

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 576**

51 Int. Cl.:

**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/EP2013/073737**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076135**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2013 E 13792892 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2919747**

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

30 Prioridad:

**13.11.2012 US 201261725958 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NADAU-FOURCADE, KARINE;  
LOUIS, FABIENNE y  
MAZEAU, LAETITIA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 702 576 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 gel de lavado de BPO

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones para aplicación tópica, que son útiles como productos cosméticos o farmacéuticos, dichas composiciones son para su uso en el tratamiento de trastornos dermatológicos, y en particular en el tratamiento del acné.

**Antecedentes de la invención**

10 El acné es una patología multifactorial común que ataca la piel rica en glándulas sebáceas (cara, área de los hombros, los brazos y las áreas intertriginosas). Es la forma de dermatosis que más comúnmente se produce. Los siguientes cinco factores patógenos juegan un papel determinante en la formación del acné:

1. la predisposición genética,
2. la sobreproducción de sebo (seborrea),
3. los andrógenos,
4. los trastornos de queratinización folicular (comedogénesis), y
- 15 5. la colonización bacteriana y los factores inflamatorios.

Hay varias formas de acné, el factor común de todos es el ataque de los folículos pilosebáceos. Se puede hacer mención en particular del acné conglobata, el acné queiloide de la nuca y el cuello, el acné medicamentoso, el acné miliar recurrente, el acné necrótico, el acné neonatal, el acné premenstrual, el acné ocupacional, el acné rosácea, el acné senil, el acné solar y el acné común.

20 El acné común, también conocido como el acné juvenil polimórfico, es el más común. Está compuesto por cuatro etapas:

- La Etapa 1 corresponde al acné comedónico caracterizado por un gran número de comedones abiertos y/o cerrados y de microquistes;
- 25 - La Etapa 2, o el acné papulo-pustular, es de gravedad leve a moderada. Está caracterizado por la presencia de comedones abiertos y/o cerrados, de microquistes, pero también de pápulas rojas y pústulas. Afecta principalmente a la cara y deja pocas cicatrices;
- La Etapa 3, o el acné papulo-comedónico, que es más grave y se extiende a la espalda, el pecho y los hombros. Está acompañado por un gran número de cicatrices;
- 30 - La Etapa 4, o el acné noduloquístico, está acompañado por numerosas cicatrices. Exhibe nódulos y también pústulas carmesí voluminosas y dolorosas.

Las diversas formas de acné descritas con anterioridad se pueden tratar con agentes activos tales como agentes antiborreicos y antiinfecciosos, por ejemplo, peróxido de benzoílo (en particular el producto Eclaran® comercializado por la compañía Pierre Fabre), con retinoides tales como tretinoína (en particular el producto Retacnyl® comercializado por Galderma) o isotretinoína (el producto Roaccutane® comercializado por Roche Laboratoires), o bien con derivados de ácido naftoico. Los derivados de ácido naftoico tales como, ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico, que comúnmente se llama adapaleno (el producto Differine® comercializado por Galderma), están ampliamente descritos y reconocidos como componentes 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].

Algunos Eventos Adversos (AE, por su sigla en inglés) aparecen con productos con Rx (con recetas) (principalmente retinoides tópicos/oral) producen importantes AE relacionados y frecuentes efectos secundarios cutáneos tales como Ziana: 27% de los sujetos con AE en el sitio de aplicación relacionado y el más importante es la piel seca.

45 El régimen de Cuidado de la Piel recomendado por dermatólogos para el tratamiento del acné abarca las siguientes etapas:

- Etapa 1: Lavar
- Etapa 2: Mediar (tratamiento Rx)

- Etapa 3: Hidratar y Proteger

Es útil disponer de Productos para el Cuidado de la Piel que mejoran las Señales/Síntomas del Acné.

5 Está bien establecido que los tratamientos Rx son eficientes. Sin embargo, hay una necesidad de un nuevas composiciones farmacéuticas tópicas bien toleradas, que tengan tanto propiedades de tratamiento, de mejora de la calidad de la piel, y de lavado de la piel, preferiblemente de pacientes con acné. En consecuencia, la etapa 2 de medicación es opcional de acuerdo con la presente invención o se pueden considerar cumplidos de forma automática por el uso de peróxido de benzoílo (BPO, por su sigla en inglés) en la composición.

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

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

15 El 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 hace que el BPO sea difícil de formular en productos terminados, en especial composiciones de lavado que contienen tensioactivos para el beneficio de su limpieza y propiedades espumantes.

20 Los inventores también han observado que los tensioactivos muy conocidos, tales como anfóteros, son incompatibles con BPO y dan como resultado composiciones menos estables. También se sabe que los tensioactivos clásicos con propiedades de limpieza son irritantes para la piel.

25 Los productos de lavado de BPO ya existen en el mercado; Sin embargo, muchos no están bien estabilizados. Varios productos utilizan tensioactivos anfóteros, de los cuales se ha demostrado que desestabilizan el BPO. En consecuencia, existe un riesgo de que estas composiciones puedan ser menos químicamente estables. Algunos de estos productos indican en el envase que el producto necesita ser sacudido vigorosamente antes de su uso. Esto indica que la composición, y/o las suspensiones de BPO experimentan una sedimentación y, por lo tanto, presentan una forma de inestabilidad física. De manera adicional, algunos de estos productos utilizan tan altas concentraciones de BPO, y/o algunos tensioactivos que exacerban la irritación asociada con el tratamiento del acné. El efecto irritante de diversos productos se destaca por la opinión de algunos pacientes. Varios de estos productos no poseen propiedades espumantes óptimas como sería preferido por los pacientes. Estas limitaciones afectan el cumplimiento del paciente y, en última instancia, la eficacia del tratamiento del acné.

