

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 106**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01)
A61K 36/00	(2006.01)
A61K 36/48	(2006.01)
A61K 36/53	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)
A61P 17/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026219**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160279**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14775788 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2968136**

54 Título: **Formulaciones de crema estabilizadas que comprenden aceite de sándalo**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361780038 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2018

73 Titular/es:

**SANTALIS HEALTHCARE CORPORATION
(100.0%)
18618 Tuscany Stone, Suite 100
San Antonio, TX 78258, US**

72 Inventor/es:

**CLEMENTS, IAN;
CASTELLA, PAUL y
LEVENSON, COREY**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 661 106 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

Formulaciones de crema estabilizadas que comprenden aceite de sándalo

5 Resumen

En el presente documento se proporcionan formulaciones de crema que comprenden aceite de sándalo, un antioxidante y un tampón de fosfato. También se proporcionan métodos de preparación y uso de las formulaciones. Además, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto por administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de crema que comprende aceite de sándalo, un antioxidante y un tampón de fosfato, en el que el sujeto tiene un trastorno de la piel o se encuentra en riesgo de desarrollar un trastorno de la piel.

Descripción de las figuras

- 15 La Figura 1 es un gráfico que muestra la disminución del pH a 25 °C y a 40 °C para una formulación de crema que no comprende ningún antioxidante frente al pH estable observado a 25 °C y a 40 °C para formulaciones de crema que comprenden aceite de sándalo y un antioxidante. Este gráfico representa los datos mostrados en las Tablas 3-7.
- 20 La Figura 2 es un gráfico que muestra la disminución del pH de una formulación de crema que comprende aceite de sándalo, en la que la formulación no comprende ningún antioxidante.

Descripción detallada

- 25 En las presentes composiciones y métodos, se puede usar aceite de cualquier miembro del género *Santalum*. Por ejemplo, y no para ser limitante, se puede utilizar sándalo del este de la india (*Santalum album*) o sándalo del oeste australiano (*Santalum spicatum*) en cualquiera de los métodos y las composiciones que se exponen en el presente documento. Varios otros miembros de especies del género tienen también maderas fragantes y se encuentran en la India, Australia, Indonesia, y las islas del pacífico. También se pueden usar *Santalum ellipticum*, *S. freycinetianum*, y
- 30 *S. paniculatum*, y los sándalos hawaianos. También se puede usar aceite de sándalo del este de la india rectificado de árboles cultivados en Australia (PISO).

Como se ha expuesto anteriormente, se puede usar *Santalum spicatum* (sándalo del oeste australiano). Otras especies producidas en Australia que se pueden utilizar en los métodos y las composiciones que se exponen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, *S. acuminatum*, *S. lanceolatum*, *S. murrayanum*, *S. obtusifolium* y *S. album*. Las composiciones que se exponen en el presente documento pueden comprender uno o más aceites de sándalo. El aceite o aceites se pueden obtener a partir de uno o más miembros del género *Santalum*. El aceite de sándalo puede ser aceite de duramen de sándalo.

- 40 Los componentes de las especies *S. spicatum* y *S. album* son diferentes. Una comparación de los componentes del vapor destilado de los aceites de sándalo australiano e indio se presenta en la Tabla 1. Los componentes y sus porcentajes pueden variar con el método de extracción.

Tabla 1: Perfiles habituales de aceite de duramen de sándalo		
Compuesto	% de <i>S. spicatum</i>	% de <i>S. album</i>
E nerolidol	2,1 %	0,1 %
Alfa-santaleno	nd	0,5 %
Cis-alfa-(trans) bergamoteno	nd	0,7 %
Epi-beta-santaleno	nd	1,1 %
Beta-santaleno	nd	0,3 %
Gamma-curcumeno	nd	0,2 %
Dendrolasina	1,2 %	0,2 %
Alfa-santalol	17,2 %	48,7 %
Beta-bisabolol	2,3 %	0,5 %
Epi -alfa-bisabolol	8 %	nd
Z-alfa trans -bergamotol	4,2 %	2,4 %

Compuesto	% de <i>S. spicatum</i>	% de <i>S. album</i>
Epi beta -santalol	1,2 %	5 %
Cis -beta-santalol	11,4 %	20,4 %
E,E, farnesol	6,5 %	nd
Cis nuciferol	13,5 %	0,6 %
Z-beta-curcumen-12-ol	7,9 %	0,2 %
cis lanceol	2,9 %	1,5 %

El aceite de sándalo se puede preparar mediante destilación de vapor, extracción con CO₂ supercrítico, extracción con disolvente, hidrodestilación y las combinaciones de los mismos. El aceite de sándalo también puede ser doble destilado. También es posible sintetizar uno o más de los ingredientes activos del aceite de duramen de sándalo, que se identifica en la Tabla 1 y a continuación combinar los ingredientes activos individuales conjuntamente.

Como se usa en el presente documento, un aceite de sándalo puede ser un aceite de sándalo que está de acuerdo con las especificaciones de la Organización Internacional de Normalización (ISO) para el aceite y por lo tanto comprende un 20-45 % de santaloles, cuando proviene del *S. spicatum*, y un 57-79 % cuando proviene del *S. album*. Sin embargo, el 20-45 % de santaloles y el 57-79 % de santaloles se determinan frente al aceite puro y antes de que tal aceite se combine con cualquier otro disolvente, excipiente o ingrediente activo. Se entiende que una preparación eficaz de aceite de sándalo puede tener una concentración de santaloles menor (o mayor) que el aceite de sándalo a partir del que se prepara, y que las concentraciones eficaces se pueden obtener a partir de aceites de sándalo que están fuera de las especificaciones de la ISO antes de la formulación. Un santalol puede ser un α -santalol (mostrado a continuación), un β -santalol (mostrado a continuación), o cualquier otro isómero o derivado activo (tales como ésteres) de los mismos.



20 alfa-santalol



beta-santalol

Como se usa en el presente documento, un aceite de sándalo puede comprender al menos aproximadamente un 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o un 99 % de santaloles o cualquier porcentaje entre los porcentajes que se exponen en el presente documento, cuando se obtiene a partir de *S. spicatum*. El aceite de sándalo puede comprender al menos aproximadamente un 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o un 99 % de santaloles o cualquier porcentaje entre los porcentajes que se exponen en el presente documento, cuando se obtiene a partir de *S. album*. El aceite se puede extraer de árboles cultivados o de cultivos celulares de células de los árboles.

En los métodos y las composiciones que se exponen en el presente documento, el aceite de sándalo puede comprender los ingredientes en las cantidades enumeradas en la Tabla 1 más o menos aproximadamente un 20 %, y más preferentemente más o menos aproximadamente un 10 %, 5 %, 2 %, 1 % o cualquier porcentaje entre los porcentajes que se exponen en el presente documento.

