

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 347**

51 Int. Cl.:

A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01)
A61K 8/38 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61K 31/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2013 PCT/EP2013/073738**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076136**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2013 E 13791800 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2919745**

54 Título: **Composición de emulsión de lavado de BPO**

30 Prioridad:

13.11.2012 US 201261725957 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2018

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)
Zugerstrasse 8
6330 Cham, CH**

72 Inventor/es:

**NADAU-FOURCADE, KARINE y
MAZEAU, LAETITIA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 693 347 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

Composición de emulsión de lavado de BPO

5 La presente invención se refiere a composiciones para uso tópico y a los usos de las mismas como productos cosméticos o farmacéuticos, dichas composiciones se utilizan para el tratamiento de trastornos dermatológicos y en particular en el tratamiento del acné.

El acné es una patología multifactorial común que ataca a la piel rica en glándulas sebáceas (cara, hombro, brazos y zonas intertriginosas). Es la forma más común de dermatosis. Los siguientes cinco factores patógenos juegan un papel determinante en la formación del acné:

1. Predisposición genética,
- 10 2. Sobreproducción de sebo (seborrea),
3. Andrógenos,
4. Trastornos de la queratinización folicular (comedogénesis), y
5. Colonización bacteriana y factores inflamatorios.

15 Hay varias formas de acné, el factor común de todos es el ataque a los folículos pilosebáceos. Cabe mencionar en particular el acné conglobata, acné queloides de la nuca, acné medicamentosa, acné miliar recurrente, acné necrótico, acné neonatal, acné premenstrual, acné ocupacional, acné rosácea, acné senil, acné solar y acné común.

El acné común, también conocido como acné juvenil polimorfo, es el más corriente. Comprende cuatro etapas:

- Etapa 1 corresponde al acné comedónico caracterizado por una gran cantidad de comedones abiertos y/o cerrados y de microcistos;
- 20 • Etapa 2, o acné papulopustuloso, es de gravedad leve a moderada. Se caracteriza por la presencia de comedones abiertos y/o cerrados, de microcistos, pero también de pústulas y pápulas rojas. Principalmente afecta a la cara y deja pocas cicatrices;
- Etapa 3 o de acné papulocomedónico, es más grave y se extiende hasta la espalda, el pecho y los hombros. Está acompañado por un gran número de cicatrices;
- 25 • Etapa 4, o acné nodulocístico, está acompañado por numerosas cicatrices. Presenta nódulos y también dolorosas pústulas carmesí voluminosas.

30 Las diferentes formas de acné descritas anteriormente pueden tratarse con agentes activos tal como agentes anti seborreicos y antiinfecciosos, por ejemplo el peróxido de benzoilo (en particular el producto Eclaran® vendido por la empresa Pierre Fabre), con retinoides tales como la tretinoína (en particular el producto Retacnyl® vendido por Galderma) o isotretinoína (producto Roaccutane® vendido por Roche Laboratoires), o bien con derivados del ácido naftoico. Los derivados del ácido naftoico tal como el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico, que comúnmente se llama adapaleno (el producto Differine® vendido por Galderma), están ampliamente descritos y reconocidos como ingredientes activos que son tan eficaces como la tretinoína para el tratamiento del acné. Ioannides D., Rigopoulos D. y Katsambas A., 2002. Topical adapalene gel 0,1% vs isotretinoin gel 0,05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial [Br J Dermatol. Sep; 147(3):523-7].

35 Algunos eventos adversos aparecen con productos de receta (principalmente los retinoides tópicos/orales) que producen EAs relacionados importantes y frecuentes efectos secundarios cutáneos tales como Ziana: 27% de los sujetos muestran EAs relacionados en el lugar de aplicación y el más importante es la sequedad de la piel.

40 El régimen de cuidado de la piel recomendado por dermatólogos para el tratamiento del acné incluye los siguientes pasos:

- Paso 1: Lavar
- Paso 2: Medicar (tratamiento de receta)
- Paso 3: Hidratar y proteger

Es útil tener productos para el cuidado de la piel que mejoren los signos/síntomas del acné.

45 Está bien establecido que los tratamientos de receta son eficientes. Sin embargo, hay una necesidad de nuevas composiciones farmacéuticas tópicas bien toleradas, que tengan ambas propiedades de tratar, mejorar la calidad de la piel y lavar la piel, preferiblemente de los pacientes con acné. En consecuencia, el paso 2 de medicar es opcional

según la invención presente o puede considerarse cumplido automáticamente utilizando el peróxido de benzoilo (BPO) en la composición.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica/dermatológica tópica y especialmente proporciona una composición de lavado de BPO estable y bien tolerada.

5 La eficacia de BPO está ligada a su descomposición cuando se pone en contacto con la piel. Son las propiedades oxidantes de los radicales libres producidos durante esta descomposición lo que produce el efecto deseado. Por lo tanto, para mantener la eficacia óptima del peróxido de benzoilo, es importante evitar su descomposición antes de su uso, es decir, durante el almacenamiento.

10 BPO es un compuesto químico que es inestable y que reacciona con una gran variedad de materias primas especialmente tensioactivos y aceites. Esta inestabilidad inherente dificulta la formulación de BPO en productos terminados, especialmente composiciones de lavado que contienen tensioactivos debido al beneficio de sus propiedades de limpieza y espuma.

15 Los inventores también han observado que los tensioactivos conocidos son incompatibles con el BPO y originan composiciones menos estables. Los clásicos tensioactivos con propiedades de limpieza también son conocidos por ser irritantes de la piel.

En una forma de realización, la invención presente proporciona una composición con la finalidad de reducir los eventos adversos secundarios de los tratamientos del acné es decir la piel seca; eritema; picazón/ardor.

Productos de lavado de BPO ya existen en el mercado; el documento de patente de Estados Unidos US 2011/045037 es un ejemplo de tales productos; sin embargo, muchos no están bien estabilizados.

20 Varios productos utilizan tensioactivos anfotéricos, que ha sido demostrado que desestabilizan BPO. Por lo tanto hay un riesgo de que estas composiciones puedan ser menos estables químicamente. Algunos de estos productos indican en el envase que el producto debe agitarse vigorosamente antes de usarse. Esto indica que la composición y/o las suspensiones de BPO sufren sedimentación y por lo tanto muestran una forma de inestabilidad física. Además algunos de estos productos utilizan concentraciones tan altas de BPO y/o algunos tensioactivos que exacerban la irritación asociada con el tratamiento del acné. El efecto irritante de diferentes productos se destaca en la opinión de algunos pacientes. Varios de estos productos que poseen propiedades espumantes óptimas son preferidos por los pacientes. Estas limitaciones afectan al cumplimiento de los pacientes y en última instancia a la eficacia del tratamiento del acné

30 Las propiedades espumantes no son generalmente compatibles con las emulsiones ya que la mayoría de los emulsionantes que se requieren para formar la emulsión (es decir emulsionar la fase interna de la emulsión en la fase externa o continua), inhiben la formación de espuma, es decir, son rompedores de la espuma. Por lo tanto, es muy difícil producir un lavado de BPO basado en una emulsión con el nivel requerido de estabilidad física y química y nivel adecuado de propiedades espumantes. Sin embargo es concebible que las emulsiones de lavado de BPO basadas en una emulsión puedan ofrecer formulaciones más estéticamente atractivas que las formulaciones de lavado de BPO a base de gel. La emoliencia, sensación de la piel y extensibilidad y otras propiedades organolépticas son ventajas bien conocidas de las emulsiones; sin embargo pueden presentar problemas de estabilidad que las geles no presentan por ejemplo la separación de fase.