30 Además, el documento Commercial Acne Mintel : 10118726 ya describe una composición acuosa que comprende a saber 10% en peso de BPO, cocoil isetionato de sodio, sulfonato de olefina C<sub>14-16</sub> de sodio y crosopolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub>.

35 La Patente WO 2012/001082 describe una composición hidratante que comprende por lo menos un componente humectante, gluconato de zinc y por lo menos un filtro solar UVA/UVB.

En consecuencia, todavía hay una necesidad de un producto de lavado espumante de BPO no irritante. En una forma de realización específica, la presente invención proporciona una composición de lavado de BPO en una forma de gel lavado con propiedades de tolerancia, estabilidad y espumantes deseables.

40 El titular de la patente ha descubierto que esta necesidad se podría satisfacer por el uso de, en la misma composición, por lo menos un tensioactivo específico, gluconato de zinc, y una sal o derivado de ácido glicirrónico o ácido glicirretínico.

**Sumario de la invención**

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es una composición, que es una composición de lavado tópica que comprende:

- 45 a. Entre 1% p/p y 3,5% de peróxido de benzoílo (BPO)
- b. Entre 0,5% p/p y 5% p/p expresado en peso de material activo con respecto al peso total de la composición de por lo menos un tensioactivo suave compatible con BPO seleccionado de las clases de tensioactivos aniónicos y no iónicos
- c. Entre 0,1% p/p y 1% p/p de gluconato de zinc
- 50 d. Entre 0,1% p/p y 1% p/p de sal o derivado de ácido glicirrónico o ácido glicirretínico,
- e. Entre 0,15% p/p y 7% p/p de por lo menos un agente gelificante, elegido de la familia de las

poliacrilamidas, crosopolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub> y crosopolímero de acrilatos/alquilo C<sub>10-30</sub>, polisacáridos, derivados de celulosa, bentonita, silicatos de aluminio y magnesio y ácido sulfónico polimérico neutralizado solos o como una mezcla.

La composición incluye peróxido de benzoílo (BPO).

5 El BPO se puede solubilizar o dispersar en la composición. En una forma de realización específica de la invención, el peróxido de benzoílo está en forma dispersa en la composición. Por medio de la forma dispersa de acuerdo con la invención, se considera que el BPO se mantiene en suspensión estable en la composición. De manera alternativa, el peróxido de benzoílo se encapsula (con la excepción de la tecnología de encapsulación como se describe en la patente US 7.758.888) o se adsorbe o absorbe/reviste sobre un soporte o se utiliza como una forma libre.

10 Por ejemplo, el BPO se puede encapsular en un sistema de polímero que consiste en microesferas porosas, tales como microesponjas comercializadas bajo el nombre de peróxido de benzoílo MICROSPONGE P009A por Cardinal Health o un Crosopolímero de Metacrilatos de Alilo tales como Poli-poro comercializado bajo el nombre *Poly-Pore 438BP / Peróxido de Benzoílo* por Amcol HBS.

15 La composición comprende entre 1% y 3,5% de BPO, y preferiblemente entre 2,5% p/p y 3,5% p/p. El porcentaje de peso en peso (% p/p) se expresa en peso del componente activo con respecto al peso total de la composición.

20 El titular de la patente ha observado que la estabilidad química del BPO es más difícil de conseguir con las formulaciones que contienen concentraciones relativamente bajas de BPO (por ej., < 5% p/p de BPO) que para concentraciones más altas. Sin embargo, debido al requisito de baja irritación y alta tolerabilidad, la composición de la invención debe contener una concentración de BPO preferiblemente no por encima de 3,5%. Esta baja concentración conduce a dificultades adicionales para asegurar la estabilidad aceptable del BPO en la composición a lo largo del tiempo.

25 Los inventores han observado que los tensioactivos más conocidos son incompatibles con el BPO y dio como resultado composiciones menos estables. También se encontró que la estabilidad química de una composición que comprende BPO se mejoró en gran medida cuando se utilizaron tipos específicos de tensioactivos. En efecto, teniendo en cuenta el gran panel de tensioactivos tales como un tensioactivo anfótero, un tensioactivo aniónico no iónico 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 actual.

30 Por lo tanto, en una forma de realización, la presente invención proporciona composiciones con nuevas generaciones de tensioactivos aniónicos y/o no iónicos muy suaves con propiedades de limpieza y/o espumantes que están adaptadas para el acné y la piel sensible y son compatibles con el BPO.

35 Se considera que los tensioactivos son suaves cuando su aplicación da como resultado una inflamación, aglutinación e irritación de la piel mínima. El lauril sulfato de sodio a menudo se selecciona como un ejemplo de referencia de un tensioactivo irritante. Un tensioactivo suave es menos irritante que el lauril sulfato de sodio (SLS, por su sigla en inglés), pero también el lauril éter sulfato de sodio. Por lo general, el lauril éter sulfato de sodio es considerado como un tensioactivo aniónico menos irritante que SLS.

La primera categoría de tensioactivos son tensioactivos suaves que tienen propiedades detergentes, de limpieza y/o espumantes seleccionados de tensioactivos aniónicos y/o no iónicos y de manera más específica seleccionados de la siguiente lista. Se pueden utilizar solos o en combinación.

