes	T+2 meses
TA	g/g	0,10	0,11	0,10
	% título esperado	100	110	100
40°C	g/g	NA	0,10	0,10
	% título esperado	NA	100	100

Peróxido de benzoílo

		Tiempo→ Condiciones de estabilidad↓	T0	T+1 mes	T+2 meses
TA	g/g		2,7	2,8	2,7
	% título esperado		108	112	108
40°C	g/g		NA	2,6	2,6
	% título esperado		NA	104	104

5 **Ejemplo 3: Formulación de tipo gel-crema fluido que contiene adapaleno al 0,3% y peróxido de benzoílo al 1%**

Se prepara la fórmula según el modo operativo antes descrito:

Constituyentes	Contenido (% m/m)
Peróxido de benzoílo	1,00
Adapaleno	0,30
Lauroglicol	2,00
Synperonic PE/L62	0,20
EDTA	0,10
Metilparabén	0,20
Methocel E4MPremium	0,10
Carbopol ETD2020NF	0,30
Olepal isoesteárico	2,00
Cosbiol	8,00
Cetiol SN PH	8,00
Propilparabén	0,05
Hidróxido de sodio 10% m/m	csp pH 5,5 +/- 0,5
Agua purificada	csp 100%

10 **Ejemplo 4: Formulación de tipo gel-crema fluido que contiene adapaleno al 0,10% y peróxido de benzoílo al 0,25%**

Se prepara la fórmula según el modo operativo antes descrito:

Constituyentes	Contenido (% m/m)
Peróxido de benzoílo	0,25
Adapaleno	0,10
Propilenglicol	2,00
Synperonic PE/L62	0,20
EDTA	0,10
Glicerina	5,00
Metilparabén	0,20
Carbopol Ultrez-20	0,30
Veegum K	0,20
Goma xantana	0,20
ST-Cyclomethicone 5NF	7,00
Propilparabén	0,10
Trietanolamina	csp pH 5,5 +/- 0,5
Agua purificada	csp 100%

15

**REIVINDICACIONES**

1. Composición que incluye, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un retinoide y peróxido de benzoílo disperso, **caracterizada por** presentarse en forma de gel-crema y por incluir ingredientes (expresados en porcentaje en peso) seleccionados entre:
- de un 0,001 a un 5% de adapaleno;
  - de un 0,025 a un 10% de peróxido de benzoílo;
  - de un 30% a un 95% de agua;
  - de un 0,01% a un 15% de uno o más agentes gelificantes y/o agentes de suspensión y/o agentes gelificantes independientes del pH;
  - de un 5% a un 30% de fase grasa compuesta por al menos un compuesto lipófilo;
  - de un 0% a un 1,5% de agentes quelantes;
  - de un 0% a un 10% de uno o más agentes humectantes;
  - de un 0% a un 3% de agentes conservantes;
  - de un 0% a un 20% de agentes humectantes y/o emolientes;
  - de un 0% a un 3% de agentes estabilizantes;
  - de un 0% a un 10% de agentes neutralizantes.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ingredientes (expresados en porcentaje en peso) seleccionados entre:
- de un 0,01% a un 0,5% de adapaleno;
  - de un 2 a un 10%, de peróxido de benzoílo;
  - de un 50% a un 85% de agua;
  - de un 0,1% a un 5% de uno o más agentes gelificantes y/o agentes de suspensión y/o agentes gelificantes independientes del pH;
  - de un 5% a un 30% de fase grasa compuesta por al menos un compuesto lipófilo;
  - de un 0,05% a un 0,5% de agentes quelantes;
  - de un 2% a un 7% de uno o más agentes humectantes;
  - de un 0,05% a un 1% de agentes conservantes;
  - de un 2% a un 15% de agentes humectantes y/o emolientes;
  - de un 0,05% a un 2% de agentes estabilizantes;
  - de un 0,1% a un 5% de agentes neutralizantes.
3. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada por** estar el peróxido de benzoílo en forma encapsulada o libre.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** estar desprovista de emulsionante.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** ser estable física y químicamente.
6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** seleccionar el compuesto lipófilo entre los aceites vegetales, minerales, animales y sintéticos, los aceites de siliconas y sus mezclas.
7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada por** seleccionar el compuesto lipófilo entre los aceites de parafina, el aceite de almendra dulce, el aceite de palma, el aceite de soja, el aceite de sésamo, el aceite de girasol, la lanolina, el escualeno, el aceite de pescado, el aceite de visón, el escualano, el isononanoato de cetearilo, el adipato de diisopropilo, el palmitato de isopropilo, el adipato de diisopropilo, el triglicérido caprílico/cáprico, un aceite de silicona volátil o no volátil y ceras naturales o sintéticas.
8. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** seleccionar el agente gelificante entre los compuestos de la familia de las poliacrilamidas; los carbómeros que se dice no son sensibles a los electrolitos; los polisacáridos; la celulosa y sus derivados y los silicatos de aluminio y de magnesio.
9. Composición según la reivindicación 8, **caracterizada por** seleccionar el agente gelificante entre la mezcla copolímero de acriloldimetilaurato de sodio / isohexadecano / polisorbato 80, la mezcla poliacrilamida / isoparafina C13-14 laureth-7, los carbómeros que se dice no son sensibles a los electrolitos, la goma xantana, la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxietilcelulosa.
10. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** seleccionar el agente humectante entre un poloxámero y el propilenglicol.
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a modo de medicamento.