Hay consecuentemente necesidad de una emulsión de lavado de BPO no irritante. En una forma de realización específica, la invención presente proporciona una composición de lavado de BPO, preferiblemente una forma de lavado basada en una emulsión con las propiedades deseables de tolerancia, estabilidad y de formación de espuma.

40 El titular de la patente ha descubierto que esta necesidad podría satisfacerse usando, en la misma composición, por lo menos un agente tensioactivo determinado, gluconato de zinc, una sal o derivado del ácido glicirrónico o ácido glicirretínico y emulsionante(s) adecuado(s) para obtener una emulsión de lavado que contiene BPO con adecuada estabilidad química y física.

Así un aspecto de la presente invención es una composición, que es una emulsión de lavado tópica que comprende:

- 45 a) a) entre el 1% p/p y 5% p/p de peróxido de benzoilo (BPO),
- b) b) entre el 0,5% p/p y el 5% p/p expresado en peso de material activo con relación al peso total de la composición de por lo menos un tensioactivo aniónico y/o tensioactivo no iónico, seleccionados de sulfato de zinc coceth; isetionato de cocoilo sódico, metilisetionato de lauroilo sódico, sulfonatos de α -olefina C₁₄-C₁₆ preferentemente su sal sódica y su decilglucósido,
- 50 c) c) entre 0,1 p/p y 1% p/p de gluconato de zinc,
- d) d) entre 0,1 p/p y 1% p/p de glicirrizato dipotásico,
- e) e) entre 1 y 15% de una fase oleosa que comprende aceites minerales, aceites sintéticos y aceites de silicona, solos o en combinación,

f) f) entre 5 y 90% de una fase acuosa,

g) g) entre 0,1 y 5% de derivados de éster de azúcar, y/o ésteres de poliglicerol y/o tensioactivos de gémini.

La composición incluye peróxido de benzoilo (BPO).

5 BPO puede estar solubilizado o dispersado en la composición. En una forma de realización específica de la invención, el peróxido de benzoilo está en forma dispersa en la composición. Por de forma dispersa según la invención, se entiende que BPO se mantiene en una suspensión estable en la composición. Alternativamente, el peróxido de benzoilo está encapsulado (con excepción de la tecnología de encapsulación que se describe en el documento de patente de Estados Unidos US. 7.758.888) o adsorbido o absorbido/revestido en un soporte o forma libre.

10 Por ejemplo - BPO puede estar encapsulado en un sistema de polímero formado por microesferas porosas, tales como microesponjas que se venden bajo el nombre de peróxido de benzoilo Microsponge P009A de Cardinal Health o un polímero cruzado de alilmetacrilatos tal como Poly-pore vendido bajo el nombre de Poly-Pore 438BP/peróxido de benzoilo por Amcol HBS.

Preferiblemente, la composición comprende entre 2,5% p/p y 3,5% p/p. El porcentaje peso en peso (% p/p) se expresa en peso del ingrediente activo en relación con el peso total de la composición

15 El titular de la patente ha señalado que la estabilidad química de BPO es más difícil de lograr con concentraciones relativamente bajas de BPO (por ejemplo, <5% p/p de BPO) que con concentraciones más altas. Sin embargo, debido a la exigencia de baja irritabilidad y alta tolerabilidad, la composición de la invención debe contener una concentración de BPO preferiblemente no superior al 3,5%. Esta baja concentración conduce a dificultades adicionales para asegurar la estabilidad de BPO en la composición durante un tiempo aceptable.

20 Los inventores han observado que la mayoría de los tensioactivos bien conocidos son incompatibles con el BPO y que esto ha dado lugar a composiciones menos estables.

25 Específicamente, se encontró también que la estabilidad química de una composición que comprende BPO fue mejorada grandemente cuando se utilizaron tipos específicos de tensioactivos. De hecho, teniendo en cuenta el gran panel de los tensioactivos tales como tensioactivos anfotéricos, tensioactivos no iónicos, aniónicos o tensioactivos catiónicos, se ha demostrado en los ejemplos que sólo ciertos tensioactivos aniónicos y tensioactivos no iónicos pueden proporcionar composiciones estables con BPO para los propósitos de la invención presente.

Por lo tanto, en una forma de realización, la presente invención proporciona composiciones con la nueva generación de tensioactivos aniónicos o no iónicos muy suaves, con propiedades de limpieza y/o espumantes que se adaptan al acné y a la piel sensibles y que son compatibles con BPO y con una composición de lavado basada en una emulsión.

30 Los tensioactivos se consideran que son suaves cuando su aplicación origina una inflamación, fijación e irritación de la pie mínimos. El laurilsulfato sódico (SLS) se selecciona a menudo como un ejemplo de referencia de un tensioactivo irritante. Un agente tensioactivo suave es menos irritante que el lauril sulfato sódico, pero también que el lauriléter sulfato sódico. En general, el lauriléter sulfato sódico se considera como un tensioactivo aniónico menos irritante que SLS.

35 La presente invención proporciona composiciones con una nueva generación de tensioactivos muy suaves de limpieza y/o espumantes adaptados al acné y a la piel sensible compatibles con BPO y seleccionados de las siguientes opciones para ser utilizados solos o en combinación: sulfato de zinc coceth, isetionato de cocoil sódico, metilisetionato de lauroilo sódico, sulfonatos de α -olefina C₁₄-C₁₆ preferentemente su sal sódica y decil glucósido.

40 Por consiguiente, los tensioactivos aniónicos y/o no iónicos tienen una concentración preferentemente entre 0,25% p/p y 10% p/p expresado en peso del material activo (% p/p AM) en relación con el peso total de la composición y más preferentemente entre 0,5% p/p y 5% p/p.

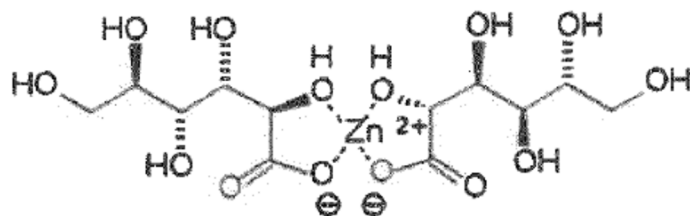
45 El material activo se refiere al porcentaje de tensioactivo puro incluido en una formulación. En muchos casos los tensioactivos disponibles comercialmente se venden como soluciones acuosas. La cantidad de AM puede variar según la cantidad de agua utilizada para diluir el tensioactivo puro y el grado de materias primas suministrado por los proveedores comerciales.

