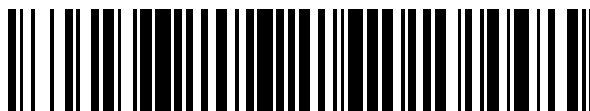


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 299**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/44</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/67</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/81</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/EP2013/061201**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13178760**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13726504 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2854802**

54 Título: **Composiciones tópicas, que contienen un retinoide, de tipo emulsión de aceite en agua**

30 Prioridad:

**01.06.2012 FR 1255094**  
**01.06.2012 US 201261654729 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUPRAT, AGNÈS y**  
**MALLARD, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

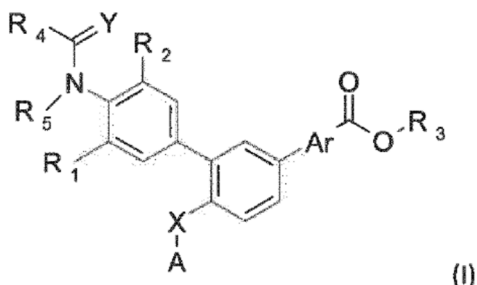
ES 2 691 299 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones tópicas, que contienen un retinoide, de tipo emulsión de aceite en agua

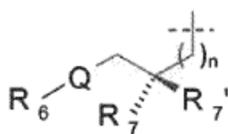
La invención se refiere a una composición en forma de emulsión que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un nuevo retinoide de fórmula general (I):



5

en la que:

- R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical-CF<sub>3</sub>;
- R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;
- R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo metoxi;
- R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos con el enlace -N-C(=Y)- un ciclo de tipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;
- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo como el oxígeno o el azufre;
- Ar representa un ciclo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;
- X representa un átomo de oxígeno eventualmente sustituido con una cadena alquilo o alquilamina o un enlace sencillo C-C;
- A representa un átomo de hidrógeno o la siguiente fórmula:



20

en la que,

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical -C(O)-CH<sub>3</sub> o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, con la condición de que R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5

25

Estos compuestos, descritos en la patente EP1831149, son potentes retinoides moduladores del receptor nuclear del ácido retinoico (RAR). Más específicamente del subtipo gamma de este receptor (RAR<sub>γ</sub>).

30 Los receptores RARs activan la transcripción uniéndose a elementos de secuencias de ADN, llamados elementos de

respuesta de los RAR Element (RARE), en forma de un heterodímero con los receptores X de los retinoides (llamados RXRs).

Se han identificado y descrito tres subtipos de RARs humanos: los RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  y RAR $\gamma$ .

5 Al estar situados los receptores RAR gamma en la epidermis, es importante que la liberación de los compuestos descritos por la fórmula general (I) se efectúe en esta parte de la piel para tener una eficacia clínica.

Ahora bien, la aplicación tópica de retinoides puede provocar una irritación de la piel, una sequedad y un eritema. Numerosos artículos describen este efecto irritante como los artículos de Stücker *et al. Skin Res Technol.* 2002 May; 8 (2):133-40 o de Thielitz *et al. Am J Clin Dermatol.* 2008; 9 (6): 369-81.

10 Para obtener preparaciones tópicas de uso farmacéutico que contengan retinoides, se han utilizado numerosas técnicas, en particular emulsiones como por ejemplo la patente EP-826366 que describe emulsiones que pueden contener retinoides o también la patente EP-989846 que describe emulsiones que contienen retinoides y al menos un emulsionante.

Ahora bien, los emulsionantes son moléculas que forman parte de la familia química de las moléculas anfífilas que son a menudo irritantes. Las composiciones sin emulsionante son de hecho menos irritantes que las que lo contienen.

15 El hecho de no utilizar emulsionante en las composiciones que contienen retinoides permitiría por lo tanto limitar la irritación cutánea debida a la presencia de esta clase de moléculas.

La técnica anterior describe emulsiones O/A con o sin emulsionante. Se puede citar principalmente la patente US 5.851.538 que describe formulaciones con o sin emulsionante con microesferas porosas que contienen una red prácticamente continua de poros abiertos hacia el exterior y que comprenden retinoides.

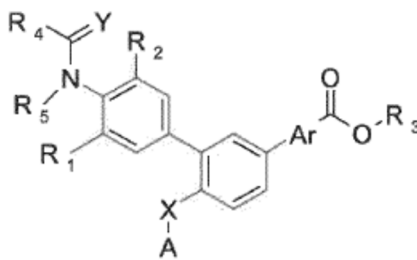
20 Sin embargo, aunque los compuestos descritos por la fórmula general (I) poseen propiedades de estabilidad química y física interesantes para preparaciones de uso farmacéutico, se degradan químicamente en varios de sus disolventes.

Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de composiciones farmacéuticas estables y bien toleradas, que contengan compuestos descritos por la fórmula general (I).

Un primer objetivo según la invención se refiere a una composición de tipo emulsión de aceite en agua que comprende:

25 - una fase grasa que comprende:

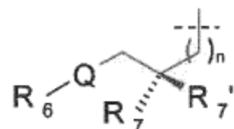
un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

- R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical-CF<sub>3</sub>;
- 30 - R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;
- R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo metoxi;
- R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- 35 - o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos con el enlace -N-C(=Y)- un ciclo de tipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;
- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo como el oxígeno o el azufre;
- Ar representa un ciclo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;

- X representa un átomo de oxígeno eventualmente sustituido con una cadena alquilo o alquilamina o un enlace sencillo C-C;
- A representa un átomo de hidrógeno o la siguiente fórmula:



5 en la que,

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical -C(O)-CH<sub>3</sub> o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, con la condición de que R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5

10

al menos un disolvente principal del compuesto (I), elegido entre el alcohol bencílico, el laureth-4, el fenoxietanol, el monocaprilato de propilenglicol, el pentilenglicol, la dimetil isosorbida y sus mezclas, y al menos un aceite cosolvente del compuesto (I), elegido entre los triglicéridos caprílico/cáprico, el aceite de almendra dulce, el monocaprilato de propilenglicol, el laurato de propilenglicol, el sesquioleato de sorbitano, el adipato de diisopropilo, el éter de PPG-15 estearilo, el éster de PEG-6 y el aceite de hueso de albaricoque, y sus mezclas, y

15

- una fase acuosa que comprende al menos un agente gelificante, elegido entre los polímeros de origen vegetal, las gomas, las pectinas, la celulosa y sus derivados, los polímeros de origen microbiológico tales como la goma de xantano, y los polímeros gelificantes de origen sintético.

20

Un segundo objetivo de la invención se refiere a una composición tal como se ha descrito anteriormente para su utilización como medicamento.

Un tercer objetivo de la invención se refiere a una composición tal como se ha descrito anteriormente para su utilización en el tratamiento de las patologías tales como:

25

1) las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación celular principalmente para tratar los acnés vulgares, comedonianos, polimorfos, rosáceos, los acnés noduloquísticos, conglobata, los acnés seniles, los acnés secundarios tales como el acné solar, medicamentoso o profesional;

30

2) los trastornos de la queratinización, principalmente las ictiosis, los estados ictiosiformes, la ictiosis laminar, la enfermedad de Darrier, las queratodermias palmoplantares, las leucoplasias, la pitiriasis rubra pilaris y los estados leucoplasiformes, el líquen cutáneo o mucoso (bucal);

35

3) las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, y principalmente todas las formas de psoriasis, sea cutánea, mucosa o ungular, e incluso el reumatismo psoriásico, o también la dermatitis atópica y las formas de eczema;

40

4) los trastornos cutáneos debidos a una exposición a la radiación UV así como para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, sea fotoinducido o cronológico o para reducir las pigmentaciones o las queratosis actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis, las pigmentaciones y las arrugas;

5) cualquier condición ligada a proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas, sean o no de origen viral tales como las verrugas vulgares, verrugas planas, *molluscum contagiosum* y epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis orales o floridas;

6) los trastornos dermatológicos tales como las dermatosis inmunes como el lupus eritematoso, las enfermedades inmunes vesiculares y las enfermedades del colágeno, tal como la esclerodermia;

7) los estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por los corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;

45

8) los trastornos de la cicatrización, o para prevenir o para reparar las estrías, o también para favorecer la

cicatrización;

- 9) cualquier afección de origen fúngico a nivel cutáneo tal como la tinea pedis y la tinea versicolor;
- 10) los trastornos de la pigmentación, tal como la hiperpigmentación, la melasma, la hipopigmentación o el vitiligo;
- 11) los estados cancerosos o precancerosos, cutáneos o mucosos como las queratosis actínicas, la enfermedad de Bowen, los carcinomas *in situ*, el queratoacantoma y los cánceres cutáneos como el carcinoma basocelular (BCC), el carcinoma espinocelular (SCC) y los linfomas cutáneos como el linfoma T.

Un cuarto objetivo según la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición de tipo emulsión de aceite en agua tal como se ha descrito anteriormente y que comprende las siguientes etapas:

- a) disolver los excipientes hidrófilos con agitación
- b) disolver con agitación el retinoide en el disolvente principal
- c) añadir los excipientes lipófilos
- d) gelificar la fase acuosa añadiendo el agente gelificante
- e) añadir la fase oleosa y luego el aceite de silicona

La invención será descrita más en detalle en la descripción y los ejemplos que siguen, así como en las figuras anexas en las que:

La Figura 1 presenta el perfil de distribución en las diferentes capas de la piel de una composición según la invención.

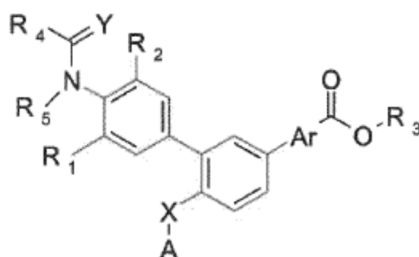
La Figura 2 presenta la cinética de penetración en la epidermis de una composición según la invención.

La Figura 3 presenta los resultados de un estudio de tolerancia de una composición según la invención con respecto a un gel de referencia.