También se entiende que la actividad del aceite de sándalo se puede deber a uno o más componentes que se exponen en la Tabla 1 que actúan por separado o conjuntamente. Por lo tanto, en el presente documento se exponen formulaciones que aumentan la concentración del componente o componentes activos y reducen la concentración del componente o componentes inactivos. Se pueden formular versiones sintéticas de los componentes activos, o sus derivados, junto con o para reemplazar a los componentes de origen natural del aceite de sándalo.

En el presente documento se proporcionan formulaciones de crema que comprenden aceite de sándalo, un antioxidante y un tampón de fosfato. Estas formulaciones de crema exhiben un pH estable, a lo largo del tiempo, para temperaturas que varían de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C, en comparación con las formulaciones de crema que comprenden aceite de sándalo, en las que la formulación no comprende ningún antioxidante (es decir, está relativamente desprovista de antioxidantes). Por ejemplo, estas formulaciones exhiben un pH estable durante un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho

meses, nueve meses, diez meses, once meses, un año o más después de que se prepare la formulación. Estas formulaciones también soportan la decoloración. El aceite de sándalo en estas formulaciones puede estar presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan formulaciones de crema terapéuticamente eficaces que comprenden aceite de sándalo, un antioxidante y un tampón de fosfato.

5 Como se utiliza en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de aceite de sándalo es una cantidad que es suficiente para reducir los efectos de un trastorno de la piel o un síntoma de un trastorno de la piel. La cantidad terapéuticamente eficaz de aceite de duramen de sándalo utilizada las composiciones que se exponen en el presente documento puede ser, por ejemplo, una concentración mayor de aproximadamente un 0,3 % (p/p) y
 10 hasta aproximadamente un 70 % (p/p). Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser aproximadamente un 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6,0 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7,0 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8,0 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9,0 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10,0 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 %, 11,0 %, 11,1 %, 11,2 %, 11,3 %, 11,4 %, 11,5 %, 11,6 %, 11,7 %, 11,8 %, 11,9 %, 12,0 %, 12,1 %, 12,2 %, 12,3 %, 12,4 %, 12,5 %, 12,6 %, 12,7 %, 12,8 %, 12,9 %, 13,0 %, 13,1 %, 13,2 %, 13,3 %, 13,4 %, 13,5 %, 13,6 %, 13,7 %, 13,8 %, 13,9 %, 14,0 %, 14,1 %, 14,2 %, 14,3 %, 14,4 %, 14,5 %, 14,6 %, 14,7 %, 14,8 %, 14,9 %, 15,0 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento.

La cantidad terapéuticamente eficaz de aceite de sándalo puede ser de aproximadamente un 1,0 % a
 25 aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 1,0 % a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 1,0 % a aproximadamente un 7,5 %, de aproximadamente un 1,0 % a aproximadamente un 10,0 %, de aproximadamente un 1,0 % a aproximadamente un 15,0 %, de aproximadamente un 2,0 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 2,0 % a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 2,0 % a aproximadamente un 7,5 %, de aproximadamente un 2,0 % a aproximadamente un 10,0 %, de aproximadamente un 2,0 % a aproximadamente un 15,0 %, de aproximadamente un 3,0 % a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 3,0 % a aproximadamente un 7,5 %, de aproximadamente un 3,0 % a aproximadamente un 10,0 %, de aproximadamente un 3,0 % a aproximadamente un 15,0 %, de aproximadamente un 4,0 % a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 4,0 % a aproximadamente un 7,5 %, de aproximadamente un 4,0 % a aproximadamente un 10,0 %, de aproximadamente un 4,0 % a aproximadamente un 15,0 %, de aproximadamente un 5,0 % a aproximadamente un 7,5 %, de aproximadamente un 5,0 % a aproximadamente un 10,0 % o de aproximadamente un 5,0 % a aproximadamente un 15 % (p/p), de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 10 % a un 20 %, de aproximadamente un 10 % a un 30 %, de aproximadamente un 10 % a un 40 %, de aproximadamente un 10 % a un 50 %, de aproximadamente un 10 % a un 60 %, de aproximadamente un 10 % a un 70 %, de aproximadamente un 20 % a un 30 %, de aproximadamente un 20 % a un 40 %, de aproximadamente un 20 % a un 50 %, de aproximadamente un 20 % a un 60 %, de aproximadamente un 20 % a un 70 %, de aproximadamente un 30 % a un 40 %, de aproximadamente un 30 % a un 50 %, de aproximadamente un 30 % a un 60 %, de aproximadamente un 30 % a un 70 %, de aproximadamente un 40 % a un 50 %, de aproximadamente un 40 % a un 60 %, de aproximadamente un 40 % a un 70 %, de aproximadamente un 50 % a un 60 %, de aproximadamente un 50 % a un 70 % o de aproximadamente un 60 % a
 45 un 70 %. El experto en la materia entiende que los demás componentes de la formulación, por ejemplo, el antioxidante y el tampón de fosfato se pueden ajustar a medida que aumenta la cantidad de aceite de sándalo en la formulación.

Las formulaciones que se proporcionan en el presente documento comprenden un antioxidante. El antioxidante se
 50 puede seleccionar entre el grupo que consiste en *t*-butil hidroquinona (TBHQ), Rosamox y RSST de Botanessentials. Se pueden usar uno o más antioxidantes seleccionados entre el grupo que consiste en *t*-butil hidroquinona (TBHQ), Rosamox y RSST de Botanessentials en las formulaciones que se proporcionan en el presente documento. Se pueden usar otros antioxidantes y se conocerán por el experto en la materia. Por ejemplo, y no para ser limitantes, se pueden usar como antioxidantes uno o más de α -tocoferol, beta-caroteno, hidroxianisol butilado (BHA),
 55 hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cafeico, luteína, licopeno, selenio, vitamina A, vitamina C, y vitamina E. Algunos ejemplos adicionales de antioxidantes adecuados incluyen compuestos botánicos antioxidantes putativos, tales como, por ejemplo, semillas de uva, té verde, *Scutellaria baicalensis*, ginseng americano, *ginkgo biloba*, y similares.