En la composición según la invención, un experto en la materia, por tanto, adaptará la concentración adecuada del tensioactivo comercial para ser utilizado en la composición a fin de alcanzar la concentración requerida entre 0,5% y 5% de material activo en relación al peso total de la composición.

50 Según la invención, la composición comprende también gluconato de zinc. El gluconato de zinc (también llamado *zincum gluconium*) es la sal de zinc del ácido glucónico. Es un compuesto iónico que consiste en dos moles de gluconato para un mol de zinc. El gluconato de zinc es una forma popular de suministro del zinc como suplemento dietético.

El ácido glucónico se encuentra naturalmente y es fabricado industrialmente por la fermentación de la glucosa, normalmente por *Aspergillus Niger*, pero también por otros hongos, por ejemplo, *Penicillium* o por bacterias, por ejemplo, *Acetobacter*, *Pseudomonas* y *Gluconobacter*. En su forma pura, es un polvo de blanco a blanquecino. También puede ser fabricado por oxidación electrolítica, aunque esto es un proceso más costoso. Las ventajas son un menor perfil microbiológico y una reacción más completa, dando un producto con una vida útil más larga.

5



La concentración de gluconato de zinc expresada en peso en relación con el peso total de la composición es entre 0,1 y 1%, preferiblemente entre 0,15 y 0,3, más preferiblemente 0,2%

10

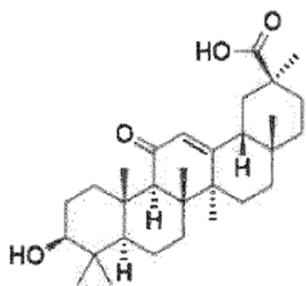
Según la invención, la composición también contiene glicirrizato dipotásico. El glicirrizato dipotásico es una sal o derivado del ácido glicirricico o del ácido glicirretínico.

El ácido glicirricico se deriva de la planta *Glycyrrhiza glabra*, o raíz de regaliz, y tiene fama de proporcionar propiedades antiirritantes y antiinflamatorias. Las propiedades tranquilizantes y calmantes de los extractos de regaliz les hacen interesantes candidatos para inclusión en los tratamientos de afecciones de la piel sensible tales como eczemas, eritema, dermatitis seborreica y prurito.

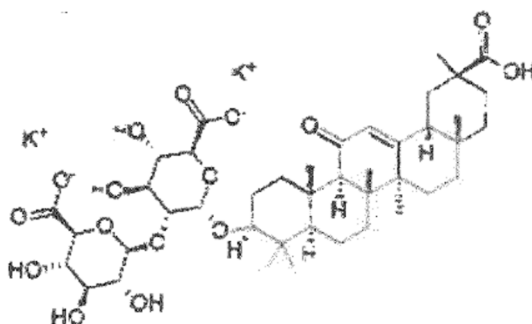
15

El ácido glicirretínico es un derivado triterpenoide pentacíclico del tipo beta-amirina, obtenido de la hidrólisis del ácido glicirricico (nombres alternativos: glicirrizina o ácido glicirricínico), obtenido de hierbas de regaliz. Se utiliza como saborizante y enmascarar el gusto amargo de extractos como áloe y quinina. Es eficaz en el tratamiento de la úlcera péptica y también tiene propiedades expectorantes (antitusivas). Tiene algunas propiedades farmacológicas adicionales que incluyen actividad antivírica, antifúngica, antiprotozoica, y antibacteriana.

20



Estructura química del ácido glicirretínico



Estructura química del glicirrizato dipotásico

25

El glicirrizato dipotásico se utiliza en una concentración expresada en peso en relación al peso total de la composición entre 0,1 y 1%, preferiblemente entre 0,15 y 0,3%, más preferiblemente 0,25%.

La composición es para la aplicación tópica. Preferiblemente, la composición está en forma de una dispersión oleosa en una fase hidrofílica, acuosa o medio acuoso alcohólico, dispersión de tipo loción, emulsión de consistencia líquida o

semilíquida de tipo leche, obtenida por la dispersión de una fase grasa en un fase acuosa (O/W) o suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semilíquida o sólida de tipo crema, gel, gel cremosa, espuma o ungüentos o microemulsiones, microcápsulas, micropartículas o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico, en la forma de aerosoles, o bien en forma de dispositivos cutáneos como parches.

5 En una forma de realización específica, la composición según la invención está en una forma de un lavado basado en una emulsión. Una emulsión puede definirse como un sistema que comprende dos fases inmiscibles, y en el que una fase está dispersa en la otra y generalmente está estabilizada por un tensioactivo. Preferiblemente, las emulsiones que se utilizan incluyen al menos un emulsionante, una fase hidrófila, preferiblemente acuosa y una fase grasa apolar o no polar. Preferentemente, se encuentran en la forma de una emulsión de aceite en agua (O/W)).

10 Una emulsión se llama loción cuando su viscosidad es baja y se puede verter. Las cremas lipofílicas son emulsiones de agua en aceite (W/O); las cremas hidrófilas son emulsiones de aceite en agua (O/W).

15 En una forma de realización preferida, la composición de la invención es una emulsión de aceite en agua, que contiene una fase acuosa con entre 5 y 90%, más preferiblemente entre 50 y 90% de agua en peso en relación con el peso total de la composición. La fase hidrófila de la emulsión de la invención es preferiblemente acuosa y así puede comprender agua. Este agua puede ser agua purificada, agua floral como el agua de aciano, o un agua de manantial o agua mineral, por ejemplo seleccionados a partir del agua Vittel, aguas de la cuenca de Vichy, agua de Uriage, agua de La Roche Posay, agua de Avene o agua de Aix-les Bains.

20 En una forma de realización opcional de la invención, la fase acuosa puede contener también un poliol (tríol como mínimo) preferiblemente seleccionado del grupo de alcoholes trihidricos (como glicerol o glicerina), tetrahídricos (como diglicerol) o hexahídricos (como el sorbitol). La cantidad de poliol de la invención es entre 0,1 y 40% en peso en relación con el peso total de la composición.

En una forma de realización preferida, la composición de la invención contiene glicerina en una cantidad entre 0,1 y 10% y agua en una cantidad entre 50% y 90% en peso de la composición total.

Por consiguiente, la emulsión de aceite en agua según la invención comprende una fase grasa.

25 Sin embargo, los inventores han observado que la estabilidad química de BPO y estabilidad física de la composición de la invención se observan sólo con limitadas listas de fase oleosa. En consecuencia, la fase oleosa de la invención comprende aceites minerales, aceites sintéticos y aceites de silicona solos o en combinación.

Los aceites de parafina, poliisobuteno hidrogenado o mezclas de siliconas, como ciclometiconas y dimeticona son particularmente preferidos.

30 La cantidad de la fase grasa se selecciona entre 1% y 15%, más preferentemente entre 0,5% y 10%.

A lo largo del presente texto, a menos que se especifique lo contrario, se entiende que, cuando se dan intervalos de concentración, se incluyen los límites superiores e inferiores de dicho intervalo.