## Descripción detallada de la invención

Para una lectura más fácil, se considerará que la fórmula general (I) y el compuesto A en la parte siguiente de la presente memoria son como se describen a continuación:

Fórmula general (I):

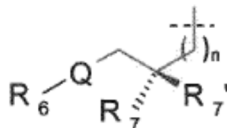


en la que:

- R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical-CF<sub>3</sub>;
- R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;
- R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo metoxi;
- R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman junto con el enlace -N-C(=Y)- un ciclo de tipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;
- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo como el oxígeno o el azufre;
- Ar representa un ciclo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;

- X representa un átomo de oxígeno eventualmente sustituido con una cadena alquilo o alquilamina o un enlace sencillo C-C;

- A representa un átomo de hidrógeno o la siguiente fórmula:



5 en la que:

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical -C(O)-CH<sub>3</sub> o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, con la condición de que R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5

10

Compuesto A: es el ácido 3''-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxílico.

Conociendo las características físico-químicas del principio activo, la Solicitante ha debido hacer frente a un cierto número de limitaciones sobre la realización de los compuestos descritos por la fórmula general (I).

15

En efecto, estos compuestos:

- son solubles en pocos disolventes habituales utilizados en las fases grasas de las emulsiones tópicas.
- se degradan químicamente en muchos de sus disolventes.
- se degradan químicamente en presencia de numerosos emulsionantes.

20

Un primer objetivo de la presente invención describe composiciones que contienen al menos un compuesto de fórmula general (I) en forma de emulsiones de tipo O/A (aceite en agua) y en las que el principio activo se disuelve en la fase grasa.

Según un modo de realización particularmente preferido, la composición según la invención no contiene agente emulsionante.

25

Estas emulsiones presentan una buena estabilidad física y química, una velocidad de penetración rápida y un nivel de penetración elevado en la epidermis y/o la dermis.

Por emulsión se entiende una mezcla macroscópicamente homogénea pero microscópicamente heterogénea, de dos sustancias líquidas no miscibles que se llamarán fases. Una emulsión O/A (aceite en agua) está compuesta por una fase grasa (u oleosa) dispersa en una fase acuosa.

30

En la invención, las composiciones contienen el principio activo descrito por la fórmula general (I) en concentraciones que van de 0,00001% a 1% en peso, preferentemente de 0,0001 a 0,1% en peso y más preferentemente de 0,001 a 0,1% en peso en relación al peso total de la composición.

De forma preferente, el principio activo descrito por la fórmula general (I) es el compuesto A.

35

En la invención, las composiciones contienen al menos un agente gelificante elegido entre los polímeros de origen vegetal, las gomas, las pectinas, la celulosa y sus derivados, los polímeros de origen microbiológico tal como la goma de xantano, y los polímeros gelificantes de origen sintético.

Por agente gelificante, se entiende un compuesto polimérico apto para conferir a la composición la textura de un gel.

40

A modo de ejemplo no limitante de agentes gelificantes que pueden entrar en las composiciones, se pueden citar los polímeros cruzados de acrilatos/acrilato de alquilo de C10-C30 vendido con el nombre de Pemulen TR-1 o Pemulen TR-2 por la sociedad Lubrizol, los gelificantes de la familia de las poli(acrilamidas) como la mezcla de copolímero de acrilamida/acrilóildimetiltaurato de sodio/isohehexadecano/polisorbato 80, vendido con el nombre de Simulgel 600PHA por la sociedad SEPPIC, la mezcla de poli(acrilamida/isoparafina de C13-14/laureth-7 vendido con el nombre de Sepigel 305 por la sociedad SEPPIC,

5 los carbómeros vendidos con el nombre de Ultrez 20<sup>®</sup>, Ultrez 10<sup>®</sup>, Carbopol 1382<sup>®</sup> o Carbopol ETD2020NF<sup>®</sup>, Carbopol 981 o también Carbopol 980 por la sociedad Lubrizol, los polisacáridos con, a modo de ejemplo no limitativo, la goma de xantano tal como el Xantural180<sup>®</sup> vendido por la sociedad Kelco, la goma gellan vendida con el nombre de Kelcogel por la sociedad Kelco, la goma guar, la celulosa y sus derivados tal como la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio vendidas con el nombre de Avicel CL-611 por la sociedad FMC Biopolymer, la hidroxipropilmetilcelulosa en particular el producto vendido con el nombre de Methodel E4M premium por la Sociedad Dow Chemical o la hidroxietilcelulosa, en particular, el producto vendido con el nombre de Natrosol HHX 250<sup>®</sup> por la sociedad Ashland, la carboximetilcelulosa de sodio en particular la Blanose cellulose gum 7F vendida por la sociedad Ashland, la familia de los silicatos de aluminio y magnesio tal como el Veegum K vendido por la sociedad Vanderbilt, la familia de los polímeros acoplados a cadenas hidrófobas tal como el copolímero de PEG-150/decilo/SMDI vendido con el nombre de Aculyn 44 (policondensado que comprende al menos como elementos, un polietilenglicol de 150 ó 180 moles de óxido de etileno, alcohol decílico y metilen-bis(4-ciclohexilisocianato) (SMDI), al 35% en peso en una mezcla de propilenglicol (39%) y agua (26%)), la familia de los almidones modificados tales como el almidón de patata modificado vendido con el nombre de Structure Solanace o bien sus mezclas, la familia de los carragenanos en particular repartidos en cuatro grandes familias:  $\kappa$ ,  $\lambda$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  tal como los Viscarin<sup>®</sup> y los Gelcarin<sup>®</sup> comercializados por la sociedad IMCD.

De forma preferente un agente gelificante de tipo poliacrilamida como el Simulgel 600 PHA<sup>®</sup>, que tiene propiedades espesantes y estabilizantes, se utiliza en concentraciones que van de 0,005 a 5% en peso y preferentemente, que van de 1% a 4% en peso.

20 El experto en la técnica sabe que normalmente para un sistema emulsionante, la proporción de emulsionante necesaria para emulsionar una fase grasa en una emulsión de aceite en agua es del orden de 1/5 del porcentaje de la fase grasa. A modo de ejemplo no limitativo, una fase grasa que representa como mínimo 11% de los ingredientes de las fórmulas necesitaría como mínimo 2,2% de emulsionantes.

25 Según un modo de realización preferido de la invención, no se utiliza ningún agente emulsionante. Sin embargo, es posible que algunos ingredientes contengan bajos porcentajes de agente emulsionante en su propia composición. Visto el bajo porcentaje que puede resultar de ello en la composición según la invención, no pueden desempeñar un papel de agente emulsionante de la composición (contenido preferentemente inferior a 0,6% en peso en relación al peso total de la composición).

En la invención, las composiciones contienen una fase grasa compuesta por:

30 - un disolvente principal de un principio activo descrito por la fórmula general (I) elegido entre el alcohol bencílico, el laureth-4, el fenoxietanol, el monocaprilato de propilenglicol, el pentilenglicol o la dimetil isosorbida, y preferentemente el fenoxietanol vendido por ejemplo con el nombre de Phenoxetol por Clariant.

Quando el disolvente principal es el fenoxietanol la cantidad de fenoxietanol va de 0,2 a 5% en peso y preferentemente de 0,5 a 2% en peso en relación al peso total de la composición.

35 Por disolvente principal se entiende un líquido que tiene la propiedad de disolver, diluir o extraer otras sustancias sin provocar una modificación química de estas sustancias y sin que se modifique él mismo.

Según la invención, un disolvente principal es un líquido tal, en el que los compuestos de fórmula general (I) (y más preferentemente el compuesto A) presentan una solubilidad, a temperatura ambiente y presión atmosférica, superior o igual a 0,1% en peso.

40 - de uno o varios aceites cosolventes de un principio activo descrito por la fórmula general (I) elegidos entre los aceites cosolventes siguientes: triglicéridos caprílico/cáprico (Miglyol 812N) proporcionado por IMCD, Prunus Amygdalus Dulcis (Sweet Almond) oil (aceite de almendra dulce) proporcionado por SICTIA, monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90) proporcionado por GATTEFOSSE, laurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC) proporcionado por GATTEFOSSE, sesquioleato de sorbitano (Arlacel 83VPharma) proporcionado por CRODA, adipato de diisopropilo (Crodamol DA) proporcionado por CRODA, PPG-15 estearil éter (Arlamol PS15E-LQ) proporcionado por CRODA, el éster de PEG-6 y aceite de hueso de albaricoque (Aprocot Kernel Oil PEG-6 Ester, Labrafil M1944CS) proporcionado por GATTEFOSE en tasas que pueden variar de 0,5 a 50% en peso y preferentemente de 4 a 30% en peso.

Por cosolvente se entiende una sustancia que tiene un papel de disolvente en asociación con otra sustancia.

50 En la invención, las composiciones descritas anteriormente pueden además contener aditivos (entre los que se pueden citar las siguientes categorías, utilizadas solas o en combinación):

- Uno o varios aceites de silicona que mejoran las propiedades de la fórmula en la aplicación, como la ciclometicona (St-Ciclometicona 5NF) o la dimeticona (Q7 9120 fluido de silicona de viscosidad 20 cst a 12.500 cst de Dow Corning) entre 0 y 10% y preferentemente entre 0 y 4%.

55 - Uno o varios agentes conservantes, tales como el metilparabeno, el propilparabeno, el cloruro de benzalconio,

- 5 el fenoxietanol vendido con el nombre de Phenoxetol por Clariant, el alcohol bencílico vendido con el nombre de alcohol bencílico por Merck, el sorbato de potasio vendido con el nombre de sorbato de potasio por VWR, el ácido benzoico vendido con el nombre de ácido benzoico por VWR, el 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol vendido con el nombre de Bronopol por Jan Dekker International, la clorhexidina vendida con el nombre de disolución de gluconato de clorhexidina 20% por Arnaud Pharmacie, el clorocresol y sus derivados, el benzoato de sodio vendido con el nombre de Probenz SP por la sociedad Unipex, el alcohol etílico y la diazolidinilurea. Estos conservantes se pueden utilizar solos o en asociación para proteger eficazmente las fórmulas contra cualquier contaminación bacteriana, en contenidos que van de 0% a 5% en peso y preferentemente de 0,01 a 2% en peso.
- 10 Por agente conservante se denomina cualquier sustancia capaz de oponerse a las alteraciones de origen químico o microbiológico de un producto.
- Etanol cuya cantidad puede estar comprendida entre 0 y 30% en peso y preferentemente entre 0 y 10% en peso.
- 15
- Agentes humectantes preferentemente polioles y preferentemente seleccionados entre el propilenglicol, la glicerina, la diglicerina o el sorbitol (Neosorb proporcionado por ROQUETTE, Parteck SI proporcionado por Merck pero también Sorbitol USP Powder proporcionado por LIPO CHEMICALS) y cuya cantidad está comprendida entre 0 y 40% en relación al peso total de la composición y preferentemente entre 5 y 35%.
- 20
- Agentes quelantes como el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y sus derivados o sales, la dihidroglicerina, los ácidos cítricos y tártricos, la gluconolactona vendida con el nombre de glucono delta lactone SG por Jungbunzlauer o mezclas de éstos.
- 25
- Antioxidantes tal como la vitamina E y sus derivados, como el DL alfa-tocoferol o el acetato de tocoferol de Roche; la vitamina C y sus derivados, como el palmitato de ascorbilo de Roche, el butilhidroxitolueno vendido con el nombre de Nipanox BHT por Clariant.
- Agentes espesantes y/o anti-irritantes tales como el copolímero de PPG-12/SMDI vendido por la sociedad Bertek Pharmaceuticals con el nombre comercial de Polyolprepolymer-2, el ácido glicirretínico o sus derivados como por ejemplo el Enoxolone vendido por la sociedad BASF, el ácido hialurónico tal cual o en su forma hialuronato de sodio vendido con el nombre comercial de HYAL, NA PWD PH 15-51-45 por la sociedad Contipro, la alantoína vendida con el nombre de RONACARE ALLANOINE por MERCK.
- 30
- Cualquier otro aditivo normalmente utilizado en el campo farmacéutico y cosmético que permita aportar a dicha preparación propiedades específicas.