La concentración del antioxidante puede ser de aproximadamente un 0,03 % (p/p) a aproximadamente un 3 % (p/p),
 60 por ejemplo, de un 0,03 % (p/p) a un 0,1 % (p/p), de un 0,03 % (p/p) a un 0,2 % (p/p), de aproximadamente un 0,03 % (p/p) a aproximadamente un 0,3 % (p/p), de un 0,03 % (p/p) a aproximadamente un 0,4 % (p/p), de un 0,03 % (p/p) a un 0,5 % (p/p). Por ejemplo, la concentración puede ser aproximadamente un 0,05 %, 0,055 %, 0,06 %, 0,065 %, 0,07 %, 0,075 %, 0,08 %, 0,085 %, 0,09 %, 0,095 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento.
 65 En otro ejemplo, la concentración de TBHQ puede ser de aproximadamente un 0,03 % (p/p) a aproximadamente un

- 0,1 % (p/p). Por ejemplo, la concentración de TBHQ puede ser aproximadamente un 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 % o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento. En otro ejemplo, la concentración de Rosamox puede ser de aproximadamente un 0,1 % (p/p) a aproximadamente un 1 % (p/p). Por ejemplo, la concentración de Rosamox puede ser aproximadamente un 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,35 %, 0,4 %, 0,45 %, 0,5 %, o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento. En una formulación que comprende RSST de Botanessentials, la concentración de RSST de Botanessentials puede ser un 0,5 % (p/p). Por ejemplo, la concentración de RSST de Botanessentials puede ser aproximadamente 0,5.
- 10 Las formulaciones que se exponen en el presente documento también comprenden un tampón de fosfato. El tampón de fosfato puede ser, por ejemplo, fosfato potásico monobásico o fosfato potásico dibásico. Se pueden usar otros tampones de fosfato, citrato y acetato. Otros tampones incluyen, pero no se limitan a, MES, Bis-Tris, ADA, aces, PIPES, MOPSO, Bis-Tris-Propano, BES, MOPS, TES, HEPES DIPSO, MOBS, TAPSO, Trizma, HEPPSO, POPSO, TEA, EPPS, Tricina, Gly-Gly, Bicina, HEPBS, TAPS, AMPD, TABS, AMPSO, CHES, CAPSO, AMP, CAPS o CABS.
- 15 La concentración del tampón, por ejemplo, un tampón de fosfato, debería ser suficiente para mantener el pH de la formulación entre 4 y 6. La concentración del tampón, por ejemplo, un tampón de fosfato, también debería ser suficiente para mantener el pH de la formulación a lo largo del tiempo, por ejemplo, de aproximadamente un mes a aproximadamente seis meses, o de aproximadamente un mes a aproximadamente un año o más, a una temperatura que varíe de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C. La concentración del tampón de fosfato puede
- 20 variar de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 10 % (p/p). Por ejemplo, la concentración puede ser aproximadamente un 0,05 %, 0,055 %, 0,06 %, 0,065 %, 0,07 %, 0,075 %, 0,08 %, 0,085 %, 0,09 %, 0,095 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6,0 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7,0 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8,0 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9,0 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10,0 %, o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento.
- 30 Las composiciones que se exponen en el presente documento pueden incluir uno o más disolventes, que incluyen, pero no se limitan a, un disolvente o disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en agua, alcohol, glicol, glicerol, glicerina, octoglicerina, diglicerol, butilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, y aceites vegetales. Algunos ejemplos de alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, 2-metil-2-propanol, hexanol, o las combinaciones de los mismos. También se pueden usar alcoholes aromáticos, por ejemplo, fenoxi etanol, alcohol bencilico, 1-fenoxi-2-propanol, y/o alcohol fenetílico. La concentración de disolvente puede
- 35 variar de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 90 % (p/p), por ejemplo, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 % (p/p) o de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 90 % (p/p). Por
- 40 ejemplo, la concentración del disolvente puede ser aproximadamente un 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento.
- Las formulaciones que se exponen en el presente documento pueden comprender además vehículos o excipientes
- 45 farmacéuticamente aceptables. También se pueden incluir otros ingredientes en las composiciones que se exponen en el presente documento, que se pueden seleccionar entre limpiadores, vitaminas, hormonas, minerales, agentes antiinflamatorios, colágeno y potenciadores de la síntesis de elastina, protectores solares UVA/UVB, emolientes, agentes hidratantes, protectores de la piel, humectantes, siliconas, ingredientes para calmar la piel, absorbentes de humedad, un polvo, mejoradores de la penetración de la piel, emulgentes, solubilizantes, espesantes, agentes
- 50 gelificantes, colorantes, perfumes, conservantes, sílice, arcillas, perlas, partículas de luffa, bolas de polietileno, mica, adyuvantes de procesamiento, y las combinaciones de los mismos. Las composiciones pueden comprender además otros excipientes tales como hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa catiónica, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroximetil celulosa, carboxi metil celulosa, óxido de polietileno (resinas Polyox), y quitosano pirrolidona carboxilato.
- 55 Algunos ejemplos de emolientes incluyen, pero no se limitan a, PEG 20 glicéridos de almendra, Probutil DB-IO, Glucam P-20, Glucam E-IO, Glucam P-10, Glucam E-20, diestearato de Glucam P-20, glicerina, propilenglicol, octoxiglicerina, acetato de cetilo, alcohol lanolínico acetilado (por ejemplo, Acetulan), cetil éter (por ejemplo, PPG-10), miristiril éter (por ejemplo, PPG-3), glicéridos de la leche hidroxilados (por ejemplo, Cremal HMG),
- 60 compuestos de policuaternio, copolímeros de cloruro de dimetil dialil amonio y ácido acrílico (por ejemplo, Merquat), dipropilenglicol metil éteres (por ejemplo, Dowanol DPM, Dow Coming), propilenglicol éteres y polímeros de silicona. Otros emolientes adecuados pueden incluir emolientes basados en hidrocarburo tales como vaselina o aceite mineral, emolientes basados en ésteres grasos, tales como ésteres de metilo, isopropilo y butilo de ácidos grasos tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, sebacato de diisopropilo, y
- 65 dipelargonato de propileno, isononoato de 2-etilhexilo, estearato de 2-etilhexilo, lactato de cetilo, lactato de laurilo,

lanolato de isopropilo, salicilato de 2-etilhexilo, miristato de cetilo, miristato de oleilo, estearato de oleilo, oleato de oleilo, laurato de hexilo, y laurato de isohexilo. Otros agentes hidratantes incluyen, pero no se limitan a, lanolina, aceite de oliva, manteca de cacao, y manteca de karité.

