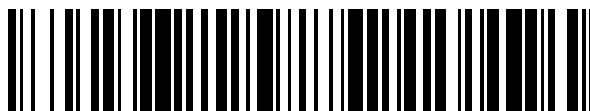


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 103**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012** **PCT/IL2012/050223**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013** **WO13001536**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012** **E 12804460 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 2726067**

54 Título: **Formulaciones tópicas estabilizadas que contienen microcápsulas de núcleo-cubierta**

30 Prioridad:

29.06.2011 US 201161502725 P

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

08.10.2020

73 Titular/es:

SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)
Gloda Meir Street 7, Weizmann Science Park
Ness Ziona 74036, IL

72 Inventor/es:

TOLEDANO, OFER y
BAR-SIMANTOV, HAIM

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 786 103 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas estabilizadas que contienen microcápsulas de núcleo-cubierta

Antecedentes

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones para aplicación tópica, y particularmente a composiciones de formulaciones tópicas estabilizadas que contienen microcápsulas de núcleo-cubierta.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Microcápsulas que tienen un núcleo rodeado dentro de una cubierta de óxido metálico se han propuesto como formas controladas de composiciones administradas tópicamente. Se ha demostrado que diversos agentes activos, tales como los agentes antiacné, pueden encapsularse dentro de la cubierta de óxido metálico. Por ejemplo, la solicitud internacional No. PCT/IL/2008/000140 (publicada como WO 2008/093346) describe métodos y composiciones que comprenden peróxido de benzoílo (BPO) y un retinoide, al menos uno de los cuales y en algunas realizaciones ambos están encapsulados por una cubierta a base de sílice. La solicitud internacional No. PCT/IL2010/001092 (publicada como WO 2011/080741) describe métodos y composiciones que utilizan
15 microcápsulas que tienen un núcleo estabilizado con agentes activos encapsulados, tales como peróxido de benzoílo y/o ácido retinoico todo-trans (ATRA).

- El documento US2010/047357 describe una composición para aplicación tópica que comprende como ingrediente activo un peróxido y un retinoide, en donde uno de dichos peróxido y retinoide está en forma de primeras micropartículas que comprenden una materia en partículas del ingrediente activo revestido por una capa de óxido metálico y el otro de dichos peróxido y retinoide está presente en una forma del ingrediente activo libre no
20 revestido o en una forma revestida. La composición muestra estabilidad mejorada. En una realización preferida, el peróxido está en forma de primeras micropartículas que comprenden materia sólida en partículas de peróxido revestido por una capa de óxido metálico y dicho retinoide está en forma de segundas micropartículas que comprenden una materia sólida en partículas del retinoide revestido por una capa de óxido metálico. El peróxido es preferiblemente peróxido de benzoílo. La composición comprende un vehículo, en forma de un ungüento, crema, emulsión de aceite en agua, gel, etc. El revestimiento puede comprender además una sal de óxido metálico, tal como silicato sódico.

Compendio de la invención

- 30 Se conocen diversos métodos y composiciones que utilizan microcápsulas que tienen un núcleo estabilizado con agentes activos encapsulados. Aunque diversas realizaciones de tales composiciones que contienen BPO encapsulado y ATRA encapsulado son útiles para su fin previsto, durante la investigación adicional y el desarrollo de productos que involucran estas y otras composiciones microencapsuladas de BPO/retinoide, se descubrió que algunas formulaciones presentaban ciertos problemas de vida útil, por ejemplo problemas de estabilidad física, estabilidad retinoide y/o contenido microbiano, particularmente después de almacenamiento a largo plazo y/o
35 temperaturas de almacenamiento elevadas. El alcance y la fuente de estos problemas no se habían reconocido previamente. Por ejemplo, se creía que las composiciones que contenían BPO probablemente no tendrían problemas de contenido microbiano porque el BPO es un agente oxidante fuerte y un antimicrobiano eficaz. Los intentos iniciales de abordar el problema del contenido microbiano mediante la inclusión de un antimicrobiano se complicaron por el descubrimiento de que algunos antimicrobianos daban como resultado la degradación de los retinoides. Los intentos iniciales de abordar el problema de la estabilidad física al incluir un estabilizante superficialmente activo en la composición fueron asimismo complicados por el descubrimiento de que algunos estabilizantes dieron también como resultado la degradación de los retinoides.

- Los inventores de la presente invención han descubierto que es posible proporcionar composiciones que comprenden tanto peróxido de benzoílo como retinoide, cada uno en formas encapsuladas separadas, que tienen
45 estabilidad física, estabilidad retinoide y/o estabilidad microbiana.

- En sus primeros aspectos, la presente invención proporciona una composición para aplicación tópica, que comprende: una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero inorgánico; y una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende un
50 retinoide y al menos un material de cambio de fase, y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero inorgánico; en donde dicha composición es una emulsión de aceite en agua que comprende un estearato de polioxilo y un estearato de glicerilo en donde la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 0.1:10 a 10:0.1.

- En una realización, la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 1:10 a 10:1. En otra realización, la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el

intervalo de 1:5 a 5:1. En otra realización, la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 2:3 a 3:2.