*Composición general para el acné:*

Quando se destina al tratamiento del acné, la composición según la invención contiene ventajosamente los siguientes ingredientes, expresándose los porcentajes en peso en relación al peso total de la composición de tipo emulsión de aceite en agua:

- 35
- de 0,00001% a 1% y preferentemente de 0,0001 a 0,1% de compuesto de fórmula general (I)
  - de 0,005 a 10% y preferentemente de 1 a 5% de agente gelificante
  - de 0,2 a 5% y preferentemente de 0,5 a 2% de disolvente principal del compuesto de fórmula general (I)
  - de 0,5 a 50% y preferentemente de 4 a 15% de aceites cosolventes del compuesto de fórmula general (I)
  - de 0 a 20% y preferentemente de 0 a 5% de aceites minerales
- 40
- de 0 a 50% y preferentemente de 5 a 35% de poliol
  - de 0 a 10% y preferentemente de 0 a 4% de aceite de silicona
  - de 0 a 5% y preferentemente de 0,01 a 2% de sistema conservante
  - de 0 a 30% y preferentemente de 0 a 10% de etanol
  - de 0 a 15% y preferentemente de 0,1 a 10% de aditivos

45 *Composiciones adaptadas a la ictiosis, hiperqueratosis palmoplantar o a la psoriasis:*

En este caso, la composición según la invención contiene ventajosamente los siguientes ingredientes, expresándose los porcentajes en peso en relación al peso total de la composición de tipo emulsión de aceite en agua:

- de 0,00001% a 1% y preferentemente de 0,0001 a 0,1% de compuesto de fórmula general (I)



- de 0,005 a 10% y preferentemente de 1 a 5% de agente gelificante
  - de 0,2 a 5% y preferentemente de 0,5 a 2% de disolvente principal del compuesto de fórmula general (I)
  - de 0,5 a 50% y preferentemente de 10 a 30% de aceites cosolventes del compuesto de fórmula general (I)
  - de 1 a 50% y preferentemente de 10 a 30% de poliol
- 5
- de 0 a 10% y preferentemente de 0 a 4% de aceite de silicona
  - de 0 a 5% y preferentemente de 0,01 a 2% de sistema conservante
  - de 0 a 15% y preferentemente de 0,1 a 10% de aditivos

Otro objetivo según la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición tal como se ha descrito anteriormente y que comprende las siguientes etapas:

10 A) Preparación de la fase acuosa

Disolución de los excipientes hidrófilos con agitación, si es necesario en caliente

B) Preparación de la fase oleosa

En un recipiente adecuado, disolver con agitación el compuesto A en fenoxietanol, si es necesario en caliente.

15 Dejar que vuelva a la temperatura ambiente y añadir los excipientes lipófilos salvo el aceite de silicona (por ejemplo, ST-ciclometicona 5) cuando ésta está presente.

C) Mezcla de las dos fases.

A temperatura ambiente, gelificar la fase acuosa añadiendo el agente gelificante (por ejemplo, el Simulgel 600PHA), añadir a continuación la fase oleosa, y luego el aceite de silicona cuando ésta está presente.

**EJEMPLOS**

20 **Ejemplo 1- Preformulación**

Para realizar una emulsión de aceite en agua que contenga un compuesto de fórmula general (I) en la fase grasa, se han realizado estudios de preformulaciones para poner de manifiesto los excipientes que permitan una buena disolución así como una buena estabilidad del principio activo.

(1) Lista de los excipientes de fase grasa en los que la solubilidad máxima se ha determinado por HPLC:

Excipiente		Solubilidad máxima
Nombre comercial	Nombre INCI	%
Alcohol bencílico	Benzyl Alcohol	2,388
Brij 30	Laureth-4	2,03
Phenoxetol	Phenoxyethanol	1,957
Capryol 90	Propylene glycol monocaprylate	0,802
Hydrolite 5P	Pentylene glicol	0,482
Arlasolve DMI	Dimethyl isosorbide	0,400
Crodamol IPM	Isopropyl mystrate	< 0,1

25 El límite, por debajo del cual los compuestos de fórmula general (I) se consideran como no disueltos, es de 0,1% en peso.

(2) Estabilidad del compuesto A en sus principales disolventes:

30 Estos estudios de estabilidad del compuesto A en sus principales disolventes muestran que el compuesto A se degrada químicamente en numerosos disolventes.

## ES 2 691 299 T3

Estos resultados han permitido seleccionar el disolvente principal (fenoxietanol) y los aceites cosolventes entre los aceites disolventes que presentan buenos resultados de estabilidad, con el fin de desarrollar emulsiones O/A en las que el compuesto A se disuelva en la fase oleosa.

<b>Excipientes</b>		<b>Compuesto A %</b>	<b>Resultados de estabilidad</b>
<b>Nombre comercial</b>	<b>Nombre INCI</b>		
Miglyol 812N	Caprylic/capric triglycerides	0,005%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Aceite de almendra dulce	Prunus Amygdalus Dulcis (Sweet Almond) Oil	0,005%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Capryol 90	Propylene glycol monocaprylate	0,05%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Arlacel 83V Pharma	Sorbitan Sesquioleate	0,05%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Crodamol DA	Diisopropyl Adipate	0,05%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Lauroglicol FCC	Propylene glycol laurate	0,05%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Arlamol PS15E-LQ	PPG-15 stearyl ether	0,05%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Phenoxetol	Phenoxyethanol	0,05%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Labrafil M1944CS	Apricot Kernel Oil PEG-6 Ester	0,05%	Estable/Ok 6 meses 40°C
Dipropilenglicol Care	Dipropylene glicol	0,05%	Inestable
Brij 30	Laureth-4	0,05%	Inestable
Alcohol bencílico	Benzyl Alcohol	0,05%	Inestable
Eutanol G	Octyldodecanol	0,05%	Inestable
Myritol PC	Propylene glycol dicaprylate/dicaprate	0,05%	Inestable
Arlasolve DMI	Dimethyl Isosorbide	0,05%	Inestable
Marcol 152	Paraffinum Liquidum	0,05%	N/A

5 (3) Estabilidad del compuesto A en mezclas de excipientes (disolvente/tensioactivo) determinada por HPLC:

Se han llevado a cabo estudios de estabilidad del compuesto A disuelto en aceites (en los que es estable) en presencia de tensioactivos:

Mezcla de Excipientes		Compuesto A %	Resultados de estabilidad
Nombre comercial	Nombre INCI		
Simulsol M45/Crodamol DA	PEG-8 Stearate/Diisopropyl Adipate	0,05%	Inestable
Cremophor EL/Labrafil M1944CS	PEG-35 Castor Oil/Apricot Kernel Oil PEG-6 Ester	0,05%	Inestable
Tween 80/Arlamol PS15E-LQ	Polysorbate-80/PPG-15 stearyl ether	0,05%	Inestable
Cremophor EL/Lauroglycol FCC	PEG-35 Castor Oil/Propylene glycol laurate	0,05%	Inestable
Tween 80/Hexilenglicol	Polysorbate-80/Hexylene glicol	0,2%	Inestable
Cremophor EL/Labrafil M1944CS	PEG-35 Castor Oil/Apricot Kernel Oil PEG-6 Ester	0,2%	Inestable
Cremophor RH40/Crodamol DA	PEG-40 Hydrogenated Castor Oil/Diisopropyl Adipate	0,2%	Inestable
Tween 80/Lauroglicol FCC	Polysorbate-80/Propylene glycol laurate	0,2%	Inestable
Simulsol M45/Crodamol DA	PEG-8 Stearate/Diisopropyl Adipate	0,2%	Inestable
Arlacel 165/Lauroglicol FCC	Glyceril Stearate PEG-100 Stearate/Propylene glycol laurate	0,05%	Inestable
Glucato SS-Glucamato SSE-20/Arlamol PS15E-LQ	Methyl Glucose Sesquistearate-PEG-20 Methyl Glucose Sesquistearate/PPG-15 Stearyl ether	0,05%	Inestable
Brij 721/Arlamol PS15E-LQ	Steareth-21/PPG-15 stearyl ether	0,05%	Estable/Ok 3 Meses 40°C
Brij 721/Lauroglicol FCC	Steareth-21/Propylene glycol laurate	0,05%	Estable/Ok 3 Meses 40°C
Eumulgin B2/Arlamol E	Cetareth-20/PPG-15 stearyl ether	0,05%	Estable/Ok 3 Meses 40°C
Arlacel 165/Arlamol E	Glyceril Stearate PEG-100 Stearate/PPG-15 Stearyl ether	0,05%	Estable/Ok 3 Meses 40°C
Glucato SS-Glucamato SSE-20/Lauroglicol FCC	Methyl Glucose Sesquistearate-PEG-20 Methyl Glucose Sesquistearate/Propylene glycol laurate	0,05%	Estable/Ok 2 Meses 40°C

Los límites fijados para una buena estabilidad son 95%-105% en porcentaje relativo en relación a T0.

Estos estudios han mostrado que el compuesto A se degrada químicamente en presencia de numerosos tensioactivos. Como consecuencia de estos resultados, se ha querido desarrollar una emulsión O/A sin emulsionante.