- 5 La concentración del excipiente o excipientes puede variar de aproximadamente un 1,0 % a aproximadamente un 90 % (p/p), incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 90 % (p/p), de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 % (p/p) o de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 90 % (p/p).
- 10 Por ejemplo, la concentración del excipiente puede ser aproximadamente un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento. También se entiende que la concentración combinada del disolvente o disolventes y el excipiente o excipientes puede variar de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 90 % (p/p), incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 90 % (p/p), de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 % (p/p) o de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 90 % (p/p). Por ejemplo, la concentración combinada del disolvente o disolventes y el excipiente o excipientes puede ser aproximadamente un 1 %, 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o cualquier porcentaje (p/p) entre los porcentajes que se exponen en el presente documento.
- 15
- 20 Cualquiera de las composiciones que se exponen en el presente documento se puede usar para tratar un trastorno de la piel en un sujeto. El trastorno de la piel puede ser, pero no se limita a, acné, psoriasis, eccema, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis seborreica), infección fúngica, infección viral, cáncer de piel, una lesión precancerosa de la piel (por ejemplo, queratosis actínica), un tumor benigno de la piel, un lunar, un papiloma cutáneo, queratosis actínica, dermatitis del pañal, *Molluscum contagiosum* e impétigo. Opcionalmente, el trastorno de la piel excluye cáncer de piel. De ese modo, cualquiera de las composiciones que se exponen en el presente documento se puede usar para fabricar un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la piel. Por ejemplo, cualquiera de las composiciones que se expone en el presente documento se puede usar para fabricar un medicamento tópico para el tratamiento de un trastorno de la piel seleccionado entre el grupo que consiste en acné, psoriasis, eccema, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis seborreica), infección fúngica, infección viral, cáncer de piel, una lesión precancerosa de la piel, un tumor benigno de la piel, un lunar, un papiloma cutáneo, queratosis actínica, dermatitis del pañal, *Molluscum contagiosum* e impétigo. Opcionalmente, el trastorno de la piel excluye cáncer de piel.
- 25
- 30 En el presente documento se proporciona un método de tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto que comprende administrar cualquiera de las composiciones que se exponen en el presente documento al sujeto, donde el sujeto tiene un trastorno de la piel o se encuentra en riesgo de desarrollar un trastorno de la piel. Como se ha expuesto anteriormente, el trastorno de la piel puede ser, pero no se limita a, acné, psoriasis, eccema, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis seborreica), infección fúngica, infección viral, cáncer de piel, una lesión precancerosa de la piel, un tumor benigno de la piel, un lunar, un papiloma cutáneo, queratosis actínica, dermatitis del pañal, *Molluscum contagiosum* e impétigo. Opcionalmente, el trastorno de la piel excluye cáncer de piel.
- 35
- 40

Además, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto que comprende administrar cualquiera de las composiciones que se exponen en el presente documento al sujeto, donde el sujeto tiene un trastorno de la piel o se encuentra en riesgo de desarrollar un trastorno de la piel. Como se ha expuesto anteriormente, el trastorno de la piel puede ser, pero no se limita a, acné, psoriasis, eccema, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis seborreica), infección fúngica, infección viral, cáncer de la piel, una lesión precancerosa de la piel, un tumor benigno de la piel, un lunar, un papiloma cutáneo, queratosis actínica, dermatitis del pañal, *Molluscum contagiosum* e impétigo.

- 45
- 50 Como se usa en el presente documento, el término sujeto puede ser un vertebrado, más específicamente un mamífero (por ejemplo, un ser humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, primate no humano, vaca, gato, cobaya o roedor), un pájaro, un reptil o un anfibio. El término no indica una edad o sexo particular. De ese modo, se pretende cubrir sujetos adultos y recién nacidos, ya sean machos o hembras. Como se usa en el presente documento, paciente o sujeto se pueden usar de forma intercambiable y se pueden referir a un sujeto con una enfermedad o un trastorno. El término paciente o sujeto incluye sujetos humanos y veterinarios.
- 55

- Como se usa en el presente documento, los términos tratamiento, tratar, que trata o que mejora se refieren a un método de reducción de los efectos de una enfermedad o afección o un síntoma de la enfermedad o afección. De ese modo, en el método desvelado, el tratamiento se puede referir a un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 % de reducción o mejora en la gravedad de una enfermedad o afección establecida o un síntoma de la enfermedad o afección. Por ejemplo, y no para ser limitantes, un método para el tratamiento de un trastorno de la piel se considera que es un tratamiento si existe un 10 % de reducción en uno o más síntomas del trastorno de la piel en un sujeto en comparación con un control. Por ejemplo, el método para tratar un trastorno de piel se considera que es un tratamiento si existe un 10 % de reducción en uno o más síntomas del trastorno de la piel en un sujeto en
- 60
- 65

comparación con un sujeto de control que no recibió ninguna composición que comprende aceite de duramen de sándalo descrita en el presente documento. El sujeto de control puede ser un sujeto sin tratar con una enfermedad o afección comparable o puede ser el mismo sujeto en ausencia del tratamiento pero en presencia del trastorno (es decir, antes o después del periodo de tratamiento eficaz). De ese modo, la reducción puede ser un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 %, o cualquier porcentaje de reducción entre 10 y 100 en comparación con los niveles de control. Se entiende que tratamiento no se refiere necesariamente a una cura o ablación completa de la enfermedad, afección, o síntomas de la enfermedad o afección.

Para los métodos de administración que se describen en el presente documento, cada método puede comprender opcionalmente la etapa de diagnosticar a un sujeto con un trastorno de la piel o con riesgo de desarrollar un trastorno de la piel. El método puede incluir además evaluar la eficacia de la formulación de aceite de sándalo y modificar el régimen de tratamiento. Los métodos incluyen opcionalmente la etapa de alterar el tratamiento basándose en la capacidad de respuesta del sujeto.

Las formulaciones de aceite de sándalo que se exponen en el presente documento se pueden proporcionar en una composición farmacéutica. Las composiciones incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación de crema que comprende el aceite de sándalo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además, puede incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, o diluyentes. Las composiciones farmacéuticas se pueden suministrar por vía local al área con necesidad de tratamiento, por ejemplo, mediante aplicación tópica. También se contemplan las administraciones térmica, vaginal y rectal.

Por vehículo farmacéuticamente aceptable se pretende indicar un material que no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo, que se puede administrar a un individuo junto con la formulación seleccionada sin causar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una forma perjudicial con los demás componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

La cantidad de agente terapéutico eficaz en el tratamiento del trastorno de la piel puede depender de la naturaleza del trastorno de la piel y sus síntomas asociados y se puede determinar mediante técnicas clínicas convencionales. Por lo tanto, las cantidades de aceite de sándalo variarán dependiendo del tipo de trastorno de la piel. Además, se pueden emplear ensayos *in vitro* para identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se emplea en la formulación también dependerá de la gravedad de la enfermedad o el trastorno y se debería decidir de acuerdo con el juicio del médico practicante o las circunstancias de cada sujeto. Las formulaciones que se describen en el presente documento también se pueden combinar con otros agentes que se utilizan para tratar un trastorno de la piel.