40 Un tensioactivo aniónico se designa como tal debido a la presencia de una porción de carga negativa de la molécula. La forma general de un tensioactivo aniónico es  $RX^- M^+$  donde R es la cadena de carbono, M es el grupo de neutralización (tal como sodio, potasio, magnesio, zinc, amonio, trietanolamina, etc.), X es la especie con carga negativa que puede ser cualquiera de los siguientes: carboxilato, sulfonato, sulfato o fosfato. Estos tensioactivos poseen propiedades espumantes, detergentes y/o de limpieza deseables. Los tensioactivos aniónicos suaves se seleccionan de manera más específica de la siguiente lista, utilizados solos o en combinación:

- Derivados de carboxilato

isetionatos de alquilo o isetionatos de acilo (sales de sodio, potasio, amonio o magnesio) como cocoil isetionato de sodio comercializado por Clariant con el nombre comercial Hostapon SCI-85G o lauroil metil isetionato de sodio llamado Iselux de Innospec.

50 - Derivados de sulfato:

alquil éter sulfatos tales como sulfato de zinc coceth comercializado por Zschimmer & Scharz con el nombre comercial Zetesol ZN

- Derivados de sulfonato:

sulfonatos de  $\alpha$ -olefina  $C_{14}$ - $C_{16}$ , preferiblemente su sal de sodio, tales como Hostapur OSB, Hostapur OS Liq de Clariant o Nansa LSS 495H de Hunstman o Bioterge AS-90 Beads de Stephan,

Los ejemplos de tensioactivos de espumantes no iónicos incluyen los siguientes:

- 5 - poliglucósidos de alquilo tales como cocoglucósido (Plantacare 818 de Cognis), decil glucósido (Plantacare 2000 de Cognis).

La presente invención proporciona composiciones con una nueva generación de tensioactivos muy suaves adaptados para el acné y la piel sensible y seleccionados de los siguientes para ser utilizados solos o en combinación: sulfato de zinc coceth, cocoil isetionato de sodio, lauroil metil isetionato de sodio, metil cocoil laurato de sodio, sulfonatos de  $\alpha$ -olefina  $C_{14}$ - $C_{16}$  preferiblemente su sal de sodio y poliglucósidos de alquilo tales como decil glucósido.

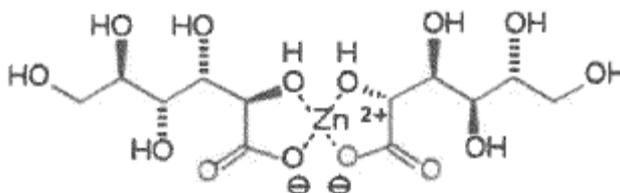
Por consiguiente, los tensioactivos aniónicos y/o no iónicos tienen una concentración total de entre 0,5% p/p y 5% p/p expresado en peso de material activo (% p/p AM) con respecto al peso total de la composición.

El material activo se refiere al porcentaje de tensioactivo puro incluido en una formulación. En muchos casos los tensioactivos disponibles en el mercado se comercializan como soluciones acuosas. La cantidad de AM puede variar dependiendo de la cantidad de agua utilizada para diluir el tensioactivo puro y el grado de la materia prima suministrado de vendedores comerciales.

Por lo tanto, en la composición de acuerdo con la invención, aquéllos con experiencia en la técnica adaptarán la concentración correcta del tensioactivo comercial para utilizarse en la composición para alcanzar la concentración requerida, preferiblemente entre 0,5% y 5% de material activo con respecto al peso total de la composición.

De acuerdo con la invención, la composición también comprende gluconato de zinc. 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 para la administración de zinc como un suplemento dietético.

El ácido glucónico se encuentra naturalmente, y se fabrica industrialmente por la fermentación de la glucosa, de manera típica por *Aspergillus niger*, pero también por otros hongos, por ej., *Penicillium*, o por bacterias, por ej., *Acetobacter*, *Pseudomonas* y *Gluconobacter*. En su forma pura, es un polvo blanco a blanquecino. También se puede fabricar por medio de oxidación electrolítica, si bien este es un proceso más costoso. Las ventajas son un perfil microbiológico más bajo, y una reacción más completa, para proporcionar un producto con una vida útil más larga.

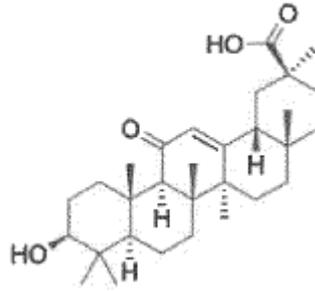


La concentración de gluconato de zinc expresado en peso con respecto al peso total de la composición está entre 0,1 y 1%, preferiblemente entre 0,15 y 0,3, más preferiblemente 0,2%.

De acuerdo con la invención, la composición también contiene una sal o derivado de ácido glicirrónico o de ácido glicirretínico.

El ácido glicirrónico se deriva de la planta *Glycyrrhiza glabra*, o raíz de regaliz, que tiene la reputación de proporcionar propiedades antiirritantes y antiinflamatorias. Las propiedades suavizantes y calmantes de los extractos de regaliz que hacen candidatos interesantes para su inclusión en tratamientos para enfermedades de pieles sensibles tales como eczemas, eritema, dermatitis seborreica y picazón.