## 5 Ejemplo 2: Formulaciones

En los siguientes ejemplos, las fórmulas se caracterizan a T0. La estabilidad física y química de las formulaciones se realiza después de conservación a temperatura ambiente (TA) y +40°C después de T+1 mes y/o T+2 meses o T+3 meses o T+6 meses. El material y los métodos utilizados para estas caracterizaciones se describen a continuación.

10 El compuesto A se define como el ácido 3''-terc-butyl-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxílico.

*Dosificación química del compuesto A:*

- Material: HPLC

- Expresión de los resultados: la titulación del principio activo se expresa en % relativo en relación al porcentaje inicial efectuado a T0. Los límites fijados para una buena estabilidad son 95%-105%

5 *Observación macroscópica:*

- La observación macroscópica permite garantizar la integridad física de los productos a T0 y después de estabilidad.

*Observación microscópica:*

- La observación microscópica permite evaluar la buena disolución del compuesto A desde T0, la no recristalización en el transcurso del tiempo así como el tamaño de los glóbulos de la fase oleosa.

10 - Material: Microscopio AXIO ZEISS

- pH

- Material: pHímetro METTLER TOLEDO Seven Multi

- Método: medidas efectuadas a temperatura ambiente después de estabilización 24 horas en un recinto a 25°C de todas las muestras.

15 *Viscosidad:*

- La medida de la viscosidad permite evaluar la consistencia de las fórmulas realizadas.

- Material: Brookfield RV DVII + Pro

- Método: medidas efectuadas a temperatura ambiente después de estabilización 24 horas en un recinto a 25°C de todas las muestras. El valor se lee después de 1 minuto. La elección del móvil y de la velocidad se describirán en cada ejemplo de composición. Los valores obtenidos se expresan en centipoises (cP).

20 *Centrifugación:*

- La centrifugación permite evaluar la resistencia de las fórmulas a una tensión mecánica.

- Material: Galaxy 14D VWR

- Método: 30 minutos a 5.000 rpm

25 - Un resultado conforme significa que no hay separación de fases, ni exudado.

Fórmula 1

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,010
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	30,000
ETANOL 95-96%	ETHANOL	5,000
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOÏN	0,200
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,000
MIGLYOL 812 N	TRIGLYCERIDES MEDIUM-CHAIN	8,000
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,000
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,000
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000

ES 2 691 299 T3

Caracterización a T0			ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante			
			ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión muy fina y homogénea. Ø < 5 µm: 90%			
			pH		5			
			VISCOSIDAD		Aguja 6, Velocidad 5. 176.000 cP			
			CENTRIFUGACIÓN		Conforme			
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD			1 mes		2 meses		3 meses	6 meses
Estabilidad física	pH TA/40°C		5,28/5,31		5,45/5,81		5,30/5,67	5,23/5,75
	Viscosidad	TA	169.000 cP		166.000 cP		175.000 cP	172.000 cP
		40°C	174.000 cP		173.000 cP		165.000 cP	159.000 cP
Estabilidad química	Dosificación COMPUESTO A % inicial	TA	98,70		100,40		100,30	103,10
		40°C	99,40		101,30		98,80	104,90

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 2

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%						
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,005						
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	30,000						
ETANOL 95-96%	ETHANOL	5,000						
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOÏN	0,200						
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,000						
MIGLYOL 812 N	TRIGLYCERIDES MEDIUM-CHAIN	8,000						
ST-CYCLOMETHICONE 5	CYCLOPENTASILOXANE	2,000						
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,000						
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000						
Caracterización			ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante			
			ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión muy fina y homogénea. Ø < 5 µm: 90%			

ES 2 691 299 T3

a T0		pH		5		
		VISCOSIDAD		176.000 cP		
		CENTRIFUGACIÓN		Conforme		
Estabilidad química	Dosificación COMPUESO A % inicial	TA	100,60	100,20	98,00	100,50
		40°C	99,40	100,40	96,80	96,60

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 3

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,010
PROPILENGLICOL	PROPYLENE GLYCOL	30,000
BLANOSE CELLULOSE GUM 7H4F	CELLULOSE GUM	0,800
ETANOL 95-96%	ETHANOL	5,000
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOÏN	0,200
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	2,000
MIGLYOL 812 N	TRIGLYCERIDES MEDIUM-CHAIN	8,000
ST-CYCLOMETHICONE 5	CYCLOPENTASILOXANE	2,000
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,000
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100,00
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión muy fina y homogénea. Ø < 5 µm: 90%
	pH	6,36
	VISCOSIDAD	Aguja 6, Velocidad 10. 57.500 cP
	CENTRIFUGACIÓN	NR

ES 2 691 299 T3

SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD			1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad física	pH TA/40°C		6,61/6,31	6,37/6,21	6,48/6,18	6,40/6,08
	Viscosidad	TA	64.500 cP	59.800 cP	67.000 cP	64.600 cP
		40°C	59.000 cP	59.000 cP	55.100 cP	53.300 cP
Estabilidad química	Dosificación COMPUESTO A % inicial	TA	104,00	100,5	100,00	95,00
		40°C	104,8	100,00	99,60	94,70

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 4

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%		
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,010		
1,2-PROPANODIOL	PROPYLENE GLYCOL	30,000		
ETANOL 95-96%	ETHANOL	5,000		
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOÏN	0,200		
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,000		
MIGLYOL 812 N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	8,000		
LABRAFIL M1944CS	APRICOT KERNEL OIL PEG-6 ESTER	2,000		
ST-CYCLOMETHICONE 5	CYCLOPENTASILOXANE	2,000		
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,000		
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100,000		
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante		
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión muy fina y homogénea. Ø < 5 µm: 90%		
	pH	4,72		
	VISCOSIDAD	Aguja 6, Velocidad 2,5. 215.000 cP		
	CENTRIFUGACIÓN	NR		
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses

ES 2 691 299 T3

Estabilidad física	pH TA/40°C		NR/5,58	NR/5,47	NR/5,53	NR/NR
	Viscosidad	TA	NR	NR	NR	NR
		40°C	183.000 cP	168.000 cP	158.000 cP	NR
Estabilidad química	Dosificación COMPUESTO A % inicial	TA	1,5 meses: 99,90		99,90	NR
		40°C	1,5 meses: 99,00		99,40	NR

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 5

DENOMINACIÓN COMERCIAL		DENOMINACIÓN INCI		%	
COMPUESTO A		COMPUESTO A		0,010	
1,2-PROPANODIOL		PROPYLENE GLYCOL		30,000	
ETANOL 95-96%		ETHANOL		5,000	
RONACARE ALLANTOIN		ALLANTOÏN		0,200	
SIMULGEL 600 PHA		ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80		3,000	
MIGLYOL 812 N		CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE		8,000	
ARLAMOL PS15E-LQ(WL)		PPG-15 STEARYL ETHER		2,000	
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF		CYCLOPENTASILOXANE		2,000	
PHENOXETOL		PHENOXYETHANOL		1,000	
AGUA PURIFICADA		PURIFIED WATER		QSP 100,000	
Caracterización a T0		ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante	
		ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 10 µm: 90%	
		pH		4,64	
		VISCOSIDAD		Aguja 6, Velocidad 2,5. 314.000 cP	
		CENTRIFUGACIÓN		NR	
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
U st	pH TA/40°C	NR/5,62	NR/5,68	NR/5,65	NR/5,81



ES 2 691 299 T3

	Viscosidad	TA	NR	NR	NR	NR
		40°C	267.000 cP	268.000 cP	262.000 cP	246.000 cP
Estabilidad química	Dosificación COMPUESTO A % inicial	TA	1,5 meses: 98,80		100,70	107,00
		40°C	1,5 meses: 106,00		100,70	107,70

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 7

DENOMINACIÓN COMERCIAL		DENOMINACIÓN INCI		%		
COMPUESTO A		COMPUESTO A		0,030		
1,2-PROPANODIOL		PROPYLENE GLYCOL		30,000		
ETANOL 95-96%		ETHANOL		5,000		
RONACARE ALLANTOIN		ALLANTOÏN		0,200		
SIMULGEL 600 PHA		ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80		3,000		
MIGLYOL 812 N		CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE		4,000		
ARLAMOL PS15E-LQ(WL)		PPG-15 STEARYL ETHER		4,000		
ST-CYCLOMETHICONE 5		CYCLOPENTASILOXANE		2,000		
PHENOXYETOL		PHENOXYETHANOL		1,000		
AGUA PURIFICADA		PURIFIED WATER		QSP 100,000		
Caracterización a T0		ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante		
		ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 5 µm: 90%		
		pH		5,87		
		VISCOSIDAD		Aguja 29, Velocidad 5. 139.000 cP		
		CENTRIFUGACIÓN		Conforme		
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
Estabilidad física	pH TA/40°C		5,90/5,50	5,71/5,71	5,66/5,90	5,66/5,90
	Viscosidad	TA	148.000 cP	132.000 cP	134.000 cP	132.000 cP

ES 2 691 299 T3

		40°C	142.000 cP	130.000 cP	137.000 cP	130.000 cP
Estabilidad química	Dosificación COMPUUESTO A % inicial	TA	97,8	109,6	100,7	100,7
		40°C	100,0	110,2	100,6	100,2

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 8

COMPOSICIONES						
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI		%			
COMPUESTO A	COMPUESTO A		0,010			
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL		1,00			
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES		15,00			
ACEITE DE RICINO PH	RICINUS COMMUNIS (CASTOR) SEED OIL		8,00			
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE		2,00			
Q7-9120 SILICON FLUID 350 cst	DIMETHICONE		5,00			
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN		0,200			
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN		20,00			
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80		3,00			
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER		QSP 100.00			
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante			
	ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 6 µm			
	pH		4,92			
	VISCOSIDAD		Aguja 6, Velocidad 0,5. NR			
	CENTRIFUGACIÓN		Conforme			
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD			1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad física	pH TA/40°C		4,92/4,88	NR	4,93/5,22	/
	Viscosidad	TA	192.10 <sup>4</sup> cP	NR	182.10 <sup>4</sup> cP	/
		40°C	184.10 <sup>4</sup> cP	NR	167.10 <sup>4</sup> cP	/