Del mismo modo, salvo que se indique lo contrario, las proporciones de los diferentes componentes de la composición se expresan como porcentaje en peso (p/p) del peso total de dicha composición.

35 La emulsión de lavado según la invención comprende tensioactivos/emulsionantes específicos para mantener estable la dispersión de la fase oleosa en la fase acuosa. Para realizar la emulsión estable según la invención, estos tensioactivos se seleccionan de la siguiente lista:

- tensioactivos derivados de azúcar tales como los sucroésteres,
- ésteres de poliglicerol,
- 40 • tensioactivos de Gémini.

45 Los sucroésteres son tensioactivos no iónicos que tienen un grupo hidrófilo formado por la parte de la sacarosa y un grupo lipófilo que comprende un ácido graso. Dicha sacarosa, que generalmente tiene un total de 8 grupos hidroxilo, hace posible obtener ésteres de sacarosa que varían desde un "mono" sucroéster a un "octo" sucroéster. Ejemplos no limitantes de sucroésteres incluyen el estearato de sacarosa, laurato de sacarosa o palmitato de sacarosa, vendidos bajo el nombre comercial SURFHOPE por MITSUBISHI KAGAKU que son los ésteres recomendados de sacarosa en la composición de la invención. La composición puede incluir también mezclas tales como Sucragel CF y Sucragel AOF que contienen laurato de sacarosa o la mezcla Sucragel AP que contiene laurato de sacarosa y miristato de sacarosa o también la mezcla de Sucrablend SP que contiene palmitato de sacarosa y estearato de sacarosa vendidos por ALFA Chemicals Limited. Los tensioactivos Surfhope y Sucragel son particularmente preferidos.

50 En otra forma de realización de la invención los tensioactivos utilizados son ésteres de poliglicerol. Estos materiales están compuestos por ésteres de ácidos grasos de poliglicerina que se obtienen por condensación de ácidos grasos con glicerina. El ejemplo incluye: ésteres de poliglicerol de Ryoto ER-60D, ER-30D o tensioactivos S-FACE de

SAKAMATO, el monomiristato de decaglicerol vendido con el nombre S-FACE M-1001 y monolaurato de decaglicerol llamado S-FACE L-1001 vendido por la empresa Sakamoto.

Como alternativa, pueden usarse tensioactivos de gemini. Los tensioactivos de gemini consisten en dos moléculas de tensioactivo convencionales químicamente unidas entre sí por un separador tal como el acil-L-glutamato. Los tensioactivos de gemini, a veces llamados tensioactivos diméricos, tienen grupos de cabeza hidrófilos y dos colas hidrófobas en contraste con los tensioactivos convencionales que tienen generalmente un solo grupo de cabeza hidrófilo y una cola hidrófoba individual. Los tensioactivos de gemini pueden ser de diez a cien veces más activos como tensioactivos de superficie que los tensioactivos convencionales con un grupo hidrófilo y propósito similar. En la cola hidrófoba, los tensioactivos de gemini tienen valores de CMC (concentración micelar crítica) notablemente bajos en comparación con los tensioactivos convencionales correspondientes de longitud de cadena equivalente. La estructura bicapa del tensioactivo de gemini hace que sea compatible con las ceramidas y la piel proporcionando propiedades de barrera a la piel. Incluso se ha divulgado en la bibliografía que los tensioactivos de gemini reducen la irritación de la piel. Algunos ejemplos son: lisina dilauramidoglutamida sódica vendida por el grupo Asahi Kasei bajo el nombre comercial Pellicer L-30 o Pellicer LB-10. El tensioactivo de gemini puede utilizarse, por ejemplo, en mezcla con otros tensioactivos tales como los productos vendidos por la empresa Sasol bajo el nombre comercial Ceralution® y especialmente los siguientes productos:

- CERALUTION C®: Aqua (agua), triglicérido cáprico/cáprico, glicerina, Cetearth-25, PEG-15 disulfato de etilendicocamida disódica, lauroilactilato sódico, alcohol de behenilo, estearato de glicerilo, estearato citrato de glicerilo, goma de xantano

- CERALUTION H®: (alcohol de behenilo (y) estearato de glicerilo (y) estearato citrato de glicerilo (y) PEG-15 disulfato de etilendicocamida disódica

- CERALUTION® F: lauroilactilato de sodio, PEG-15 disulfato de etilendicocamida disódica

Los tensioactivos recomendados: son ésteres de sacarosa y más preferentemente los productos Surfhope y Sucragel o los tensioactivos de gemini, como el Pellicer.

Los emulsionantes de la invención se utilizan entre 0,1% y 5% en peso en relación con el peso total de la composición.

La composición según la invención puede también en particular comprender al menos un "agente gelificante" o "agente de suspensión".

El término "agente gelificante" o "agente de suspensión" pretende significar un agente capaz de mantener el peróxido de benzoilo en suspensión, incluso bajo la influencia de una variación en el pH debido a la liberación de ácido benzoico por el peróxido de benzoilo. El agente gelificante o el agente de suspensión según la invención también:

- Imparte estabilidad física adecuada, es decir, se observa que no hay disminución de la viscosidad con el tiempo a temperaturas entre 4 y 40°C.

- Mantiene estabilidad química adecuada de los agentes activos, es decir, no se observa degradación de los agentes activos con el tiempo y a temperaturas entre 4 y 40°C.

Como ejemplos no limitativos de "agentes gelificantes" o "agentes de suspensión" que pueden ser parte de las composiciones según la invención solos o como mezclas, puede hacerse mención de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (tales como se venden como Avicel CL-611 o RC-S91 por la empresa FMC Biopolymer), los carbómeros "insensibles a los electrolitos" vendidos bajo el nombre Ultrez 20™, Carbopol 1382™, polímeros entrecruzados de acrilatos/alquilo C10-C30, vendido bajo el nombre de Pemulen TR1, Pemulen TR2 o Carbopol ETD2020™ por la empresa Noveon; polisacáridos, ejemplos no limitativos de los cuales incluyen la goma de xantano, tal como Xantural 180™ vendido por la compañía Kelco, o la goma de gellan por ejemplo Kelcogel de acilo alto o acilo bajo tal como Kelcogel F o también una pectina tal como Genu pHresh vendido por Kelco, la familia de silicato de aluminio y magnesio tal como Veegum K™ o Veegum Ultra vendidos por la empresa Vanderbilt Minerales LLC, silicato de magnesio y sodio, fluorosilicato de magnesio y sodio, silicato de magnesio y sodio y pirofosfato tetrasódico vendidos bajo la marca Laponite, por la empresa Rockwood, goma de Guar tal como los productos Jaguar de Rhodia, quitosanos, celulosa y sus derivados tal como hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto vendido bajo el nombre Methocel E4 primum™ por la empresa Dow Chemical o hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido bajo el nombre Natrosol HHX 250™ por la empresa Aqualon o carboximetilcelulosa sódica tal como Blanose de Ashland, la familia de los carragenanos en particular aquellos de las cuatro subfamilias siguientes: k, λ, β, ω tales como Viscarin® o Gelcarins® vendidos por la empresa IMCD, la familia de minerales de arcilla más precisamente del grupo esmectita suxh como esmectita dioctatedrahédrica (bentonita), por ejemplo, la familia de polímeros acrílicos asociados con cadenas hidrófobas tal como el copolímero PEG-150/decil/SMDI vendido bajo el nombre de Aculyl 44™ (policondensado que comprende por lo menos, como elementos, un polietilenglicol que comprende 150 o 180 moles de óxido de etileno, alcohol decílico y metileno-bis(4-ciclohexilisocianato) (SMDI), al 35% en peso en un mezcla de propilenglicol [39%] y agua [26%]), polímeros entrecruzados de acrilatos/stearth-20 metacrilato, vendido bajo el nombre de Aculyl 88, copolímero de acrilatos/metacrilato de stearth-20 vendido con el nombre comercial de Aculyl