Por ejemplo, y no para ser limitantes, las formulaciones que se exponen en el presente documento se pueden combinar con otros agentes utilizados para tratar acné (por ejemplo, adapaleno, ácido azelaico, peróxido de benzoílo, clindamicina, eritromicina, isotretinoína, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, Bactrim/Septra, anticonceptivos orales, sulfacetamida de sodio, tazaroteno, tretinoína, espironolactona, o tratamiento con láser), rosácea (por ejemplo, tratamiento con láser, antibióticos o antihipertensivos), psoriasis (por ejemplo, esteroides tópicos, análogos de la vitamina D, antralina, retinoides tópicos, inhibidores de calcineurina, ácido salicílico, alquitrán de hulla, anticuerpos terapéuticos, o tratamiento con luz), eczema (por ejemplo, esteroides tópicos, pimecrólimus, tacrólimus, tratamiento con luz, ciclosporina, azatioprina o metotrexato), dermatitis (por ejemplo, aclometasona, hidrocortisona, triamcinolona, clobetasol, betametasona, mometasona o un glucocorticoide), dermatitis del pañal (por ejemplo, bufexamaco, eosina, vitamina A tópica, polvos de talco o pomada de dexpanthenol), infección fúngica (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, itraconazol, ketaconazol, clotrimazol o miconazol), impétigo (mupirocina, ácido fusídico, retapamulina, amoxicilina, cefalosporinas o macrólidos) o *Molluscum contagiosum* (crioterapia o legrado de lesiones).

Los intervalos se pueden expresar en el presente documento como de aproximadamente un valor particular y/o a aproximadamente otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, esto incluye del valor particular y/o al otro valor particular. De forma similar, cuando se expresan valores como aproximaciones, mediante el uso del antecedente aproximadamente, se ha de entender que se desvela el valor particular.

Se han descrito cierto número de aspectos. No obstante, se ha de entender que se pueden realizar diversas modificaciones. Además, cuando se describe una característica o una etapa se puede combinar con cualquier otra característica o etapa del presente documento incluso si la combinación no se indica explícitamente. Por lo tanto, otros aspectos están dentro del alcance de las reivindicaciones.

60 Ejemplos

Se prepararon formulaciones de crema a modo de ejemplo que comprendían aceite de sándalo del este de la india (*East Indian Sandalwood Oil*, EISO) o aceite de sándalo del este de la india rectificado (*Rectified East Indian Sandalwood Oil*, PISO) con y sin antioxidantes. A continuación, estas formulaciones se sometieron a ensayo para su capacidad de mantener el pH durante tres meses a una temperatura de 40 °C. La Tabla 1 proporciona los

componentes para las formulaciones y el pH de cada formulación a Tiempo Cero, 1 mes, 2 meses y 3 meses. Se entiende que, aunque algunas de las formulaciones de crema a modo de ejemplo que se exponen en el presente documento se prepararon con PISO, como se describe en la memoria descriptiva, se pueden usar otros aceites de sándalo en combinación con un antioxidante en cualquiera de las formulaciones que se exponen en el presente documento. Por ejemplo, también se pueden usar aceite de sándalo del este de la india (*Santalum album*), aceite de sándalo del oeste australiano (*Santalum spicatum*), *Santalum ellipticum*, *S. freycinetianum*, y *S. paniculatum*, o las combinaciones de los mismos. En otros ejemplos, se pueden usar combinaciones de aceites de sándalo que comprenden aceite de sándalo del este de la india (*Santalum album*) y aceite de sándalo del oeste australiano (*Santalum spicatum*) en las formulaciones que se describen en el presente documento.

10

Tabla 1 Crema al 10 % de EISO frente a PISO con y sin antioxidantes

Componentes	Crema de EISO al 10 % 12-0709-03	Crema de PISO al 10 % n.º 12-0829-01	Crema de PISO al 10 % con TBHQ BHC n.º 12-1010-02	Placebo al 10 % n.º 12-0829-04
Fase de Agua (Etapa A)	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Agua purificada, USP	QS	QS	QS	QS
Fosfato potásico monobásico, NF	0,418	0,418	0,418	0,418
Hidróxido sódico, NF	*0,0142	*0,0142	*0,0142	*0,0142
Lauril sulfato sódico, NF	1	1	1	1
Propilenglicol, USP	0,6	0,6	0,6	0,6
Metil parabeno, NF	0,2	0,2	0,2	0,2
Fase de aceite B (Etapa B)	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Alcohol cetílico, NF	6	6	6	6
Alcohol estearílico, NF	8	8	8	8
Palmitato de isopropilo, NF	0,25	0,25	0,25	0,25
Vaselina blanca, USP	0,25	0,25	0,25	0,25
Aceite mineral ligero, NF	0,25	0,25	0,25	10,25
Propil parabeno, NF	0,05	0,05	0,05	0,05
t-butil hidroquinona (TBHQ)	Omitido	Omitido	0,05	Omitido
Aceite de sándalo del este de la india (EISO)	10	Omitido	Omitido	Omitido
Aceite de sándalo del este de la india rectificado de árboles cultivados australianos (PISO)	Omitido	10	10	Omitido
pH @ Tiempo Cero	5,98	5,96	5,79	6,11
pH 1 mes @ 40 °C	6,04	5,82	5,80	6,05
pH 2 meses @ 40 °C	4,77	5,66	5,74	6,03
pH 3 meses @ 40 °C	3,85	5,39	5,72	6,05

Cada formulación se preparó como sigue a continuación:

- 15 1. Preparar la Fase de Agua (Etapa A) por adición de agua, fosfato potásico monobásico e hidróxido sódico y mezclar hasta disolución. Se añade agua para conseguir el volumen deseado.
2. Confirmar el pH (del apartado 1 anterior) para asegurar que el pH se encuentra entre 5,9 - 6,1.
- 20 3. Continuar la adición de los ingredientes restantes a la fase de agua.
4. Comenzar el calentamiento y mezclar la Fase de Agua (Etapa A) y la Fase de Aceite (Etapa B) a 70-75 °C

hasta disolución.

5. Mantener la temperatura entre 70-75 °C para ambas fases.

5 6. Mientras se mezcla con un disolvente, añadir la Fase de Aceite (Etapa B) a la Fase de Agua (Etapa A). Mezclar durante 5-10 minutos.

7. Cambiar para mezclar en contramovimiento/barrido lateral, y comenzar el enfriamiento del lote por debajo de 35 °C.

10 8. Completar por mezcla el lote con disolvente durante 2-5 minutos.