## ES 2 691 299 T3

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 9

<b>COMPOSICIONES</b>						
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>		<b>NOMBRE INCI</b>		<b>%</b>		
COMPUESTO A		COMPUESTO A		0,010		
PHENOXETOL		PHENOXYETHANOL		1,00		
MIGLYOL 812N		CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES		8,00		
ARLAMOL PS15E-LQ		PPG-15 STEARYL ETHER		15,00		
ST-CYCLOMETHICONE 5 NF		CYCLOPENTASILOXANE		2,00		
RONACARE ALLANTOIN		ALLANTOIN		0,200		
GLICERINA 4810 VEGETAL		GLYCERIN		20,00		
SIMULGEL 600 PHA		ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80		2,5		
AGUA PURIFICADA		PURIFIED WATER		QSP 100.00		
Caracterización a T0		ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante		
		ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 7 µm		
		pH		4,79		
		VISCOSIDAD		Aguja 6, Velocidad 5 187.000 cP		
		CENTRIFUGACIÓN		RAS		
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
Estabilidad física	pH TA/40°C		4,76/4,87	4,92/4,99	4,83/5,08	4,59/5,13
	Viscosidad	TA	160.000 cP	175.000 cP	186.000 cP	132.000 cP
		40°C	154.000 cP	146.000 cP	146.000 cP	137.000 cP

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

ES 2 691 299 T3

Fórmula 10

COMPOSICIONES						
NOMBRE COMERCIAL		NOMBRE INCI		%		
COMPUESTO A		COMPUESTO A		0,030		
PHENOXETOL		PHENOXYETHANOL		1,00		
MIGLYOL 812N		CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES		8,00		
ARLAMOL PS15E-LQ		PPG-15 STEARYL ETHER		15,00		
ST-CYCLOMETHICONE 5 NF		CYCLOPENTASILOXANE		2,00		
RONACARE ALLANTOIN		ALLANTOIN		0,200		
GLICERINA 4810 VEGETAL		GLYCERIN		20,00		
SIMULGEL 600 PHA		ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80		2,5		
AGUA PURIFICADA		PURIFIED WATER		QSP 100.00		
Caracterización a T0		ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante		
		ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 7 µm		
		pH		4,76		
		VISCOSIDAD		Aguja 6, Velocidad 2,5 381.000 cP		
		CENTRIFUGACIÓN		RAS		
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
Estabilidad física	pH TA/40°C		4,74/4,97	4,88/5,00	4,85/5,16	4,96/5,12
	Viscosidad	TA	374.000 cP	364.000 cP	334.000 cP	288.000 cP
		40°C	288.000 cP	266.000 cP	269.000 cP	260.000 cP

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 11

COMPOSICIONES				
NOMBRE COMERCIAL		NOMBRE INCI		%
COMPUESTO A		COMPUESTO A		0,04
PHENOXETOL		PHENOXYETHANOL		1,00
MIGLYOL 812N		CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES		8,00
ARLAMOL PS15E-LQ		PPG-15 STEARYL ETHER		15,00

ES 2 691 299 T3

ST-CCYCLOMETHICONE 5 NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00				
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200				
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00				
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	2,5				
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.00				
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante				
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 5 µm				
	pH	4,76				
	VISCOSIDAD	Aguja 6, Velocidad 2,5 340.000 cP				
	CENTRIFUGACIÓN	RAS				
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
Estabilidad física	pH TA/40°C		4,77/4,90	4,92/5,02	5,20/5,15	/
	Viscosidad	TA	343.000 cP	330.000 cP	325.000 cP	/
		40°C	292.000 cP	263.000 cP	271.000 cP	/

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 12

COMPOSICIONES		
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	%
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,05
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CCYCLOMETHICONE 5 NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	2,50
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.00

ES 2 691 299 T3

Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante			
	ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 6 µm			
	pH		4,92			
	VISCOSIDAD		Aguja 6, Velocidad 2,5. 363.000 cP			
	CENTRIFUGACIÓN		RAS			
SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
Estabilidad física	pH TA/40°C		4,93/4,88	4,79/4,93	4,87/5,12	/
	Viscosidad	TA	334.000 cP	356.000 cP	346.00 cP	/
		40°C	298.000 cP	282.000 cP	275.000 cP	/

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 13

COMPOSICIONES			
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	%	
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01	
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00	
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00	
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00	
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00	
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200	
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00	
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40\$/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,00	
ALCOHOL BENCÍLICO	BENZYL ALCOHOL	0,40	
SORBATO DE POTASIO	POTASSIUM SORBATE	0,10	
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000	
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 5 µm
	pH		6,64
	VISCOSIDAD		Aguja 6, Velocidad 5. 147.000 cP
	CENTRIFUGACIÓN		RAS

ES 2 691 299 T3

SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD			1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad física	pH TA/40°C		6,37/6,36	6,60/6,22	6,40/6,13	/
	Viscosidad	TA	160.000 cP	157.000 cP	121.000 cP	/

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 14

COMPOSICIONES		
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	%
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,00
BENZOATO DE SODIO	SODIUM BENZOATE	0,20
GLUCONO-DELTA-LACTONE 5G	GLUCONOLACTONE	0,25
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000

Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. $\varnothing < 8 \mu\text{m}$
	pH	5,44
	VISCOSIDAD	Aguja 6, Velocidad 20. 36.450 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD			1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad física	pH TA/40°C		4,59/4,58	4,70/4,78	NR	NR

## ES 2 691 299 T3

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 15

<b>COMPOSICIONES</b>		
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>NOMBRE INCI</b>	<b>%</b>
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRICLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,00
ALCOHOL BENCÍLICO	BENZYL ALCOHOL	0,80
SORBATO DE POTASIO	POTASSIUM SORBATE	0,20
TITRIPLEX III	DISODIUM EDTA	0,10
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 6 µm
	pH	6,34
	VISCOSIDAD	Aguja 5, Velocidad 5. 67.920 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

Fórmula 16

<b>COMPOSICIONES</b>		
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>NOMBRE INCI</b>	<b>%</b>
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRICLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,00



ES 2 691 299 T3

ÁCIDO BENZOICO	BENZOIC ACID	0,20
SORBATO DE POTASIO	POTASSIUM SORBATE	0,20
TITRIPLEX III	DISODIUM EDTA	0,10
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea. Ø < 10 µm
	pH	5,43
	VISCOSIDAD	Aguja 5, Velocidad 5. 59.520 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

Fórmula 17

<b>COMPOSICIONES</b>		
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>NOMBRE INCI</b>	<b>%</b>
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	2,5
CLORURO DE BENZALCONIO	BENZALKONIUM CHLORIDE	0,05
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	5,00
SORBATO DE POTASIO	POTASSIUM SORBATE	0,20
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales. Emulsión fina y homogénea. Ø < 7 µm
	pH	6,82
	VISCOSIDAD	Aguja 6, Velocidad 50. 11.520 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

ES 2 691 299 T3

SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
Estabilidad física	pH TA/40°C		6,60/6,43	6,80/6,34	6,61/6,24	6,54/6,23
	Viscosidad aguja 6, velocidad 50	TA	11.080 cP	10.200 cP	11.200 cP	9.680 cP
		40°C	11.760 cP	11.400 cP	10.720 cP	9.520 cP
Estabilidad química	Dosificación compuesto A inicial	TA	98,6	100,3	99,7	99,2
		40°C	97	98,1	97,4	95,4

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 18

COMPOSICIONES		
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	%
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,04
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,200
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	2,5
CLORURO DE BENZALCONIO	BENZALKONIUM CHLORIDE	0,05
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	5,00
SORBATO DE POTASIO	POTASSIUM SORBATE	0,20
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.000
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales. Emulsión fina y homogénea. Ø < 7 µm
	pH	6,80
	VISCOSIDAD	Aguja 6, Velocidad 50. 10.920 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

ES 2 691 299 T3

SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
Estabilidad física	pH TA/40°C	6,63/6,37	6,67/6,22	6,62/6,25	6,61/6,28	
	Viscosidad Aguja 6, velocidad 50	TA	13.340 cP	10.450 cP	10.540 cP	10.840 cP
		40°C	11.040 cP	NR	10.400 cP	9.240 cP
Estabilidad química	Dosificación compuesto A inicial	TA	100,2	98,3	99,8	99,4
		40°C	99,9	97,5	99,0	96,8

Estos resultados muestran una buena estabilidad física y química del principio activo y de la composición en su conjunto con el tiempo.

Fórmula 19

COMPOSICIONES		
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	%
Compuesto A	Compuesto A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812 N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,20
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	10,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,00
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	GLUCONOLACTONE	0,25
PROBENZ SP	SODIUM BENZOATE	0,20
PROPILENGLICOL	PROPYLEN GLYCOL	10,00
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.00
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea.
	pH	5,20
	VISCOSIDAD	Aguja 6, Velocidad 10. 59.200 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

ES 2 691 299 T3

Fórmula 20:

COMPOSICIONES		
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	%
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812 N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,20
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	13,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,00
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	GLUCONOLACTONE	0,25
ALCOHOL BENCÍLICO	BENZYL ALCOHOL	1,00
PROBENZ SP	SODIUM BENZOATE	0,20
PROPILENGLICOL	PROPYLEN GLYCOL	7,00
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100.00
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales. Emulsión fina y homogénea.
	pH	4,89
	VISCOSIDAD	Aguja 29, Velocidad 20. 29.650 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

Fórmula 21:

COMPOSICIONES		
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	%
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812 N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,20
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	15,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	3,00

ES 2 691 299 T3

GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	GLUCONOLACTONE	0,25
ALCOHOL BENCÍLICO	BENZYL ALCOHOL	1,00
PROBENZ SP	SODIUM BENZOATE	0,20
PROPILENGLICOL	PROPYLEN GLYCOL	5,00
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100,00
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea.
	pH	4,82
	VISCOSIDAD	Aguja 29, Velocidad 12. 48.583 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

Fórmula 22:

<b>COMPOSICIONES</b>		
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>NOMBRE INCI</b>	<b>%</b>
COMPUESTO A	COMPUESTO A	0,01
PHENOXETOL	PHENOXYETHANOL	1,00
MIGLYOL 812N	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES	8,00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 STEARYL ETHER	15,00
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	CYCLOPENTASILOXANE	2,00
RONACARE ALLANTOIN	ALLANTOIN	0,20
TITRIPLEX III	EDTA	0,20
GLICERINA 4810 VEGETAL	GLYCERIN	20,00
SIMULGEL 600 PHA	ACRYLAMIDE, AMPS COPOLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80	2,50
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	GLUCONOLACTONE	0,25
ALCOHOL BENCÍLICO	BENZY ALCOHOL	1,00
PROBENZ SP	SODIUM BENZOATE	0,20
AGUA PURIFICADA	PURIFIED WATER	QSP 100,00
Caracterización a T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO	Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea.
	pH	4,97
	VISCOSIDAD	Aguja 29, Velocidad 20. 29.500 cP
	CENTRIFUGACIÓN	RAS