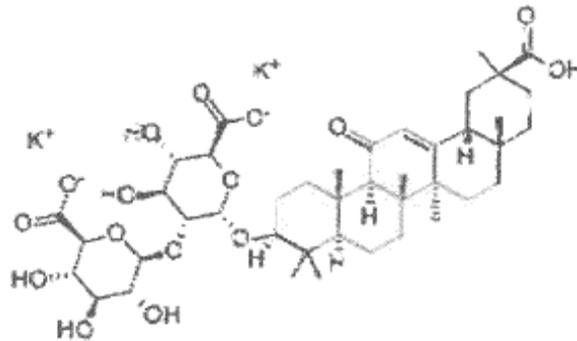
El ácido glicirretínico es un derivado triterpenoide pentacíclico del tipo beta-amirina obtenido a partir de la hidrólisis de ácido glicirrónico (nombres alternativos: glicirricina y ácido glicirrónico), obtenido a partir de la hierba regaliz. Se utiliza para dar sabor y enmascara el sabor amargo de los medicamentos como el aloe y la quinina. Es eficaz en el tratamiento de la úlcera péptica y también tiene propiedades expectorantes (antitusivo). Tiene algunas propiedades farmacológicas adicionales, que incluyen actividades antivirales, antifúngicas, antiprotozoarias, y antibacterianas.



*Estructura química del Ácido glicirretínico*

Como sales de glicirrizato y derivados, se pueden citar la sal de potasio, la sal de sodio, la sal de monoamonio como ejemplos. Como sales de ácido glicirricico y derivados se pueden citar las siguientes como ejemplos: sales de succinato, de disodio, de dipotasio o ésteres de dicho ácido, tal como monoéster de glicerina.

5



*Estructura química del Glicirrizato de Dipotasio*

El derivado glicirretínico es glicirrizato de dipotasio y se utiliza a una concentración expresada en peso con respecto al peso total de la composición de entre 0,1 y 1%, preferiblemente entre 0,15 y 0,3%, más preferiblemente 0,25%.

10 La composición es para aplicación tópica. La composición está en forma de geles acuosos o geles acuoso-alcohólicos.

En una forma de realización específica, la composición de acuerdo con la invención está en una forma de un gel de lavado.

15 Un gel se puede definir como una forma de dosificación semisólida que contiene un agente gelificante para proporcionar viscosidad para estabilizar un sólido o una dispersión coloidal. Un gel puede contener partículas en suspensión. El gel no contiene una fase lipofílica u otra no miscible en más de 5% p/p.

El gel proporciona una forma adecuada para la limpieza de la superficie de la piel del cuerpo y preferiblemente la piel de la cara.

La fase hidrofílica de la invención preferiblemente es acuosa.

20 La fase acuosa puede estar presente en una cantidad entre 10 y 99% en peso con respecto el peso total de la composición, preferiblemente entre 50 y 95% en peso y preferiblemente comprenden agua. Esta agua se puede purificar agua, o agua floral tal como el agua de aciano, o un manantial natural o agua mineral, por ejemplo seleccionada del agua de Vittel, las aguas de la cuenca de Vichy, el agua de Uriage, el agua de La Roche Posay, el agua de Avene o el agua de Aix les Bains.

25 En consecuencia, la presente invención es una composición de lavado tópica que comprende:

- a. peróxido de benzoílo (BPO)
- b. por lo menos un tensioactivo suave compatible con BPO

en el que el tensioactivo se selecciona entre tensioactivos aniónicos y/o no iónicos.

- c. gluconato de zinc

30 d. glicirrizato de dipotasio.

La composición de acuerdo con la invención también comprende por lo menos un agente gelificante o de suspensión.

#### Descripción detallada de la invención

5 Se entiende que el término "agente gelificante" o "agente de suspensión" significa un agente capaz de mantener el BPO en la suspensión, incluso bajo la influencia de una variación en el pH debido a la liberación de ácido benzoico después de la degradación de BPO. El agente gelificante o "agente de suspensión" de acuerdo con la invención también imparte características de estabilidad físicas y químicas deseables para la formulación (por ej., no se observa una disminución de la viscosidad a lo largo del tiempo a temperaturas entre 4 y 40 °C y no se observa la degradación química de los agentes activos a lo largo del tiempo y a temperaturas comprendidas entre 4 y 40 °C).