22 por Rhom and Haas, copolímero de acrilatos vendido con el nombre de Aqua SF1 por Noveon Lubrizol, polímero entrecruzado de poliacrilato-1 (Aqua CC de Noveon), polímero entrecruzado 4 de acrilatos (Aqua SF2 de Noveon) o copolímero de acrilatos/metacrilato de Beheneth-25 vendido con el nombre comercial Novethix L-10, poliacrilato-13 y poliiisobuteno y Polisorbato 20 vendido con el nombre de Sepiplus 400 por la empresa Seppic y el agente gelificante de la familia de la poliacrilamida tal como la mezcla del copolímero de acrilóildimetiltaurato sódico/isohehexadecano/polisorbato 80 vendida con el nombre de Simulgel 600PHA™ por la empresa SEPPIC, o la mezcla de poliacrilamida/isoparafina C13-14/laureth-7 tal como, por ejemplo, la que se vende con el nombre de Sepigel 305™ por la empresa Seppic, por el copolímero de acrilato de hidroxietilo/ acrilóildimetiltaurato sódico con el nombre de Sepinov EMT 10 por la compañía Seppic y la familia de almidones modificados tales como el almidón de patata modificado vendido con el nombre de Structure Solanace™, o bien mezclas de los mismos. El agente gelificante también puede ser un ácido sulfónico polimérico neutralizado tal como el polímero entrecruzado acrilóildimetiltaurato de amonio/acrilato de carboxietilo vendido por la empresa Clariant con el nombre comercial de ARISTOFLEX TAC.

Los agentes gelificantes preferidos se derivan de la familia de polímeros acrílicos o carbómeros "insensibles a los electrolitos" tales como Carbopol 1382™ o Carbopol ETD2020, familia de los polisacáridos tales como la goma de xantano o la peptina, derivados de celulosa tales como la hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa, y bentonitas tal como Polargel HV de la empresa American Colloid Company o Optigel CK de Rockwood y silicatos de aluminio y magnesio tales como como el Veegum K y Veegum ultra y polímeros de ácido sulfónico polimérico neutralizado tal como el polímero entrecruzado acrilóil dimetiltaurato de amonio/acrilato de carboxietilo usados solos o como una mezcla. Más preferiblemente, en la composición de gel según la invención, el agente gelificante es los silicatos de magnesio como Veegum K y Veegum Ultra y/o la goma de xantano.

El agente gelificante como se describió anteriormente se puede utilizar en las concentraciones preferidas que van desde 0,001% a 15% y más preferentemente entre 0,15% y 7%.

La composición según la invención en particular también puede comprender al menos un agente humectante. La capacidad de humectación es la tendencia de un líquido a dispersarse sobre una superficie.

Preferiblemente, son agentes humectantes que tienen un HLB (balance hidrófilo/lipófilo) de 7 a 18, o agentes humectantes no iónicos de tipo copolímero polioxietilenado y/o polioxipropilenado o agentes humectantes aniónicos como el docusato sódico. Como ejemplos no limitativos de agentes humectantes, puede hacerse mención de los poloxámeros y más particularmente el producto conocido como Synperonic PE/L44 y/o Synperonic PE/L62 vendidos por Croda (anteriormente Uniqema), glicoles como los conocidos como propilenglicol, dipropilenglicol, lauroglicol, dipelargonato de propilenglicol, etoxidiglicol. Deben ser líquidos para facilitar la incorporación pronta en la composición sin la necesidad de calefacción.

Entre los agentes humectantes, cuya función es reducir la tensión superficial y permitir una mayor dispersión del líquido sobre la superficie de las partículas sólidas, preferentemente se usa, sin que esta lista sea limitativa, compuestos como las familias de los poloxámeros y/o las familias de glicoles y más particularmente Synperonic PE/L44 y/o Synperonic PE/L62 y/o compuestos tales como propilenglicol, dipropilenglicol, dipelargonato de propilenglicol, lauroglicol, etoxidiglicol y docusato sódico.

A modo de agente humectante preferido, puede hacerse mención del propilenglicol o Synperonic PE/L44 (Poloxamer 124™).

La concentración de agentes humectantes utilizada en las composiciones según la invención es entre 0,001% y 20%, preferentemente entre 0,1% y 10% y más preferentemente entre de 1 a 7% en peso en relación con el peso de la composición total.

El término "aplicación tópica" pretende significar la aplicación a la piel o las membranas mucosas.

La composición según la invención puede además comprender por lo menos uno de los siguientes aditivos mencionados como ejemplo, utilizados en la composición, solos o en combinación:

- 45 • Antioxidantes tales como la vitamina E y sus derivados, tales como DL alfa tocoferol o acetato de tocoferol de Roche, vitamina C y sus derivados, tales como Ascorbyl Palmitate Roche, hidroxitolueno butilado, vendido con el nombre de Nipanox BHT por Clariant, y metabisulfito sódico.
- Vitaminas tales como la vitamina PP o niacinamida.
- 50 • Agentes calmantes y/o antiirritantes tales como el copolímero de PPG-12/SMDI comercializado por Bertek Pharmaceuticals con el nombre comercial de Polyolprepolymer-2 o alantoína o sus derivados, o ácido hialurónico, Polyquaternium-51 tal como lipidure PMB vendido por Rossow, D-pantenol, áloe vera.
- Lecitinas.
- Colesterol.