Fórmula 23:

COMPOSICIONES					
NOMBRE COMERCIAL		NOMBRE INCI		%	
COMPUESTO A		COMPUESTO A		0,06	
PHENOXETOL		PHENOXYETHANOL		1,00	
MIGLYOL 812 N		CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES		8,00	
ARLAMOL PS15E-LQ		PPG-15 STEARYL ETHER		15,00	
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF		CYCLOPENTASILOXANE		2,00	
RONACARE ALLANTOIN		ALLANTOIN		0,20	
GLICERINA 4810 VEGETAL		GLYCERIN		20,00	
SIMULGEL 600 PHA		ACRYLAMIDE, AMPS COPLYMER DISPERSION 40%/ ISOHEXADECANE/POLYSORBATE 80		2,50	
CLORURO DE BENZALCONIO		BENZALKONIUM CHLORIDE		0,05	
SORBATO DE POTASIO		POTASSIUM SORBATE		0,20	
AGUA PURIFICADA		PURIFIED WATER		QSP 100.00	
Caracterización a T0		ASPECTO MACROSCÓPICO		Crema blanca, lisa, brillante	
		ASPECTO MICROSCÓPICO		Ausencia de cristales, emulsión fina y homogénea.	
		pH		6,64	
		VISCOSIDAD		Aguja 5, Velocidad 10. 32.320 cP	
		CENTRIFUGACIÓN		RAS	
Seguimiento de estabilidades		1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad física	pH TA/40°C	6,58/6,41	6,44/6,23	NR	6,48/6,17
	Viscosidad TA Aguja 5 Velocidad 1	309.000 cP	251.000 cP	287.000 cP	300.000 cP
	Viscosidad 40°C Aguja 5 Velocidad 1	320.000 cP	374.000 cP	324.000 cP	317.000 cP

Estos resultados muestran una buena estabilidad física de la composición en su conjunto con el tiempo.

### Ejemplo 3: Caracterización de las formulaciones mediante estudios de penetración cutánea en la piel humana.

Los estudios de penetración cutánea permiten caracterizar las formulaciones, y poner de manifiesto parámetros propios de cada una de las formulaciones.

Se han realizado dos tipos de estudios de penetración cutánea en la piel humana *ex vivo*. En estos estudios el compuesto A corresponde al ácido 3''-terc-butil-4''-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il-[1,1'';3'',1'']-terfenil-4-carboxílico.

El gel de referencia se describe como sigue:

Constituyentes	% en peso
Compuesto A	0,01
Propilenglicol	30,00
Etanol 95-96%	67,99
Klucel HP Pharma	2,00

1. Estudio de penetración cutánea en "tiempo único":

En este estudio, la fórmula se aplica durante 16 horas en la superficie de la piel. Al final de la aplicación, el compuesto A (COMPUESTO A) se cuantifica en las diferentes capas de la piel: *stratum corneum*, epidermis, dermis y líquido receptor según un método de bioanálisis validado.

Los detalles de la aplicación cutánea se dan en la siguiente tabla.

Piel: 3 dadores, 2 muestras por dador	
Fuente	Piel humana abdominal entera
Espesor	0,79-1,22 mm
Edad	39-64 años
Células de Franz	2 cm <sup>2</sup>
Volumen de líquido receptor	3 mL
Función Barrera	Evaluada por determinación de la pérdida insensible de agua, aceptable salvo contraindicación

Formulaciones	
A: Gel de referencia que contiene 100 µg/g de compuesto A	B: Emulsión de aceite en agua sin emulsionante que contiene 100 µg/g de compuesto A (Fórmula 3)
Aplicación	
Aplicación	~ 2 mg/cm <sup>2</sup>
Cantidad de principio activo aplicado	142~241 ng/cm <sup>2</sup>
Tiempo de exposición	16 horas
Muestras tomadas	
Lavado de la capa del donante Kleenex (permitiendo retirar el exceso de producto) 1ª banda	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>“Exceso”/Dosis no absorbida</p> </div> <div style="font-size: 2em;">}</div> <div style="margin-left: 20px;"> <p>Balance de las masas</p> </div> </div>
<i>Stratum corneum</i> (2-15 bandas max)	
Epidermis	
Dermis	
Líquido receptor	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>Piel total</p> </div> <div style="font-size: 2em;">}</div> <div style="margin-left: 20px;"> <p>Penetración total</p> </div> </div>
	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>Dosis absorbida</p> </div> <div style="font-size: 2em;">}</div> </div>

El bioanálisis se ha realizado por espectrometría de masas junto con ionización positiva por electropulverización y

## ES 2 691 299 T3

usando un aparato Xevo (Waters). El límite de cuantificación para el compuesto A es de 1 ng/mL.

Las condiciones de LC/MS/MS establecidas han permitido detectar hasta 0,1% de la dosis aplicada en cada una de las capas (dosis no absorbida, stratum, epidermis, dermis y líquido receptor).

Las condiciones técnicas se dan en la siguiente tabla.

Columna LC	Hypersil gold 50*2,1 mm (UPLC)					
Fase móvil	Fase A: ACN+0,1% ácido fórmico Fase B: H <sub>2</sub> O+0,1% ácido fórmico					
Lavado de aguja	ACN					
Lavado de septo	ACN/H <sub>2</sub> O 50:50					
Gradiente	Tiempo (min)	Caudal	% A	% B	Curva	
	1. Inicial	0,700	15,0	85,0	0	
	2. 2,5	0,700	90,0	10,0	6	
	3. 3,20	0,700	90,0	10,0	6	
	2. 3,25	0,700	15,0	85,0	6	
Temperatura de las columnas						
Detección MSMS	ESI+MRM (electropulverización positiva)					
	Canal de reacción	Dwell (segos)	Voltaje (cono)	Col. Energía	Tr (min)	Compuesto
	1: 460,26 > 318,20	0,100	50,0	40,0	1,58	Compuesto A
1: 464,06 > 372,10	0,100	55,0	40,0	1,58	Patrón interno	
Volumen	5 µl					
Inyección						
Tiempo de operación	4 minutos					

5

En este tipo de estudio de “punto único”, los parámetros seleccionados son:

- a. El perfil de distribución en las diferentes capas (datos cualitativos)
- b. La penetración en la capa de epidermis+dermis (datos numéricos)

a- *Perfil de distribución en las diferentes capas:*

10 Este perfil se representa en la Figura 1.

El perfil de distribución entre las diferentes capas es del mismo tipo para las 2 fórmulas evaluadas: acumulación en el *stratum corneum*, tasa de penetración más baja en la epidermis, y penetración muy pequeña en la dermis. El compuesto A no se ha detectado en el líquido receptor.

b- *Valores de penetración en la capa epidermis+dermis:*



Los valores de penetración para la emulsión de tipo aceite en agua sin emulsionante que contiene 100 µg/g (0,01%) de compuesto A están comprendidos entre 6,8 ng/cm<sup>2</sup> y 10,6 ng/cm<sup>2</sup>. Los niveles de penetración del compuesto A después de aplicación de la emulsión tipo aceite en agua sin emulsionante tienden a ser más elevados que los obtenidos después de la aplicación del gel de referencia.

5 2- Estudio de la cinética de penetración:

En este tipo de estudio, la penetración del principio activo se cuantifica en cada capa de la piel después de 0,5 hora, 1 hora, 3 horas, 6 horas y 24 horas de la aplicación. Se ha determinado y caracterizado entonces una cinética de penetración en cada capa.

Los detalles de la aplicación cutánea se dan en la siguiente tabla:

Piel	3 donantes, 2 muestras por donante por tiempo, n = 6
Fuente	Piel humana abdominal dermatoma de cadáver
Espesor	500 µm
Edad	No comunicada
Células de Franz	1-2 cm <sup>2</sup>
Volumen de líquido receptor	No comunicado
Función de barrera	Evaluada con agua tritiada
Productos	
Gel de referencia 100 µg/g	Emulsión de tipo aceite en agua sin emulsionante 100 µg/g (fórmula 1)
Aplicación de la fórmula	~ 2 mg/cm <sup>2</sup>
Cantidad de principio activo aplicado	Entre 100~200 ng/cm <sup>2</sup>
Tiempo de exposición	Hasta 24 horas
Muestras tomadas	
Tiempo de exposición	0,5, 1, 3, 6, 24 horas
Lavado de la capa del donante	} "Exceso"/Dosis no absorbida
Kleenex (permite retirar el exceso de producto)	
1ª banda	
<i>Stratum corneum</i> (2-15 bandas max)	} Piel total
Epidermis	
Dermis	
Análisis	LC/UV y LC/MS
Límite de cuantificación	1 ng/mL

10

La cantidad de principio activo en cada capa para cada tiempo se ha determinado mediante LC/UV o mediante LC/MS. El método de bioanálisis se ha validado de forma que se detecte como mínimo 0,1% de la dosis aplicada en cada capa.

En este tipo de estudio, los parámetros seleccionados son:

- 15
- a. El perfil de la cinética de penetración en la epidermis (datos cualitativos)
  - b. La velocidad inicial de la penetración en la epidermis

c. La cantidad máxima penetrada en la epidermis.

a. *Perfil de la cinética de penetración en la epidermis:*

Se presenta en la figura 2.

5 La cinética de liberación del compuesto A obtenida por emulsión de tipo aceite en agua sin emulsionante presenta una pendiente inicial elevada, seguida de un máximo durante el cual la penetración del compuesto A no aumenta más con el tiempo. La fórmula de referencia (gel) muestra la misma cinética con una liberación rápida en el curso de las primeras horas y a continuación alcanza una meseta.

10 Tal como se ha visto en párrafo 1 (Estudio de penetración cutánea en “tiempo único”), estas dos fórmulas tienen dos niveles de penetración a 16 horas que son diferentes, la penetración del compuesto A en la epidermis después de la aplicación de la emulsión de aceite en agua sin emulsionante tiende a ser más elevada que la obtenida después de la aplicación del gel de referencia.

b. *Velocidad inicial de la cinética:*

El valor de la velocidad inicial de la cinética o pendiente en las 3 primeras horas es de 4,2 ng/cm<sup>2</sup>/h.

c. *Cantidad máxima en la epidermis:*

15 La cantidad máxima en la epidermis es de 18,7 ng/cm<sup>2</sup>.

**Ejemplo 4 estudio de tolerancia**

En este estudio:

- 10 sujetos han recibido 2 gramos de gel (gel de referencia) aplicados sobre 1.000 cm<sup>2</sup> durante 4 semanas.