10 A modo de ejemplos no limitativos de "agentes gelificantes" o "agentes de suspensión" que pueden ser parte de las composiciones de acuerdo con la invención, ya sea solos o como mezclas, se puede hacer mención de celulosa microcristalina y mezcla de carboximetilcelulosa de sodio (tal como la comercializada como Avicel CL-611 o RC-S91 por la compañía FMC Biopolymer), carbómeros "insensibles a los electrolitos" que se comercializan bajo el nombre Ultrez 20™, Carbopol 1382™, crosopolímero de acrilatos/alquilo C<sub>10-30</sub> comercializado bajo el nombre Pemulen TR1, Pemulen TR2 o Carbopol ETD2020™ por la compañía Noveon; polisacáridos, los ejemplos no limitantes de los cuales incluyen goma de xantano, tales como Xantural 180™ comercializado por la empresa Kelco, o goma gellan, por ejemplo, Kelcogel de alto acilo o bajo acilo tal como Kelcogel F o también una pectina tal como Genu pHresh comercializada por KELCO, la familia de silicatos de aluminio y magnesio tales como Veegum K™ o Veegum Ultra comercializados por la compañía Vanderbilt Minerales LLC, silicato de magnesio y sodio, fluorosilicato de sodio y magnesio, silicato de sodio y magnesio y pirofosfato tetrasódico comercializado bajo el nombre comercial Laponite, por la compañía Rockwood, goma guar tal como productos Jaguar de Rhodia, quitosanos, celulosa y sus derivados tales como hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto comercializado bajo el nombre Methocel E4 Premium™ por la compañía Dow Chemical o hidroxietilcelulosa, en particular el producto comercializado bajo el nombre Natrosol HHX 250™ por la empresa Aqualon, o carboximetilcelulosa de sodio, tal como Blanose de Ashland, la familia de los carragenanos en particular los de las cuatro siguientes subfamilias:  $\kappa$ ,  $\lambda$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ , tal como Viscarin® o Gelcarin® comercializadas por la compañía IMCD, la familia de los minerales de arcilla, más precisamente, el grupo de la esmectita, tales como esmectita dioctaedral (bentonita, por ejemplo), la familia de polímeros acrílicos asociados con cadenas hidrófobas, tales como el copolímero de PEG-150/decil/SMDI comercializado bajo el nombre Aculyn 44™ (policondensado que comprende por lo menos, como elementos, un polietilenglicol que comprende 150 o 180 moles de óxido de etileno, alcohol decílico y metilen bis (4-ciclohexilisocianato) (SMDI), al 35% en peso en una mezcla de propilenglicol [39%] y agua [26%]), crosopolímero de acrilatos/steareth-20 metacrilato, que se comercializa bajo el nombre ACULYN 88, copolímero de acrilatos/steareth-20 metacrilato comercializado con el nombre comercial ACULYN 22 por Rhom and Haas, copolímero de acrilatos comercializado bajo los nombres Aqua SF1 por Noveon-Lubrizol, crosopolímero de poliácido-1 (Aqua CC por Noveon), crosopolímero de acrilatos 4 (Aqua SF2 por Noveon) o copolímero de acrilatos/Beheneth-25 metacrilato comercializado bajo el nombre comercial Novethix L-10, poliácido-13 y poliisobuteno y Polisorbato 20 comercializado bajo el nombre SEPIPLUS 400 por la compañía Seppic, y el agente gelificante de la familia de las poliácridamidas, tales como la mezcla de copolímero de acrilato/dimetilaurato de sodio / isohexadecano / polisorbato 80 comercializada bajo el nombre Simulgel 600PHA™ por la compañía Seppic, o la mezcla de poliácridamida/isoparafina C13-14/laureth-7 tal como, por ejemplo, la que se comercializa bajo el nombre Sepigel 305™ por la compañía Seppic, por el Copolímero de acrilato de hidroxietilo / dimetil aurato de sodio de acrilato bajo el nombre SEPINOV EMT 10 por la empresa Seppic y la familia de los almidones modificados como el almidón de patata modificado comercializado bajo el nombre Structure Solanace™ o también mezclas de los mismos.

45 El agente gelificante también puede ser un ácido sulfónico polimérico neutralizado tales como amonio de acrilato, crosopolímero de acrilato de dimetiltaurato/carboxietilo comercializado por la compañía Clariant bajo el nombre comercial ARISTOFLEX TAC.

50 Los agentes gelificantes preferidos se derivan de la familia de polímeros acrílicos o carbómeros "resistentes a electrolitos", tales como Carbopol 1382™ o Carbopol ETD2020, la familia de polisacáridos tal como goma de xantano o pectina, derivados de celulosa tales como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxietilcelulosa, y bentonitas tales como Polargel HV a partir de Americain Colloid Company u Optigel CK a partir de Rockwood y silicatos de aluminio y magnesio tales como Veegum K y Veegum ultra a partir de Vanderbilt Minerales LLC y polímeros de ácido sulfónico poliméricos neutralizados tales como amonio de acrilato, crosopolímero de acrilato de dimetiltaurato/carboxietilo utilizados solos o como una mezcla. Más preferiblemente, en la composición de gel de acuerdo con la invención, el agente gelificante es silicato de aluminio y magnesio tal como Veegum K y Veegum Ultra y/o goma de xantano.

El agente gelificante como se describe con anterioridad se utiliza a concentraciones que oscilan entre 0,15% y 7%.

La composición de acuerdo con la invención también puede comprender en particular por lo menos un agente humectante. La capacidad de humectación es la tendencia de un líquido para extenderse sobre una superficie.

Preferiblemente, son agentes humectantes que tienen un HLB (balance hidrofílico/lipofílico) de 7 a 18, o agentes