- Conservantes: tales como el cloruro de benzalconio, bronopol, clorhexidina, clorocresol y sus derivados, alcohol etílico, fenoxietanol, sorbato potásico, benzoato sódico diazolidinilurea, alcohol bencílico, parabenos o mezclas de los mismos, metilparabeno vendido con el nombre de Nipagin M por Clariant, propilparabeno vendido con el nombre de Nipasol por Clariant o mezclas de ellos vendidos con la marca Nipastat por Clariant.
- 5
- Ácidos o bases tales como el ácido cítrico, ácido láctico, ácido anísico, citrato sódico, trietanolamina, aminometilpropanol, hidróxido sódico, diisopropanolamina.
 - Agentes quelantes tales como EDTA y sus sales tales como el EDTA disódico.
 - Agentes humectantes tales como el propilenglicol, glicerina, pentilenglicol, 1,2-hexanodiol o caprililglicol, propano-1,3-diol, aumentadores de la espuma seleccionados, por ejemplo, de polietilenglicol tales como PEG-75, o monocaprilato de glicerilo (Imwitor 308 de Sasol), sesquicaprilato de sorbitano (Antil SC suave de Evonik) utilizados en la composición, solos o en combinación.
- 10
- Ingredientes que proporcionan suavidad a la espuma, seleccionados de PEG-7 cocoato de glicerilo, PEG 200 palmato de glicerilo hidrogenado (Antil 200 de Evonik), tereftalato de polipropileno (Aristoflex PEA de Clariant), lactato de alquilo C12-13 (Cosmacol ELI de Sasol) y utilizados en la composición solos o en combinación.
- 15
- Agentes de disolución del perfume tales como PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 80, polisorbato 20, utilizados solos o en combinación.
 - Perfume o ingredientes que proporcionan fragancia a la composición tales como los aceites naturales o esenciales.
 - Agentes emolientes tales como PO Lamesoft 65 de Cognis (cocoglucósido y oleato de glicerilo), softigen 767 (PEG-6-glicéridos caprílico/cáprico) de Sasol.
- 20
- Según una forma de realización preferida, la composición de lavado es una composición que hace espuma.
- Según una forma de realización más preferida, la composición es una emulsión de aceite en agua.
- La presente invención además se refiere a una composición como se define en este documento, para su uso para mejorar y/o prevenir y/o inhibir las afecciones dermatológicas vinculadas al acné como se define más adelante.
- 25
- Según una forma de realización preferida, la invención se refiere a una tal composición para su uso para prevenir, inhibir o tratar el acné común.
- Otro tema de la presente invención es el uso de una composición según la invención, para el tratamiento y/o prevención de afecciones dermatológicas vinculadas al tratamiento del acné y particularmente el acné común, acné comedónico, acné papulopustuloso, acné papulocomedónico, acné nodulocístico, acné conglobata, acné queloides de la nuca, acné miliar recurrente, acné necrótico, acné neonatal, acné ocupacional, acné rosácea, acné senil, acné solar y acné medicamentosa. Preferiblemente, la preparación de la composición farmacéutica está diseñada para uso en la prevención, inhibición o tratamiento del acné común.
- 30
- La invención también proporciona un método para mejorar y/o prevenir y/o inhibir las afecciones dermatológicas vinculadas al tratamiento del acné. La invención proporciona también un proceso de tratamiento para embellecer la piel o su aspecto superficial, en el que una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un retinoide, un antiirritante y BPO se aplica a la piel y/o sus tegumentos anexos. En una forma de realización preferida, el tratamiento de la piel es para piel con una tendencia acnéica o para combatir el aspecto graso de la piel o el cabello.
- 35
- A lo largo del presente texto, a menos que se especifique lo contrario, se entiende que, cuando se dan intervalos de concentración, se incluyen los límites superiores e inferiores de dicho intervalo. Del mismo modo, salvo que se indique lo contrario, las proporciones de los diferentes componentes de la composición se expresan como porcentaje en peso (p/p) del peso total de dicha composición.
- 40
- Un problema resuelto por la composición de la invención es la estabilidad de la composición de lavado espumante que contiene BPO. La estabilidad abarca la estabilidad química y física.
- Las composiciones se consideran físicamente estables si sus características organolépticas, pH, viscosidad y homogeneidad de la dispersión de BPO se mantienen dentro de parámetros definidos en el tiempo a varias temperaturas de almacenamiento (4°C, temperatura ambiente, 30°C y 40°C). Según la invención, la temperatura ambiente se considera una temperatura comprendida entre 15°C y 25°C.
- 45
- Las composiciones son consideradas químicamente estables si la concentración de fármaco activo permanece dentro de los parámetros definidos durante el tiempo a varias temperaturas de almacenamiento por ejemplo, 4°C, temperatura ambiente, 30°C y 40°C. En consecuencia, el fármaco activo está presente en la composición en un porcentaje aceptable frente a la cantidad inicial incorporada en la formulación.
- 50

Según la invención, las composiciones se consideran químicamente estables cuando el contenido de BPO está dentro del 90 a 110% de la concentración diana de la sustancia de fármaco activa.

La presente invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos, que no pueden limitar el alcance de la invención presente.

5 Los ejemplos siguientes describen diversas formulaciones según la invención. La estabilidad ha sido analizada por:

- Medición del BPO restante a lo largo del tiempo a diferentes temperaturas para determinar la estabilidad química del BPO. Los análisis se realizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección ultravioleta (UV) a 235 nm. La concentración de BPO en cada ejemplo (mezcla o formulación) se expresa como el porcentaje de la cantidad inicial.

10 • Análisis físico de la composición para observar la suspensión de BPO y evaluar cualquier sedimentación o aglomeración. Además, se realizaron mediciones de pH y viscosidad y evaluación organoléptica como parte del análisis físico.

15 Como observación general, todas las composiciones según la invención (a excepción del ejemplo 1) según y demostrado por los siguientes ejemplos han demostrado estabilidad física aceptable y sin ninguna modificación de la suspensión de BPO.

La presente invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos, que no pueden limitar el alcance de la invención presente.

Ejemplos

20 Ejemplo 1: Prueba de estabilidad comparativa para demostrar la inestabilidad química de BPO con tensioactivos anfotéricos clásicos. Se utilizó análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección de UV para cuantificar BPO en las muestras.

- Composición que contiene agua purificada, BPO y 5% de cocoanfoacetato sódico, un tensioactivo anfótero, vendido bajo el nombre del producto REWOTERIC® AM C por Evonik o AMPHOSOL® 1 C de Stepan.

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Cocoanfoacetato sódico	5

Estabilidad química de BPO en agua purificada y 5% de cocoanfoacetato sódico después de 1 mes a 40°C

Intervalo de muestreo	% BPO (en relación al valor inicial)
T0 (inicial)	100
T1M (40°C)	< 0,1

25 Los resultados indican que no se observó ningún BPO en la solución después de 1 mes, por lo tanto demostrando que todo el BPO añadido a la composición durante la fabricación y analizado en el intervalo inicial (T0) se degradó.

- Composición que contiene agua purificada, BPO y 5% de cocoanfodiacetato disódico, un tensioactivo anfótero, vendido bajo el nombre de producto REWOTERIC® AM 2 C NM por Evonik.

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Cocoanfoacetato disódico	5

30 Estabilidad química de BPO en agua purificada y 5% de cocoanfodiacetato disódico después de 1 mes a 40°C

Intervalo de muestreo	% BPO (en relación con el valor inicial)
T0 (inicial)	100
T1M (40°C)	< 0,1

Los resultados indican que no se observó ningún BPO en la solución después de 1 mes, por lo tanto demostrando que todo el BPO añadido a la composición durante la fabricación y analizado en el intervalo inicial (T0) se degradó.