Se entiende que la cantidad de hidróxido sódico, NF se puede ajustar dependiendo de la cantidad de la formulación de crema que se prepara. Como se usa en el presente documento, "QS" significa *Quantum Satis* (cantidad adecuada) y significa añadir tanta cantidad como sea necesaria para conseguir el resultado deseado. Esta cantidad puede variar, pero puede ser una cantidad que se añade, por ejemplo, para llevar una formulación a una cierta cantidad o volumen, tal como un 100 % p/p.

15 20 Como se muestra en la Tabla 1, el pH de la formulación de PISO que comprende TBHQ fue estable durante tres meses a 40 °C, en comparación con el pH de la formulación de PISO que no comprendía ningún antioxidante y la formulación de EISO que no comprendía ningún antioxidante.

Se llevó a cabo un estudio adicional con otras formulaciones. El diseño para este estudio se muestra a continuación en la Tabla 2.

25

Tabla 2 - Resumen de diseño

			0 días	30 días	60 días	90 días
N.º de grupo	Temp. de almacenamiento	Fórmula				
1	25	Crema base sin antioxidante	x	x	x	x
2	40	Crema base sin antioxidante		x	x	x
3	25	Base con un 0,05 % de TBHQ	x	x	x	x
4	40	Base con un 0,05 % de TBHQ		x	x	x
5	25	Base con un 2 % de Botanessentials	x	x	x	x
6	40	Base con un 2 % de Botanessentials		x	x	x
7	25	Base con un 0,5 % de Rosamox	x	x	x	x
8	40	Base con un 0,5 % de Rosamox		x	x	x
9	25	Base con TBHQ, Botanes, Rosamox	x	x	x	x
10	40	Base con TBHQ, Botanes, Rosamox		x	x	x
		Muestras sometidas a ensayo solo para pH y aspecto				
		Envase en tarros de cristal transparente de 2 oz. (56,7 g) y monitorización mensual o 2 x mensual?				

Como se muestra en la Tabla 3, una formulación de crema que comprendía un 10 % de PISO sin antioxidante no fue estable a lo largo del tiempo, a 25 °C o 40 °C.

30

Tabla 3 - Resultados

Fecha de ensayo	Base de crema de PISO al 10 % - tampón 6 x conc. sin antioxidantes añadidos Código de lote 12-1010-01 Indicaciones solo de pH y aspecto
Inicial 10-10-12	5,83
10-11-12	5,87

Fecha de ensayo	Base de crema de PISO al 10 % - tampón 6 x conc. sin antioxidantes añadidos Código de lote 12-1010-01 Indicaciones solo de pH y aspecto	
Temperaturas	25 °C	40 °C
10-23-12 (2 semanas)	5,87	5,86
11-08-12 (1 mes)	5,83	5,78
11-21-12 (1,5 meses)	5,78	5,74
12-10-12 (2 meses)	5,64	5,62
1-04-13 (3 meses)	5,58	5,51
2-05-13 (4 meses)	5,56	5,16
3-06-13 (5 meses)	5,51	4,61

Como se muestra en la Tabla 4, el pH de una formulación de crema que comprendía un 10 % de PISO y un 0,05 % de TBHQ fue estable durante cinco meses, a 25 °C o 40 °C. Esta formulación aún era estable después de ocho meses a 25 °C o 40 °C.

5

Tabla 4

Fecha de ensayo	Base de crema de PISO al 10 % - tampón 6 x conc. + 0,05 % de TBHQ Código de lote 12-1010-02 Indicaciones solo de pH y aspecto	
Inicial 10-10-12	5,79	
10-11-12	5,85	
Temperaturas	25 °C	40 °C
10-23-12 (2 semanas)	5,84	5,83
11-08-12 (1 mes)	5,84	5,80
11-21-12 (1,5 meses)	5,80	5,77
12-10-12 (2 meses)	5,81	5,74
1-04-13 (3 meses)	5,82	5,72
2-05-13 (4 meses)	5,83	5,70
3-06-13 (5 meses)	5,86	5,62

Como se muestra en la Tabla 5, el pH de una formulación de crema que comprendía un 10 % de PISO y un 2 % de RSST de Botanessentials fue estable durante cinco meses a 25 °C, pero no a 40 °C.

10

Tabla 5

Fecha de ensayo	Base de crema de PISO al 10 % - tampón 6 x conc. + 2 % de RSST de Botanessentials Código de lote 12-1010-03 Indicaciones solo de pH y aspecto	
Inicial 10-10-12	5,87	
10-11-12	5,93	
Temperaturas	25 °C	40 °C
10-23-12 (2 semanas)	5,90	5,90
11-08-12 (1 mes)	5,92	5,82 3+ pequeñas gotas de aceite presentes en la superficie
11-21-12 (1,5 meses)	5,92	5,81 3+ pequeñas gotas de aceite presentes en la superficie
12-10-12 (2 meses)	5,93	5,80

Fecha de ensayo	Base de crema de PISO al 10 % - tampón 6 x conc. + 2 % de RSST de Botanessentials Código de lote 12-1010-03 Indicaciones solo de pH y aspecto	
1-04-13 (3 meses)	5,91	5,81 pequeñas gotas de aceite presentes en la superficie
2-05-13 (4 meses)	5,91	5,75 Ligera separación presente
3-06-13 (5 meses)	5,93	5,77 Ligera separación presente

Como se muestra en la Tabla 6, el pH de una formulación de crema que comprendía un 10 % de PISO y un 0,5 % de Rosamax fue estable durante cinco meses, a 25 °C y 40 °C. Esta formulación aún era estable después de ocho meses a 25 °C o 40 °C.

5

Tabla 6

Fecha de ensayo	Base de crema de PISO al 10 % - tampón 6 x conc. + 0,5 % de Rosamax Código de lote 12-1010-04 Indicaciones solo de pH y aspecto	
Inicial 10-10-12	5,80	
10-11-12	5,85	
Temperaturas	25 °C	40 °C
10-23-12 (2 semanas)	5,80	5,81
11-08-12 (1 mes)	5,81	5,70
11-21-12 (1,5 meses)	5,78	5,73
12-10-12 (2 meses)	5,77	5,74
1-04-13 (3 meses)	5,81	5,69
2-05-13 (4 meses)	5,79	5,65
3-06-13 (5 meses)	5,82	5,65

Como se muestra en la Tabla 7, el pH de una formulación de crema que comprendía un 10 % de PISO y un 0,05 % de TBHQ, un 0,5 % de Rosamax y un 2 % de RSST de Botanessentials fue estable durante cinco meses a 25 °C, pero no a 40 °C.