- humectantes no iónicos de tipo de copolímero polioxietileno y/o polioxipropileno o un agente humectante aniónico tal como docusato de sodio, por ejemplo. Como ejemplos no limitativos de agentes humectantes, se puede hacer mención de poloxámeros y más en particular el producto conocido como Synperonic PE/L44 y/o Synperonic PE/L62 comercializado por Croda (antiguamente Uniqema), glicoles tales como los conocidos como propilenglicol, dipropilenglicol, lauroglicol, dipelargonato de propilenglicol, etoxidiglicol. Deben ser líquidos para facilitar la incorporación rápida en la composición sin la necesidad de calentamiento.
- Entre los agentes humectantes, cuya función es reducir la tensión superficial y permitir una mayor extensión del líquido sobre la superficie de partículas sólidas, se hace uso preferiblemente, sin que esta lista sea limitante, de compuestos tales como los de las familias de poloxámeros y/o glicoles y más en particular Synperonic PE/L44 y/o Synperonic PE/L62 y/o compuestos tales como propilenglicol, dipropilenglicol, dipelargonato de propilenglicol, lauroglicol, etoxidiglicol.
- A modo de agente humectante preferido, se puede hacer mención de propilenglicol o Synperonic PE/L44 (Postexamer 124™) utilizado solo o en una mezcla.
- La concentración de los agentes humectantes utilizados en las composiciones de acuerdo con la invención está entre 0,001% y 20%, preferiblemente entre 0,1% y 10% y más preferiblemente entre 1 y 7% en peso con respecto al peso total de la composición.
- Se pretende que el término "aplicación tópica" signifique la aplicación a la piel o las membranas mucosas.
- La composición de acuerdo con la invención puede comprender además por lo menos uno de los siguientes aditivos mencionados como un ejemplo, utilizado en la composición sola o en combinación:
- Antioxidantes tales como la vitamina E y sus derivados, tales como tocoferol alfa DL o acetato de tocoferol a partir de Roche, la vitamina C y sus derivados, como Palmitato de Ascorbilo a partir de Roche, hidroxitolueno butilado comercializado bajo el nombre Nipinox BHT por Clariant, vitaminas de metabisulfito de sodio tales como vitamina PP o niacinamida,
  - Agentes calmantes y/o antiirritantes tales como copolímero de PPG-12/SMDI comercializado por Bertek Pharmaceuticals bajo el nombre comercial de Polyolprepolymer-2 o alantoína o sus derivados, o ácido hialurónico, Polyquaternium-51 tal como PMB Lipidure comercializado por Rossow, D-pantenol, aloe vera,
  - Lecitinas,
  - Colesterol,
  - Conservantes: tales como cloruro de benzalconio, bronopol, clorhexidina, clorocresol y sus derivados, alcohol etílico, fenoxietanol, sorbato de potasio, diazolidinilurea benzoato de sodio, alcohol bencílico, parabenos o mezclas de los mismos, metilparabeno comercializados bajo el nombre Nipagin M por Clariant, propilparabeno comercializado bajo el nombre Nietapal por Clariant o la mezcla de ellos comercializada bajo el nombre comercial Nipastat por Clariant,
  - Ácidos o bases tales como ácido cítrico, ácido láctico, ácido anísico, citrato de sodio, trietanolamina, aminometil-propanol, hidróxido de sodio, diisopropanolamina,
  - Agentes quelantes tales como EDTA y sus sales tales como EDTA de disodio,
  - Agentes humectantes tales como propilenglicol, glicerina, pentilenglicol, 1-2 hexanodiol o caprililglicol, propano-1,3-diol. Reforzadores de espuma seleccionados, por ejemplo, de polietilenglicol tal como PEG-75, o monocaprilato de glicerilo (Imwitor 308 de Sasol), Sesquicaprilato de sorbitán (Antil soft SC de Evonik) utilizado en la composición solo o en combinación,
  - Componentes que proporcionan suavidad a la espuma, seleccionados de cocoato de glicerilo PEG-7, gliceril palmato hidrogenado PEG 200 (Antil 200 de Evonick), Tereftalato de Polipropileno (Aristoflex PEA de Clariant), Lactato de Alquilo C-12-13 (Cosmacol ELI de Sasol) y se utilizan en la composición solos o en combinación,
  - Agentes de solubilización del perfume tales como aceite de ricino hidrogenado PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-60, polisorbato 80, polisorbato 20, utilizados solos o en combinación,
  - Perfumes o componentes que proporcionan fragancia a la composición, tales como aceites naturales o esenciales,
  - Agentes reengrasantes, tales como Lamesoft PO 65 de Cognis (cocoglucósido y oleato de glicerilo), softigen 767 (Glicéridos Caprílicos/Cápricos PEG-6) de Sasol.

La composición de acuerdo con la invención es una composición de lavado tópica caracterizada porque comprende:

- a. Entre 1% p/p y 3,5% p/p de peróxido de benzoílo
- b. Entre 0,5% p/p y 5% p/p expresado en peso de material activo con respecto al peso total de la composición de por lo menos un tensioactivo aniónico y/o tensioactivos no iónicos seleccionados de sulfato de zinc coceth, cocoil isetionato de sodio, lauroil metil isetionato de sodio, sulfonatos de  $\alpha$ -olefina C14-C16 y decil glucósido, en una concentración total
- 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 de dipotasio,
- e. Entre 0,15% p/p y 7% p/p de por lo menos un agente gelificante, elegido de la familia de las poliacrilamidas, carbómeros "insensibles a los electrolitos", polisacáridos, derivados de celulosa, bentonita, silicato de aluminio y magnesio.

La composición de lavado es una composición espumante.

La composición está en la forma de un gel.

La composición de acuerdo con la invención es estable.

- 15 La presente invención además se refiere a una composición como se define en la presente memoria, para su uso para mejorar, prevenir, o inhibir afecciones dermatológicas ligadas al acné como se define más adelante.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la invención se refiere a una composición de este tipo para su uso para la prevención, la inhibición o el tratamiento del acné común.

- 20 La descripción describe el uso de una composición de acuerdo con la invención, para el tratamiento y/o la prevención de afecciones dermatológicas ligadas al tratamiento del acné y en particular el acné común, el acné comedónico, el acné papulopustular, el acné papulo-comedónico, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné queiloide de la nuca y el cuello, el acné miliar recurrente, el acné necrótico, el acné neonatal, el acné ocupacional, el acné rosácea, el acné senil, el acné solar y el acné medicamentoso. Preferiblemente, la preparación de una composición farmacéutica es para su uso en la prevención, la inhibición o el tratamiento del acné común.