Ejemplo 2: Estabilidad química de BPO con tensioactivos aniónicos y no iónicos suaves.

- 5 - Composición que contiene agua purificada, BPO y 5% de éster de azúcar (laurato de sacarosa) del grupo de los tensioactivos no iónicos.

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
laurato de sacarosa	5

- Estabilidad química de BPO en agua purificada y 5% de éster de sacarosa (laurato de sacarosa) después de almacenamiento durante 2 meses (T2M) a 40°C.

Intervalo de muestreo	% BPO (en relación al valor inicial)
T0 (inicial)	100
T1M (40°C)	100,0
T2M (40°C)	99,6

Los resultados indican que BPO es estable (valores de ensayo entre 90-110% de la diana) en agua purificada y 5% de laurato de sacarosa después de un almacenamiento de 2 meses a 40°C.

- 10 - Composición que contiene agua purificada, BPO y 5% de decil glucósido (tensioactivo no iónico).

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Decil glucósido	5

- Estabilidad química de BPO en agua purificada y 5% de decil glucósido después de un almacenamiento de 2 meses a 40°C.

Intervalo de muestreo	% BPO (en relación al valor inicial)
T0 (inicial)	100
T1M (40°C)	96,1
T2M (40°C)	97,4

Los resultados indican que BPO es estable en agua purificada y 5% de decil glucósido después de almacenamiento durante 2 meses a 40°C.

- 15 - Composición que contiene agua purificada, BPO y 5% de sulfato de zinc coceth (agente tensioactivo aniónico suave)

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5

BPO	2,5
Sulfato de zinc coceth	5

Estabilidad química de agua purificada de BPO, BPO y 5% de sulfato de cinc coceth después de 2 meses a 40°C.

Intervalo de muestreo	% BPO (en relación al valor inicial)
T0 (inicial)	100
T1M (40°C)	94,7
T2M (40°C)	97,1

Los resultados indican que el BPO es estable en la solución después de 2 meses a 40°C.

- Composición que contiene agua purificada, BPO y 5% de isetionato de cocoilo sódico (agente tensioactivo aniónico suave)

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Isetionato de cocoilo sódico	5

- 5 Estabilidad química de BPO en agua, BPO y 5% de isetionato de cocoilo sódico después de almacenamiento durante 2 meses a 40°C.

Intervalo de muestreo	% BPO (valor inicial)
T0 (inicial)	100
T1M (40°C)	100,8
T2M (40°C)	101,3

Los resultados indican que BPO es estable en una solución de agua y 5% de isetionato de cocoilo sódico después de almacenamiento durante 2 meses a 40°C.

- 10 - Composición que contiene agua purificada, BPO y 5% de metilaurato de cocoilo sódico (agente tensioactivo aniónico suave).

Intervalo de muestreo	% BPO (valor inicial)
T0 (inicial)	100
T1M (40°C)	90,1

Los resultados indican que BPO es estable en una solución de agua y 5% de metilaurato de cocoilo sódico después de un almacenamiento durante 1 mes a 40°C.

Para los ejemplos 3 a 21, el proceso de fabricación en general fue el siguiente:

- 15 Paso 1: En el vaso principal, pesar la cantidad necesaria de agua purificada y calentar a 75°C antes de dispersar el silicato de aluminio y magnesio.

Paso 2: Enfriar a 60°C y añadir goma de xantano durante la mezcla.

Paso 3: Mantener a 60°C y continuar mezclando hasta que los agentes gelificantes se hidratan, luego añadir EDTA y tensioactivos espumantes. Mezclar hasta estado homogéneo.

- 20 Paso 4: Enfriar a 50°C e incorporar PEG-75 (según corresponda) y glicirrizato dipotásico mientras se mezcla. Mezclar hasta estado homogéneo.

Paso 5: Enfriar a 40°C e introducir gluconato de zinc y ajustar el pH con ácido cítrico. Mezclar hasta estado homogéneo.

ES 2 693 347 T3

Paso 6: En un vaso de precipitados secundario, preparar la predispersión de BPO con poloxámero y propilenglicol con alta cizalladura manteniendo la temperatura baja (con un baño de hielo).

Paso 7: Añadir la predispersión de BPO al vaso principal mientras se mezcla. Continuar el enfriamiento.

5 Paso 8: Agregar otros aditivos, según sea necesario (por ejemplo, tensoactivos emulsionantes, aceites o perfumes), a la preparación mientras se mezcla. Enfriar a 30°C y terminar de mezclar.

Todos los ejemplos que se describen a continuación son físicamente estables después de 3 meses a TA (temperatura ambiente), 30°C y 40°C.

Ejemplo 3:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Poliisobuteno hidrogenado	8
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfato de zinc coceth (25% en agua)	8,0
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,05

10 Estabilidad química de BPO en la composición del ejemplo 3 después de 3 meses de almacenamiento a TA y 30°C y 1 mes a 40°C:

Condiciones de almacenamiento	Valores del ensayo por intervalo**			
	T0	T1M	T2M	T3M
TA	100	97,6	98,2	98
30° C		--	--	98,9
40° C		94,0	--	--

(**) – Valor del ensayo = porcentaje de T0.

Los datos indican que BPO es químicamente estable durante 3 meses a temperatura ambiente y 30°C en la formulación como se describe en el ejemplo 3.

Ejemplo 4:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2

ES 2 693 347 T3

Poliisobuteno hidrogenado	8
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Decil glucósido (55% en agua)	6
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,05

Estabilidad química de BPO en la composición del ejemplo 4 después de un almacenamiento durante 3 meses a TA y 30°C y 1 mes a 40°C

Condiciones de almacenamiento	Valores de ensayo por intervalo **			
	T0 **	T1M **	T2M **	T3M **
TA	100	98,7	95,3	111,6
30°C				95,3
40°C		93,5		

(**) – Valor de ensayo = porcentaje de T0.

Los datos indicaron que BPO es químicamente estable durante 3 meses a TA y 30°C y 1 mes a 40°C en la formulación como se describe en el ejemplo 4.

5 Ejemplo 6:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Poliisobuteno hidrogenado	8,0
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfato de sodio de olefina C14-C16	2
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
propilenglicol	2

ES 2 693 347 T3

Composición	% p/p
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15
Fragancia	0,25
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	0,25

Estabilidad química de BPO en la composición del ejemplo 7 después de 3 meses de almacenamiento a TA y 30°C y 1 mes a 40°C:

Condiciones de almacenamiento	Valores de ensayo por intervalo **			
	T0	T1M**	T2M**	T3M**
TA	100	101,2	99,9	98,1
30°C				94,6
40°C		97,2		
(**) - Valor de ensayo = porcentaje de T0.				

Los datos indicaron que BPO es químicamente estable durante 3 meses a TA y 30°C y 1 mes a 40°C en la formulación como se describe en el ejemplo 6.