Tabla 7

Fecha de ensayo	Base de crema de PISO al 10 % - tampón 6 x conc. + 0,05 % de TBHQ + 2 % de Botanessentials + 0,5 % de Rosamax Código de lote 12-1010-05 Indicaciones solo de pH y aspecto	
Inicial 10-10-12	5,90	
10-11-12	5,93	
Temperaturas	25 °C	40 °C
10-23-12 (2 semanas)	5,88	5,91
11-08-12 (1 mes)	5,89	5,89 2-3 pequeñas gotas de aceite presentes en la superficie
11-21-12 (1,5 meses)	5,88	5,86 2-3 pequeñas gotas de aceite presentes en la superficie
12-10-12 (2 meses)	5,81	5,74 pequeñas gotas de aceite presentes en la superficie
1-04-13 (3 meses)	5,83	5,69 pequeñas gotas de aceite presentes en la superficie
2-05-13 (4 meses)	5,88	5,73 ligera separación presente

3-06-13 (5 meses)	5,86	5,74 separación presente en la superficie
-------------------	------	---

La Figura 1 proporciona una representación gráfica de los datos que se exponen en las Tablas 3-7.

Como se muestra en la Tabla 8, el pH de una formulación de crema que comprendía aceite de sándalo y tampón de fosfato, sin antioxidante, no fue estable a lo largo del tiempo. La Figura 2 es una representación gráfica de estos 5 datos.

Tabla 8

Fecha de ensayo	Tampón; sin antioxidante	
	25 °C	40 °C
07/13/12	5,87	5,85
07/17/12	5,89	5,86
07/23/12	5,85	5,84
07/30/12	5,92	5,89
08/08/12	6,18	6,04
08/13/12	5,93	5,79
08/17/12	5,9	5,77
08/21/12	5,93	5,76
08/30/12	5,92	5,41
09/04/12	5,71	5,15
09/11/12	5,57	4,77
09/19/12	5,26	4,46
09/27/12	5,2	4,02
10/10/12	4,72	3,85
10/23/12	4,42	3,74
11/08/12	4,1	3,58

Además de las formulaciones que se exponen en la Tabla 1 que comprenden un 10 % de aceite de sándalo y un antioxidante, en la Tabla 9 se exponen formulaciones adicionales a modo de ejemplo que comprenden un antioxidante y un 2,5 % o un 5 % de aceite de sándalo.

Tabla 9

Componentes	Crema al 2,5 % n.º 13-0129-02	Crema al 5 % ---	Crema al 10 % n.º 12-1010-02	Placebo n.º 13-0129-01
Fase de Agua (Etapa A)	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Agua purificada, USP	72,9178	72,9178	72,9178	72,4178
Fosfato potásico monobásico, NF	0,418	0,418	0,418	0,418
Hidróxido sódico, NF	* 0,0142	* 0,0142	* 0,0142	* 0,0142
Lauril sulfato sódico, NF	1	1	1	1
Propilenglicol, USP	0,6	0,6	0,6	0,6
Metil parabeno, NF	0,2	0,2	0,2	0,2
Fase de aceite B (Etapa B)	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Alcohol cetílico, NF	6	6	6	6
Alcohol estearílico, NF	8	8	8	8

ES 2 661 106 T3

Componentes	Crema al 2,5 % n.º 13-0129-02	Crema al 5 % ---	Crema al 10 % n.º 12-1010-02	Placebo n.º 13-0129-01
Palmitato de isopropilo, NF	0,25	0,25	0,25	0,25
Vaselina blanca, USP	0,25	0,25	0,25	0,25
Aceite mineral ligero, NF	7,75	5,25	0,25	10,25
Propil parabeno, NF	0,05	0,05	0,05	0,05
t-butil hidroquinona (TBHQ)	0,05	0,05	0,05	0,05
Fragancia n.º SD-468 (fragancia sintética de sándalo) de Creative Fragrances	N/A	N/A	N/A	0,5
Aceite de sándalo del este de la india rectificado de árboles cultivados australianos (PISO)	2,5	5	10	Omitido

Cada formulación se preparó como sigue a continuación:

- 5 1. Preparar la Fase de Agua (Etapa A) por adición de agua, fosfato potásico monobásico e hidróxido sódico y mezclar hasta disolución. Se añade agua para conseguir el volumen deseado.
2. Confirmar el pH (del apartado 1 anterior) para asegurar que el pH se encuentra entre 5,9 - 6,1.
3. Continuar la adición de los ingredientes restantes a la fase de agua.
4. Comenzar el calentamiento y mezclar la Fase de Agua (Etapa A) y la Fase de Aceite (Etapa B) a 70-75 °C hasta disolución.
- 10 5. Mantener la temperatura entre 70-75 °C para ambas fases.
6. Mientras se mezcla con un disolvente, añadir la Fase de Aceite (Etapa B) a la Fase de Agua (Etapa A). Mezclar durante 5-10 minutos.
7. Cambiar para mezclar en contramovimiento/barrido lateral, y comenzar el enfriamiento del lote por debajo de 35 °C. Se añadieron fragancias a las formulaciones de placebo por debajo de 40 °C, con un mínimo de 30 minutos de agitación.
- 15 8. Completar por mezcla el lote con disolvente durante 2-5 minutos.

Se entiende que la cantidad de hidróxido sódico, NF se puede ajustar dependiendo de la cantidad de la formulación de crema que se prepara.

- 20 Las formulaciones de crema que comprenden un 2,5 % de PISO y un 0,05 % de TBHQ, o un 5 % de PISO y un 0,05 % de TBHQ también son estables a lo largo del tiempo a 25 °C o 40 °C

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de crema que comprende
- 5 a) aceite de s3ndalo;
b) uno o m3s antioxidantes; y
c) un tamp3n de fosfato
- 10 en la que la concentraci3n de los uno o m3s antioxidantes es de un 0,03 % (p/p) a un 0,5 % (p/p), y en la que el pH de la formulaci3n est3 entre 4 y 6.
2. La formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en *t*-butil hidroquinona (TBHQ), y RSST de Botanessentials.
- 15 3. La formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el aceite de s3ndalo es de *Santalum album* o *Santalum spicatum* o una combinaci3n de los mismos.
- 20 4. La formulaci3n de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la concentraci3n del aceite de s3ndalo es de un 0,3 % (p/p) a un 10 % (p/p).
5. La formulaci3n de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la concentraci3n del antioxidante es de un 0,05 % (p/p) a un 0,1 % (p/p).
- 25 6. La formulaci3n de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el tamp3n de fosfato es tamp3n de fosfato pot3sico monob3sico o tamp3n de fosfato pot3sico dib3sico.
7. La formulaci3n de las reivindicaciones 1-6, en la que la concentraci3n del tamp3n de fosfato es de un 0,4 % (p/p) a un 10 % (p/p).
- 30 8. La formulaci3n de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulaci3n comprende adem3s un disolvente.
9. La formulaci3n de la reivindicaci3n 8, en la que el disolvente es agua.
- 35 10. La formulaci3n de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la formulaci3n comprende adem3s uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables.
- 40 11. La formulaci3n de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto.
12. La formulaci3n para su uso de la reivindicaci3n 11, en la que el trastorno de la piel se selecciona entre el grupo que consiste en acn3, psoriasis, eccema, dermatitis, infecci3n f3ngica, queratosis act3nica, dermatitis del pañal, *Molluscum contagiosum* e imp3tigo.
- 45 13. La formulaci3n para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en la que el sujeto tiene un trastorno de la piel o se encuentra en riesgo de desarrollar un trastorno de la piel.
14. La formulaci3n para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 11-13 para administraci3n t3pica.