- 25 La descripción describe un método para mejorar y/o prevenir y/o inhibir las afecciones dermatológicas vinculadas al tratamiento del acné. La descripción también describe un proceso de tratamiento para embellecer la piel o su aspecto superficial, en el que una composición que comprende BPO, en un medio fisiológicamente aceptable, se aplica a la piel y/o sus anexos integumentarios. En una forma de realización preferida, el tratamiento es para la piel con una tendencia acnéica o para luchar contra el aspecto graso de la piel o el cabello.

- 30 A lo largo del presente texto, a menos que se especifique lo contrario, se entiende que, cuando se presentan los intervalos de concentración, se incluyen los límites superiores e inferiores de dicho intervalo. De manera similar, a menos que se indique lo contrario, las proporciones de los diferentes constituyentes de la composición se expresan como porcentaje en peso (p/p) del peso total de dicha composición.

- 35 Un problema resuelto por la composición de la invención es la estabilidad de la composición de lavado espumantes que contiene BPO. La estabilidad abarca la estabilidad química y física.

Una composición se considera físicamente estable si sus características organolépticas, el pH, la viscosidad y la homogeneidad de la dispersión de BPO se mantienen dentro de los parámetros definidos a lo largo del tiempo a diferentes temperaturas de almacenamiento (4 °C, temperatura ambiente, 30 °C y 40 °C). De acuerdo con la invención, la temperatura ambiente se considera una temperatura comprendida entre 15 °C y 25 °C.

- 40 Las composiciones se consideran químicamente estables si la concentración de fármaco activo se mantiene dentro de los parámetros definidos a lo largo del tiempo a diversas temperaturas de almacenamiento, por ej., 4 °C, temperatura ambiente, 30 °C y 40 °C. En consecuencia, que el fármaco activo esté presente en la composición en un porcentaje aceptable frente a la cantidad inicial incorporada en la formulación.

- 45 De acuerdo con la invención, las composiciones se consideran químicamente estables cuando el contenido de BPO está dentro del 90 al 110% de la concentración de principio activo diana.

### Ejemplos

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

- 50 Los siguientes ejemplos describen diversas formulaciones de acuerdo con la invención. La estabilidad se ha analizado por medio de:

- La medición del BPO restante a lo largo del tiempo a varias temperaturas con el fin de determinar la estabilidad química del BPO. El análisis se llevó a cabo por el uso de cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por su sigla en inglés) con detección ultravioleta (UV, por su sigla en inglés) a 235 nm. La concentración de BPO en cada intervalo de muestreo en cada ejemplo (ya sea mezcla o formulación) se expresa como un porcentaje de la cantidad inicial.

- El análisis físico de la composición para observar la suspensión de BPO y para evaluar si existe alguna sedimentación o aglomeración. Además, las mediciones del pH y la viscosidad y la evaluación organoléptica se llevaron a cabo como parte del análisis físico.

Como observación general, todas las composiciones de acuerdo con la invención (con la excepción del ejemplo 1) y demostradas por los siguientes ejemplos demostraron una estabilidad física aceptable sin la 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 presente invención.

**Ejemplo 1: Prueba de estabilidad comparativa para demostrar la inestabilidad química de BPO con tensioactivos anfóteros clásicos. La cromatografía líquida de alta presión con detección UV (HPLC-UV) fue el método utilizado para cuantificar el BPO en las muestras.**

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

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

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

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

Los resultados indican que no se recuperó nada del BPO en la solución después de 1 mes (T1M), lo cual de este modo demuestra que se degradó todo el BPO añadido a la composición durante la fabricación y ensayado en el intervalo inicial (T0).

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

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Cocoanfodiacetato de disodio	5

Estabilidad química del BPO en agua purificada y cocoanfodiacetato de disodio al 5% después de 1 mes a 40 °C

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

Los resultados indican que no se recuperó nada del BPO en la solución después de 1 mes, lo cual de este modo demuestra que se degradó todo el BPO añadido a la composición durante la fabricación y ensayado en el intervalo inicial (T0).

5 **Ejemplo 2: Estabilidad química del BPO con tensioactivos aniónicos y no iónicos suaves.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ES 2 702 576 T3

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

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Sulfato de zinc coceth	5

- 5 Estabilidad química del BPO en agua purificada, BPO, y sulfato de zinc coceth al 5% después de 2 meses a 40 °C.

Intervalo de muestreo	% de BPO (con respecto 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 cocoil isetionato de sodio al 5% (tensioactivo aniónico suave)

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Cocoil isetionato de sodio	5

10

La estabilidad química del BPO en agua, BPO y cocoil isetionato de sodio al 5% después de un almacenamiento durante 2 meses a 40 °C.

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

- 15 Los resultados indican que el BPO es estable en una solución de agua y cocoil isetionato de sodio al 5% después de un almacenamiento durante 2 meses a 40 °C.

- Composición que contiene agua purificada, BPO y metil cocoil laurato de sodio al 5% (tensioactivo aniónico suave).

Composición	% p/p
Agua purificada	92,5
BPO	2,5
Metil cocoil laurato de sodio	5

## ES 2 702 576 T3

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

Los resultados indican que el BPO es una solución estable de agua y 5% de metil cocoil laurato de sodio después de un almacenamiento durante 1 mes a 40 °C.