12. Procedimiento de preparación de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado por** incluir sucesivamente las etapas siguientes:

- 5 a) mezcla del adapaleno con agua hasta su perfecta dispersión, con el fin de obtener la fase activa 1;
- b) mezcla del peróxido de benzoílo con agua hasta su perfecta dispersión, con el fin de obtener la fase activa 2;
- c) mezcla de al menos un gelificante y/o agente de suspensión y/o agente gelificante independiente del pH con agua, eventualmente uno o más agentes quelantes, uno o más conservantes, uno o más humectantes y/o emolientes, uno o más agentes estabilizantes y los aditivos hidrófilos con el fin de obtener la fase acuosa;
- 10 d) eventualmente, mezcla de al menos dos compuestos lipófilos con el fin de obtener la fase grasa;
- e) mezcla de las dos fases activas obtenidas en a) y b) para obtener una fase activa única;
- f) introducción de la fase activa única obtenida en e) en la fase acuosa obtenida en c);
- g) introducción del compuesto único de la fase grasa o eventualmente de la fase grasa obtenida en d) con el fin de obtener un gel-crema;
- h) si es necesario, se añaden los aditivos termosensibles;
- 15 i) si es necesario, se introduce un agente de neutralización del gelificante en el gel-crema obtenido en h) o i);
- j) si es necesario, se añade un complemento de agua.

13. Procedimiento de preparación de la composición según la reivindicación 12, **caracterizado por** incluir sucesivamente las etapas siguientes:

- 20 a) Se mezcla el adapaleno con al menos un agente humectante, en agua, hasta que el adapaleno se dispersa perfectamente, con el fin de obtener la fase activa 1.
- b) Se mezcla el peróxido de benzoílo con al menos un agente humectante, en agua, hasta que se dispersa perfectamente, con el fin de obtener la fase activa 2.
- 25 c) Se solubilizan en agua con agitación, si es necesario en caliente, uno o más gelificantes y/o agentes de suspensión y/o agentes gelificantes independientes del pH (a excepción de la poliacrilamida) y eventualmente uno o más agentes quelantes, uno o más conservantes, uno o más humectantes y/o emolientes, uno o más agentes estabilizantes y los aditivos hidrofílicos no termosensibles. Se mantienen la agitación y el eventual calentamiento hasta la homogeneidad para obtener la fase acuosa.
- 30 d) Eventualmente, se mezclan, si es necesario, en caliente al menos aceites, y eventualmente cuerpos grasos sólidos, y conservantes y los aditivos lipofílicos no termosensibles hasta la homogeneidad, con el fin de obtener la fase grasa.
- e) Se mezclan las fases activas 1 y 2 para obtener una fase activa única.
- 35 f) Se añade la fase activa única obtenida en e) a la fase acuosa obtenida en c).
- g) Eventualmente, se introduce la poliacrilamida en la fase obtenida en f).
- h) Se introduce el único constituyente de fase grasa o eventualmente dicha fase grasa obtenida en d) en la fase obtenida en f) o g), con el fin de obtener un gel-crema.
- i) Si es necesario, se añaden los aditivos termosensibles.
- 40 j) Si es necesario, se introduce un agente de neutralización del gelificante en el gel-crema obtenido en f), con el fin de obtener el pH deseado.
- k) Si es necesario, se añade un complemento de agua.

45 14. Utilización de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a prevenir o a tratar las afecciones dermatológicas ligadas a trastornos de la diferenciación y/o de la proliferación celular y/o de la queratinización.

15. Utilización de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para fabricar una preparación farmacéutica destinada a prevenir o a tratar los acnés vulgares.

50 16. Utilización cosmética no terapéutica de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para hacer rebrotar el cabello o evitar su caída, para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello o para prevenir y/o luchar contra el envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico.

55 17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización para el tratamiento de las pieles con tendencia acneica o para el tratamiento de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones UV.