Por gel de referencia se entiende un gel descrito como sigue:

Constituyentes	% en peso
Compuesto A	0,01
Propilenglicol	30,00
Etanol 95-96%	67,99
Klucel HP Pharma	2,00

- 20
- 10 sujetos han recibido 2 gramos de la crema B (emulsión de aceite en agua sin emulsionante-Fórmula 1) aplicados sobre 1.000 cm<sup>2</sup> durante 4 semanas.

Durante el estudio, los investigadores tenían la posibilidad de cambiar de zona de aplicación en caso de irritación demasiado grande.

25 Los resultados de los estudios se presentan en la tabla siguiente: los valores numéricos son el número de pacientes para los cuales se ha efectuado un cambio de zona (valor N en la tabla), el valor entre paréntesis es el porcentaje correspondiente a N.

## ES 2 691 299 T3

Evolución del porcentaje de sujetos para los cuales no hay cambio de zona de aplicación.

		Gel 50 µg/g 1.000 cm <sup>2</sup>	Crema B 50 µg/g 1.000 cm <sup>2</sup>	Gel 50 µg/g 2.000 cm <sup>2</sup>	Gel 100 µg/g 1.000 cm <sup>2</sup>	Gel 25 µg/g 1.000 cm <sup>2</sup>
Día 2	N (%)	-	-	-	-	-
Día 4	N (%)	1 (10)	-	-	-	-
Día 5	N (%)	-	1 (10)	2 (20)	1 (10)	-
Día 6	N (%)	1 (10)	-	-	1 (10)	-
Día 7	N (%)	-	-	2 (20)	1 (10)	1 (10)
Día 8	N (%)	1 (10)	1 (10)	-	2 (20)	1 (10)
Día 9	N (%)	3 (30)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	-
Día 10	N (%)	-	-	1 (10)	1 (10)	1 (10)
Día 11	N (%)	2 (20)	1 (10)	-	1 (10)	1 (10)
Día 12	N (%)	-	1 (10)	1 (10)	-	1 (10)
Día 13	N (%)	-	1 (10)	-	-	-
Día 14	N (%)	1 (10)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	2 (20)
Día 16	N (%)	1 (10)	1 (10)	-	1 (10)	-
Día 18	N (%)	-	-	-	-	1 (10)
Día 19	N (%)	-	-	-	-	-
Día 24	N (%)	-	1 (10)	-	-	1 (10)
Ningún cambio durante el estudio		-	1 (10)	-	-	1 (10)

La figura 3 representa el porcentaje de sujetos para los cuales no hay ningún cambio de zona de aplicación, en función del día de aplicación.

Por ejemplo, en el día 5, para 90% de los sujetos que reciben la crema B, no hay necesidad de cambiar de zona de aplicación. Dicho de otra forma, 10% de los sujetos que han recibido la crema B han mostrado irritación que ha necesitado cambiar la zona de aplicación.

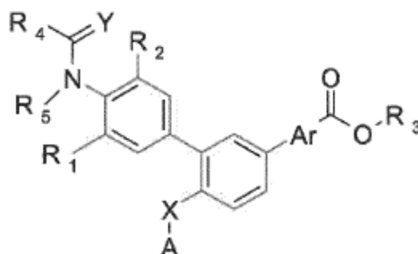
Así se constata que la irritación aparece más rápidamente en los sujetos que han recibido el gel que en los sujetos que han recibido la crema B. Es a partir del día 9 cuando se observa una diferencia clara.

## REIVINDICACIONES

1.- Composición de tipo emulsión de aceite en agua que comprende

- una fase grasa que comprende:

un compuesto de fórmula general (I):

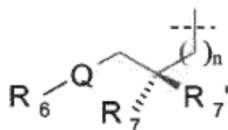


5

en la que:

- R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical-CF<sub>3</sub>;
- R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;
- R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un grupo metoxi;
- R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos con el enlace -N-C(=Y)- un ciclo de tipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;
- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo como el oxígeno o el azufre;
- Ar representa un ciclo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;
- X representa un átomo de oxígeno eventualmente sustituido con una cadena alquilo o alquilamina o un enlace sencillo C-C;
- A representa un átomo de hidrógeno o la fórmula siguiente:

15



20

- en la que:
  - Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
  - R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical -C(O)-CH<sub>3</sub> o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
  - R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, con la condición de que R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
  - n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5

25

al menos un disolvente principal del compuesto (I), elegido entre el alcohol bencílico, el laureth-4, el fenoxietanol, el monocaprilato de propilenglicol, el pentilenglicol, la dimetil isosorbida y sus mezclas, y al menos un aceite cosolvente del compuesto (I), elegido entre los triglicéridos caprílico/cáprico, el aceite de almendra dulce, el monocaprilato de propilenglicol, el laurato de propilenglicol, el sesquioleato de sorbitano, el adipato de diisopropilo, el éter de PPG-15 estearilo, el éster de PEG-6 y el aceite de hueso de albaricoque,

30

y sus mezclas, y

- una fase acuosa que comprende al menos un agente gelificante, elegido entre los polímeros de origen vegetal, las gomas, las pectinas, la celulosa y sus derivados, los polímeros de origen microbiológico tales como la goma de xantano, y los polímeros gelificantes de origen sintético.

5 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto de fórmula general (I) se define tal que:

- R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, el radical t-butilo o i-propilo;
- R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, el radical t-butilo o i-propilo;
- R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o el radical etilo;
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente el uno del otro el radical metilo o etilo o bien forman juntos un ciclo pirrolidina;

10 - A es tal como se ha definido anteriormente, en el que R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, el radical i-propilo o t-butilo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical -C(O)CH<sub>3</sub> o C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

3.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto es el ácido 3''-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxílico.

15 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el agente gelificante se elige entre:

- los polímeros cruzados de acrilatos/acrilato de alquilo de C10-C30, vendidos con el nombre de Pemulen TR-1 o Pemulen TR-2,
- los gelificantes de la familia de las poliacrilamidas, como la mezcla de copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio/isohexadecano/polisorbato 80 vendida con el nombre de Simulgel 600PHA,
- la mezcla de poliacrilamida/isoparafina C13-14/laureth-7, vendida con el nombre de Sepigel 305,
- los carbómeros, vendidos con el nombre de Ultrez 20<sup>®</sup>, Ultrez 10<sup>®</sup>, Carbopol 1382<sup>®</sup> o Carbopol ETD2020NF<sup>®</sup>, Carbopol 981 o también Carbopol 980,
- los polisacáridos con, a modo de ejemplos no limitativos, la goma de xantano tal como el Xantural180<sup>®</sup>, la goma gellan vendida con el nombre de Kelcogel, la goma guar, la celulosa y sus derivados tal como la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio vendida con el nombre de Avicel CL-611, la hidroxipropilmetilcelulosa en particular el producto vendido con el nombre de Methocel E4M premium o la hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Natrosol HHX 250<sup>®</sup> y la carboximetilcelulosa de sodio en particular la Blanose cellulose gum 7F,
- la familia de los silicatos de aluminio y magnesio, tal como el Veegum K,
- la familia de los polímeros acrílicos acoplados a cadenas hidrófobas, tal como el copolímero de PEG-150/decilo/SMDI vendido con el nombre de Aculyn 44,
- la familia de los almidones modificados tales como el almidón de patata modificado vendido con el nombre de Structure Solanace o bien sus mezclas,
- la familia de los carragenanos, en particular repartidos en cuatro grandes familias: κ, λ, β y ω tal como los Viscarin<sup>®</sup> y los Gelcarin<sup>®</sup>.

5.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada, por que el disolvente principal es el fenoxietanol.

40 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que contiene además uno o varios aditivos elegidos entre:

- uno o varios agentes conservantes elegidos entre el metilparabeno, el propilparabeno, el cloruro de benzalconio, el fenoxietanol vendido con el nombre de Phenoxetol, el alcohol bencílico vendido con el nombre de alcohol bencílico, el sorbato de potasio vendido con el nombre de sorbato de potasio, el ácido benzoico, el 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol vendido con el nombre de Bronopol, la clorhexidina, el digluconato de clorhexidina, el clorocresol y sus derivados, el alcohol etílico y la diazolidinilurea,
- uno o varios agentes quelantes como el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y sus derivados o sales, la dihidroglicerina, los ácidos cítricos y tártricos, la gluconolactona vendida con el nombre de glucono-delta-lactone SG o sus mezclas,

45

- uno o varios antioxidantes tal como la vitamina E y sus derivados, como el DL-alfa-tocoferol o el acetato de tocoferol; la vitamina C y sus derivados, como el palmitato de ascorbilo, el butilhidroxitolueno vendido con el nombre de Nipanox BHT,
- 5
- uno o varios agentes calmantes y/o anti-irritantes tales como el copolímero de PPG-12/SMDI con el nombre comercial de Polyolprepolymer-2, el ácido glicirretínico o sus derivados como por ejemplo el Enoxolone, el ácido hialurónico tal cual o en su forma de hialuronato de sodio vendido con el nombre comercial de HYAL, NA PWD PH 15-51-45, la alantoína vendida con el nombre de RONACARE ALLANTOINE.
- 7.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que contiene además un aceite mineral.
- 10
- 8.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que contiene además un agente humectante.
- 9.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que contiene además un aceite de silicona.
- 15
- 10.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que contiene además etanol.
- 11.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que comprende los siguientes ingredientes:
- de 0,00001% a 1% en peso y preferentemente de 0,0001 a 0,1% en peso y de forma más preferida de 0,001 a 0,1% en peso de compuesto de fórmula (I),
- 20
- de 0,005 a 10% en peso y preferentemente de 1 a 5% en peso de agente gelificante, tal como se ha definido en la reivindicación 1,
  - de 0,2 a 5% en peso y preferentemente de 0,5 a 2% en peso de disolvente principal tal como se ha definido en la reivindicación 1, y
- 25
- de 0,5 a 50% en peso y preferentemente de 4 a 30% en peso de aceite(s) cosolvente(s) tal(es) como se ha(n) definido en la reivindicación 1,
- y, como opción:
- de 0 a 20% en peso y preferentemente de 0 a 5% en peso de aceite(s) minerale(s),
  - de 0 a 50% en peso y preferentemente de 5 a 35% en peso de poliol(es),
  - de 0 a 10% en peso y preferentemente de 0 a 4% en peso de aceite(s) de silicona,
- 30
- de 0 a 5% en peso y preferentemente de 0,01 a 2% en peso de agente(s) conservante(s),
  - de 0 a 30% en peso y preferentemente de 0 a 10% en peso de etanol, y
  - de 0 a 15% en peso y preferentemente de 0,1 a 10% en peso de aditivo(s).
- 12.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la cantidad máxima de principio activo absorbida en la dermis y la epidermis 16 horas después de aplicación está comprendida entre 6
- 35
- ng/cm<sup>2</sup> y 19 ng/cm<sup>2</sup>.
- 13.- Composición según la reivindicación 12, caracterizada por que la cantidad máxima de principio activo absorbida en la dermis y la epidermis 16 horas después de aplicación está comprendida entre 6,8 ng/cm<sup>2</sup> y 10,6 ng/cm<sup>2</sup>.
- 14.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la cantidad máxima de principio activo absorbida en la epidermis se obtiene entre 3 y 10 horas después de aplicación.
- 40
- 15.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 14 para su utilización como medicamento.
- 16.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 15 para su utilización para el tratamiento de una o varias de las siguientes patologías:
- las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización relacionada con la diferenciación y con la proliferación celular, principalmente para tratar los acné vulgares, comedonianos, polimorfos, rosáceos, los acné noduloquísticos, la conglobata, los acné seniles, los acné secundarios tales como el acné solar, medicamentoso o profesional;
- 45