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

- 5 Etapa 1: En el vaso de precipitados principal, pesar la cantidad necesaria de agua purificada y calentar a 75 °C antes de la dispersión del silicato de aluminio y magnesio.
- Etapa 2: Enfriar a 60 °C y añadir la goma de xantano mientras se mezcla.
- Etapa 3: Mantener a 60 °C y continuar mezclando hasta que los agentes gelificantes se hidraten, a continuación, añadir EDTA y tensioactivos espumantes. Mezclar hasta la homogeneidad.
- 10 Etapa 4: Enfriar a 50 °C e incorporar PEG-75 (de acuerdo con lo apropiado) y glicirizato de dipotasio mientras se mezcla. Mezclar hasta la homogeneidad.
- Etapa 5: Enfriar a 40 °C e introducir gluconato de zinc y ajustar el pH con ácido cítrico. Mezclar hasta la homogeneidad.
- 15 Etapa 6: En un vaso de precipitados secundario, preparar la dispersión previa de BPO por el uso de poloxámero y propilenglicol con alto cizallamiento mantenido a baja temperatura (con un baño de hielo).
- Etapa 7: Añadir la dispersión previa de BPO en el vaso de precipitados principal mientras se mezcla. Continuar con el enfriamiento.
- Etapa 8: Añadir otros aditivos, de acuerdo con lo necesario (por ej., perfume), a la preparación mientras se mezcla. Enfriar a 30 °C y finalizar la mezcla.
- 20 Todos los ejemplos descritos a continuación son físicamente estables después de 3 meses a temperatura ambiente (RT, por su sigla en inglés), 30 °C y 40 °C.

### Ejemplo 3:

Composición	%
Agua purificada	QSAD 100
Cropolímero de acrilato / acrilato de alquilo	1,5
Glicirizato de dipotasio	0,25
Gluconato de zinc	0,2
Sulfato de zinc coceth (25% en agua)	19,5
Coco-glucósido y oleato de glicerilo	2
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	4
BPO	2,6

**Estabilidad química del BPO en la composición del ejemplo 3 después de 3 meses de almacenamiento a RT y 30 °C:**

Condiciones de almacenamiento	Valores de ensayo por intervalo**			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	96	103	103
30 °C		-	-	96

(\*\*) - valor de ensayo = porcentaje de T0.

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

**Ejemplo 16:**

Composición	% p/p
Agua purificada	QSAD100
<i>Cropolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub></i>	1,5
Sulfato de zinc coceth (25% en agua)	19,50
Gluconato de zinc	0,20
Glicirizato de dipotasio	0,25
Coco-glucósido y oleato de glicerilo	2
Poloxámero 124	0,2
Propilenglicol	4
Cropolímero de metacrilatos de alilo y BPO	8,21

**Estabilidad química de BPO en la composición del ejemplo 16 después de 3 meses de almacenamiento a RT y 30 °C y 1 mes a 40 °C:**

Condiciones de almacenamiento	Valores de ensayo por intervalo**			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	100	104	103
30 °C		-	-	98
40 °C		95	-	-

10 (\*\*\*) - valor de ensayo = porcentaje de T0.

Los datos indicaron que el BPO es químicamente estable durante 3 meses a RT y 30 °C y 1 mes a 40 °C en la formulación como se describe en el ejemplo 16.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de lavado tópica caracterizada porque comprende
  - a. Entre 1% p/p y 3,5% de peróxido de benzoílo expresado en peso de componente activo con respecto al peso total de la composición,
  - 5 b. Entre 0,5% p/p y 5% p/p expresado en peso de material activo con respecto al peso total de la composición de por lo menos un tensioactivo aniónico y por lo menos un tensioactivo no iónico seleccionados de sulfato de zinc coceth, cocoil isetionato de sodio, lauroil metil isetionato de sodio, sulfonatos de  $\alpha$ -olefina C14-C16 y decil glucósido,
  - c. Entre 0,1% p/p y 1%p/p de gluconato de zinc,
  - 10 d. Entre 0,1% p/p y 1% p/p de glicirrizato de dipotasio,
  - e. Entre 0,15% p/p y 7% p/p de por lo menos un agente gelificante, elegido de la familia de las poliacrilamidas, crospolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub> y crospolímero de acrilato/alquilo C<sub>10-30</sub>, polisacáridos, derivados de celulosa, bentonita, silicatos de aluminio y magnesio y ácido sulfónico polimérico neutralizado solos o como una mezcla.
- 15 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que es una composición espumante.
3. Composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que está en la forma de un gel.
4. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente gelificante se elige a partir de polisacáridos y silicatos de aluminio y magnesio solos o como una mezcla.
5. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el agente gelificante se elige a partir de goma de xantano y silicatos de aluminio y magnesio, solos o como una mezcla.
- 20 6. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición además comprende un agente humectante.
7. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente humectante se elige entre las familias de poloxámeros y/o glicoles.
- 25 8. Composición de acuerdo con la reivindicación 6 a 7, en la que el agente humectante está en una concentración de 1% a 7% en peso con respecto al peso total de la composición.
9. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el peróxido de benzoílo está en una forma dispersa.
10. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende entre 2,5% y 3,5%.de peróxido de benzoílo expresado en peso de componente activo con respecto al peso total de la composición,
- 30 11. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración de gluconato de zinc expresado en peso con respecto al peso total de la composición está entre 0,15 y 0,3%.
12. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración de gluconato de zinc expresado en peso con respecto al peso total de la composición es de 0,2%.
- 35 13. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que glicirrizato de dipotasio está presente a una concentración expresada en peso con respecto al peso total de la composición de entre 0,15 y 0,3%.
14. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que glicirrizato de dipotasio está presente a una concentración expresada en peso con respecto al peso total de la composición de 0,25%.
- 40 15. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso para la prevención, la inhibición o el tratamiento del acné común.