5 Ejemplo 7:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Glicerina	4,95
Aceite mineral	8
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfonato de sodio de olefina C14-C16	1
Decil glucósido (55% en agua)	3
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15
Sorbato potásico	0,1

ES 2 693 347 T3

Composición	% p/p
Alcohol bencílico	0,50

Ejemplo 8:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Aceite mineral	1
Dimeticona 350 cst	7
Polímero cruzado de acrilol dimetiltaurato de amonio/ carboxietil acrilato	1,5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Metilsetionato de lauroilo sódico (85% de pureza)	2,5
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,05

Ejemplo 11:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Miristato de Poligliceril-10	2
Poliisobuteno hidrogenado	8
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfonato sódico de olefina C14-C16	2
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8

ES 2 693 347 T3

Composición	% p/p
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15

Ejemplo 12:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Poliisobuteno hidrogenado	8
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Carboxilato sódico de lauril glucosa y lauril glucósido (35% en agua)	3
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15

Ejemplo 13:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Poliisobuteno hidrogenado	8
Pectina	1
Silicato de magnesio y aluminio	5,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfonato sódico de olefina C14-C16	2
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8

Composición	% p/p
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15
Fragancia	0,25
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	0,25

Example 15:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Dilauramidoglutamida sódica/lisina/agua	0,10
Poliisobuteno hidrogenado	8
Silicato de magnesio y aluminio	3
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfonato sódico de olefina C14-C16	2
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,05

Estabilidad química de BPO en la composición del ejemplo 15 después de almacenamiento durante 6 meses a TA y 30°C y 1 mes a 40°C:

Condiciones de almacenamiento	Valores de ensayo por intervalo**				
	T0	T1M/T0	T2M/T0	T3M/T0	T6M/T0
TA	100	97,5	97,6	98,4	100,0
30°C				91,7	91,0
40°C		94,6			
(**) – valor de ensayo = porcentaje de T0.					

5 Los datos indicaron que BPO es químicamente estable durante 6 meses a TA y 30°C y 1 mes a 40°C en la formulación como se describe en el ejemplo 15.

Ejemplo 16:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2

ES 2 693 347 T3

Composición	% p/p
Poliisobuteno hidrogenado	8,0
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,10
Gluconato de zinc	0,10
Sulfonato sódico de olefina C14-C16	2
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG 75	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15
Fragancia	0,25
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	0,25

Ejemplo 17:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Glicerina	4,95
Aceite mineral	8
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,60
Gluconato de zinc	0,40
Sulfonato sódico de olefina C14-C16	1
Decil glucósido (55% en agua)	3
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15
Sorbato potásico	0,1

Composición	% p/p
Alcohol bencílico	0,50

Ejemplo 18:

Se evaluó una formulación comercializada comparativa. La composición cualitativa se da en la tabla a continuación y contiene una mezcla de emulsionantes clásicos tales como PEG-100 estearato y estearato de glicerilo y un tensioactivo limpiador, PEG-12 sulfosuccinato de dimeticona disódico.

Composición	%
Agua purificada	N/A
PEG-100 estearato y estearato de glicerilo	
PEG-12 dimeticona sulfosuccinato disódico	
BPO	
Aceite	
Aditivos	
N/A no aplicable	

5

Condiciones de almacenamiento	Valores de ensayo por intervalo**			
	T0	T1M	T2M	T3M
TA	100	101,5	102,8	103,2
40°C		83,2	64,5	49,3
(**) – Valor de Ensayo = porcentaje de T0.				

Al contrario que con la composición según la invención, los resultados de la estabilidad muestran que la formulación que contiene BPO demuestra una estabilidad química aceptable durante 3 meses a temperatura ambiente, pero es inestable después de un mes a 40°C.

10 También se ha observado que la formulación no es una composición que hace espuma al contrario que la composición de la actual invención.

Ejemplo 19:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Poliisobuteno hidrogenado	8,0
Silicato de magnesio y aluminio	5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfato sódico de olefina C14-C16	2
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2

ES 2 693 347 T3

Composición	% p/p
Propilenglicol	2
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	5
Ácido cítrico	0,15
Fragancia	0,25
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	0,25

Ejemplo 21:

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD 100
Glicerina y triglicéridos de caprílico/cáprico y agua y laurato de sacarosa	2
Poliisobuteno hidrogenado	8,0
Bentonita	4,5
Goma de xantano	0,5
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfato sódico de olefina C14-C16	2
EDTA disódico	0,1
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	2
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,8
BPO	2,6
Ácido cítrico	0,15
Fragancia	0,25
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	0,25

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica de lavado caracterizada porque comprende:
 - a) entre 1% p/p y 5% p/p de peróxido de benzoilo (BPO),
 - b) entre 0,5% p/p y 5% p/p, expresado en peso de material activo en relación con el peso total de la composición, de por lo menos una tensioactivo aniónico y/o no iónico, seleccionado de sulfato de zinc coceth; isetionato de cocoilo sódico, metilisetionato de laurilo sódico, sulfonatos de α -olefina C14-C16 preferentemente su sal sódica y decil glucósido,
 - c) entre 0,1 p/p y 1% p/p de gluconato de zinc,
 - d) entre 0,1 p/p y 1% p/p de glicirrizato dipotásico,
 - e) entre el 1 y 15% de una fase oleosa que comprende aceites minerales, aceites sintéticos y aceites de silicona solos o en combinación,
 - f) entre 5 y 90% de una fase acuosa,
 - g) entre 0,1 y 5% de derivados de éster de azúcar, y/o ésteres de poliglicerol y/o tensioactivos de gémini.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde es una composición espumante.
3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde está en la forma de una emulsión de aceite en agua.
4. La composición según la reivindicación 1, en donde la fase acuosa comprende entre 0,1 y 10% de glicerina.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un agente gelificante, seleccionado de: la familia de poliacrilamida a partir de copolímero de acriloidimetiltaurate sódico/isohehexadecano/polisorbato 80, polacrylamida/isoparafina C₁₃-C₁₄/laureth-7, copolímero de acrilato de hidroxietilo/acriloil dimetil taurato sódico; carbómeros "no sensibles a los electrolitos" escogidos de polímeros entrecruzados de acrilatos/acrilatos de alquilo C₁₀₋₃₀ y polímeros entrecruzados de acrilatos/alquilo C₁₀₋₃₀, polisacáridos tales como la goma de xantano o pectina, goma de guar, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa; silicato de magnesio y aluminio y polímeros de ácidos sulfónicos poliméricos neutralizados tales como polímeros entrecruzados de acriloil dimetiltaurato de amonio/ acrilato de carboxietilo solos o como una mezcla.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde además la composición comprende al menos un agente protector de la piel.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende entre 2,5% y 5% de peróxido de benzoilo.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración de gluconato de zinc, expresado en peso en relación con el peso total de la composición, está entre 0,15 y 0,3%.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración de glicirrizato dipotásico, expresada en peso en relación con el peso total de la composición, está entre 0,15 y 0,3%.
10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento del acné vulgaris.
11. La composición según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un método para tratar o mejorar la piel individual de acné mediante la administración a dicho individuo con necesidad de la misma de dicha composición.
12. Una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso para prevenir, inhibir o tratar el acné común.