- los trastornos de la queratinización, principalmente las ictiosis, los estados ictiosiformes, la ictiosis laminar, la enfermedad de Darrier, las queratodermias palmoplantares, las leucoplasias, la pitiriasis rubra pilaris y los estados leucoplasiformes, el líquen cutáneo o mucoso (bucal);
- 5 - las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, y principalmente cualquier forma de psoriasis, sea cutánea, mucosa o unguar, e incluso el reumatismo psoriásico, o también la dermatitis atópica y las diferentes formas de eczemas;
- los trastornos cutáneos debidos a una exposición a la radiación UV así como para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, sea fotoinducido o cronológico o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis, las pigmentaciones y las arrugas;
- 10 - cualquier condición ligada a proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas, sean o no de origen viral tales como las verrugas vulgares, verrugas planas, el *molluscum contagiosum* y la epidermodisplasia verruciforme y las papilomatosis orales o floridas;
- los trastornos dermatológicos tales como las dermatosis inmunes como el lupus eritematoso, las enfermedades inmunes vesiculares y las enfermedades del colágeno, tal como la esclerodermia;
- 15 - los estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por los corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;
- los trastornos de la cicatrización, o para prevenir o reparar las estrías, o también para favorecer la cicatrización;
- 20 - cualquier afección de origen fúngico a nivel cutáneo tal como la tinea pedis y la tinea versicolor;
- los trastornos de la pigmentación, tal como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitiligo;
- los estados cancerosos o precancerosos, cutáneos o mucosos como las queratosis actínicas, la enfermedad de Bowen, los carcinomas *in situ*, el queratoacantoma y cánceres cutáneos como el carcinoma basocelular (BCC), el carcinoma espinocelular (SCC) y los linfomas cutáneos tal como el linfoma T.

FIG. 1

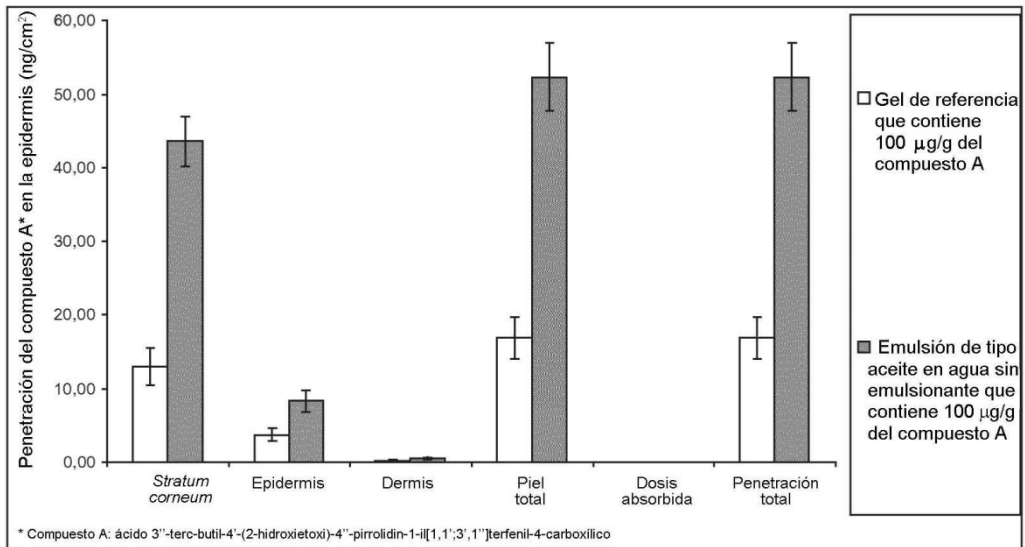




FIG. 2

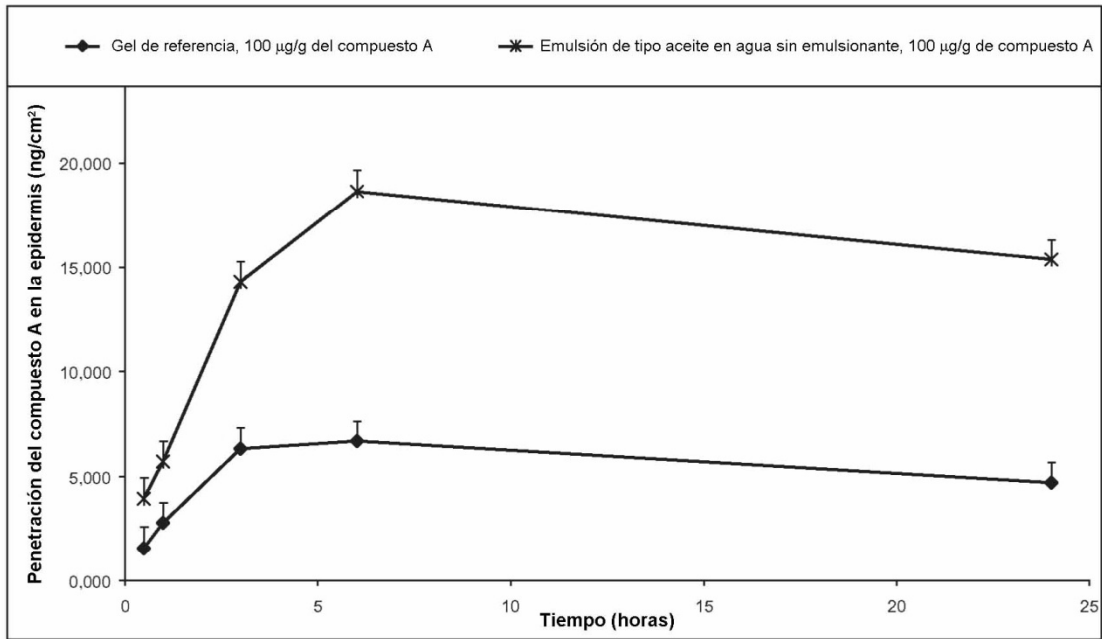
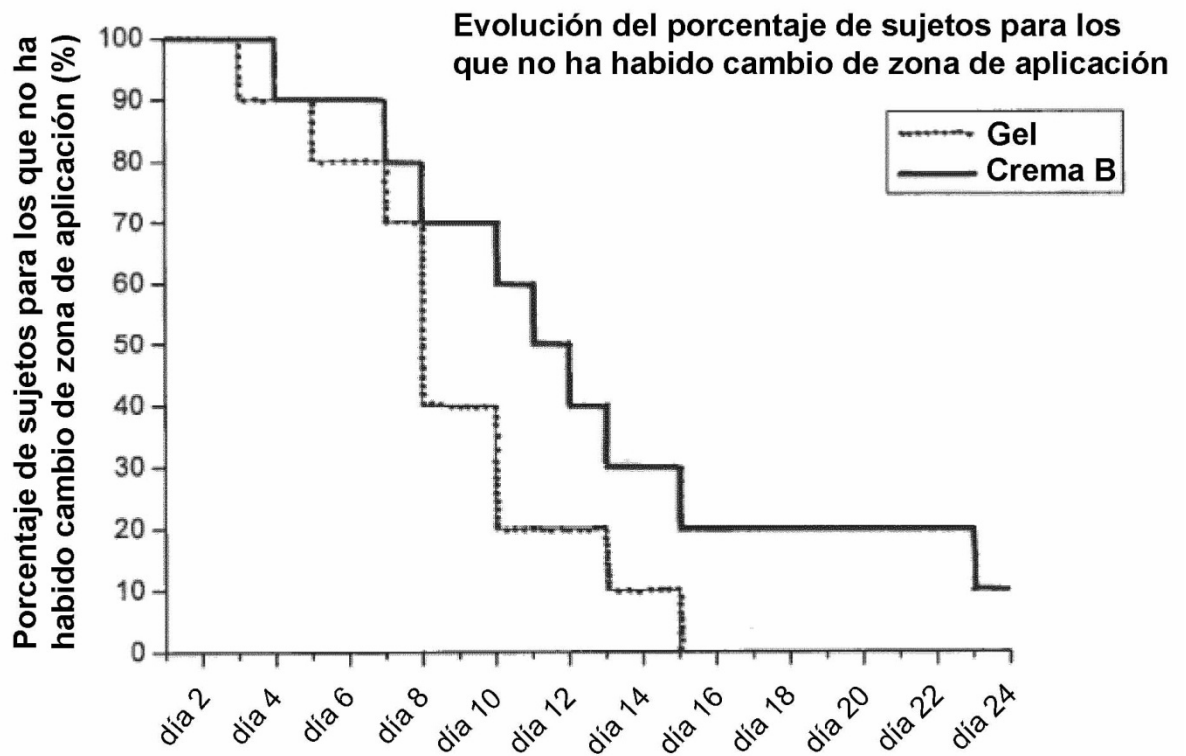


FIG. 3



Crema B: emulsión de aceite en agua sin emulsionante