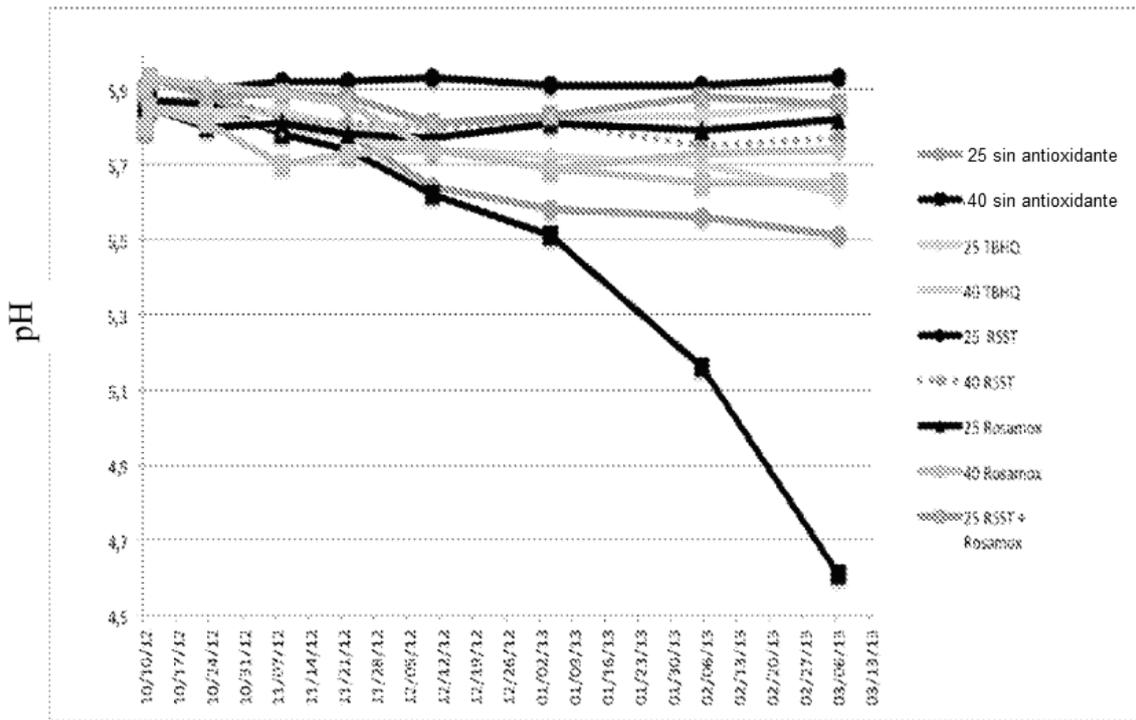


Figura 1

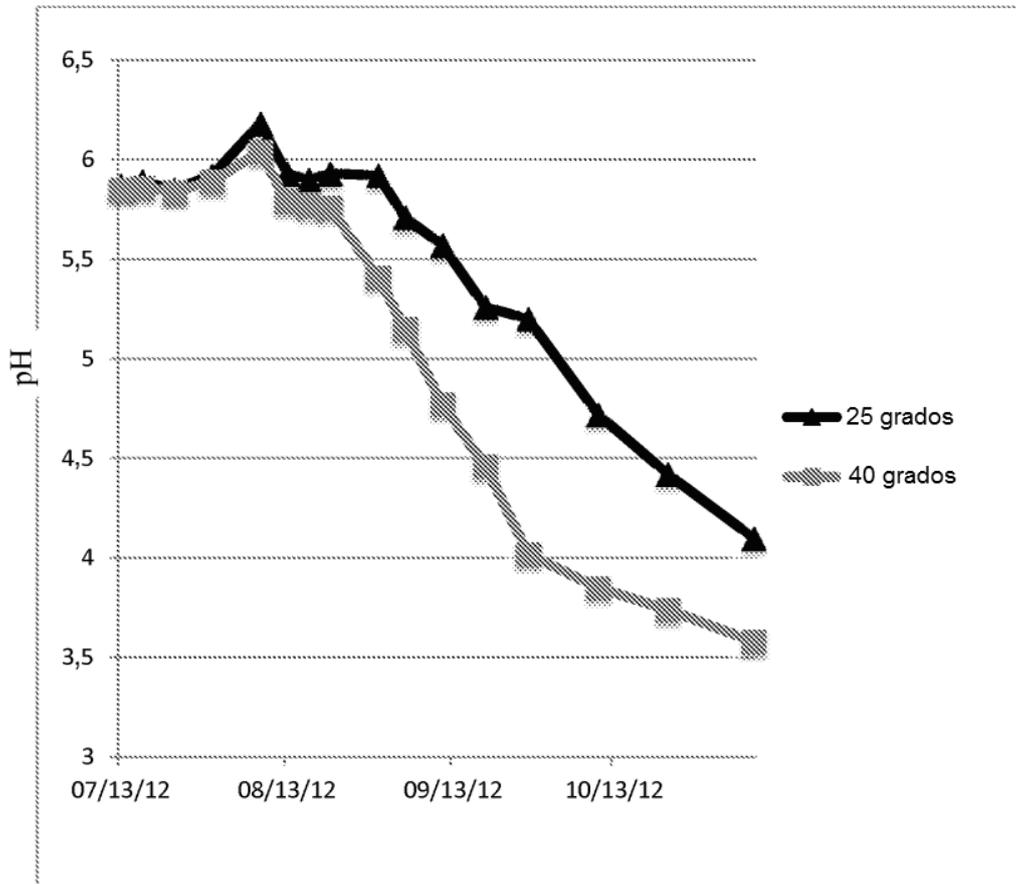


Figura 2