En una realización, el estearato de polioxilo es estearato de polioxilo-8, estearato de polioxilo-20, estearato de polioxilo-40 o estearato de polioxilo-100.

- 5 En una realización, el estearato de glicerilo es mono-estearato de glicerilo, diestearato de glicerilo y sus mezclas.

En una realización, la cantidad de estearato de polioxilo en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso.

En una realización, la cantidad de estearato de glicerilo en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso.

- 10 En una realización, la composición comprende, además, al menos un alcohol graso. El al menos un alcohol graso en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.2% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso.

En una realización, la composición comprende además un poli(ácido acrílico) homopolimérico o copolimérico.

- 15 En una realización, el aceite está presente en la composición en el intervalo de aproximadamente 0.05% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso.

En una realización, la composición comprende, además, al menos un agente antimicrobiano.

En una realización, el al menos un material de cambio de fase es una parafina natural, una parafina sintética, un alcohol alifático o un ácido graso.

Estos aspectos y otras realizaciones de los mismos se describen con más detalle a continuación

20 Breve descripción de los dibujos

Para comprender la descripción y ver cómo se puede llevar a cabo en la práctica, se describirán ahora realizaciones, solo a modo de ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 25 La Fig. 1 ilustra los contenidos de ATRA y BPO de una serie de formulaciones preparadas según los Ejemplos 15 – 33, después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C. Se muestra también la cantidad de antimicrobianos (% en peso de metilparabeno (MP), propilparabeno (PP), fenoxietanol (PE), y/o imidazolidinil-urea (GE)) y la presencia (+) o ausencia (-) de Carbopol al 0.4% en cada una de las formulaciones.

- 30 La Fig. 2 ilustra la viscosidad aparente de formulaciones preparadas según los Ejemplos 15 – 33, después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C. Se muestra también la cantidad de antimicrobianos (% en peso de metilparabeno (MP), propilparabeno (PP), fenoxietanol (PE), y/o imidazolidinil-urea (GE)) y la presencia (+) o ausencia (-) de Carbopol al 0.4% en cada una de las formulaciones.

La Fig. 3 ilustra los contenidos de ATRA y BPO de una serie de formulaciones preparadas según los Ejemplos 15 – 33, después de 4 semanas de almacenamiento a 30°C. Se muestra también la cantidad de antimicrobianos (% en peso de metilparabeno (MP), propilparabeno (PP), fenoxietanol (PE), y/o imidazolidinil-urea (GE)) y la presencia (+) o ausencia (-) de Carbopol al 0.4% en cada una de las formulaciones.

- 35 La Fig. 4 ilustra los contenidos de ATRA y BPO de una serie de formulaciones preparadas según los Ejemplos 15 – 33, después de 4 semanas de almacenamiento a 25°C. Se muestra también la cantidad de antimicrobianos (% en peso de metilparabeno (MP), propilparabeno (PP), fenoxietanol (PE), y/o imidazolidinil-urea (GE)) y la presencia (+) o ausencia (-) de Carbopol al 0.4% en cada una de las formulaciones.

- 40 La Fig. 5 ilustra la viscosidad aparente de formulaciones preparadas según los Ejemplos 15 – 33, después de 4 semanas de almacenamiento a 25°C. Se muestra también la cantidad de antimicrobianos (% en peso de metilparabeno (MP), propilparabeno (PP), fenoxietanol (PE), y/o imidazolidinil-urea (GE)) y la presencia (+) o ausencia (-) de Carbopol al 0.4% en cada una de las formulaciones.

Descripción detallada

- 45 La presente invención proporciona una composición para aplicación tópica, que comprende una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo (BPO), y una primera cubierta que comprende un primer polímero inorgánico, y una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende un retinoide y al menos un material de cambio de fase (PCM), y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero inorgánico, en donde dicha composición es una emulsión de aceite en agua que comprende un estearato de

polioxilo y un estearato de glicerilo, en donde la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 0.1:10 a 10:0.1.

Algunas realizaciones proporcionan una composición para aplicación tópica, en donde la composición contiene: microcápsulas que tienen un núcleo, que comprende BPO, y una cubierta que comprende un polímero inorgánico, microcápsulas que tienen un núcleo, que comprende un retinoide, y una cubierta que comprende un polímero inorgánico, y un agente estabilizante. El agente estabilizante proporciona a la composición estabilización física (por ejemplo, estabilización de la viscosidad aparente), estabilización química (por ejemplo, estabilización del ingrediente activo) y/o estabilización antimicrobiana, como se describe con mayor detalle a continuación. En algunas realizaciones, las microcápsulas que tienen un núcleo que comprende un retinoide o BPO pueden estar en forma de una emulsión antes de la formación de la composición. En realizaciones adicionales, estas emulsiones pueden incorporarse en una crema, gel, loción, u otra forma que proporcione la composición descrita anteriormente.

En esta invención, la composición está en forma de emulsión. Se ha encontrado sorprendentemente que en algunas realizaciones, el retinoide en la emulsión es sorprendentemente estable. Este hallazgo es contrario a las expectativas del experto en la técnica que habría esperado que el aceite y los tensioactivos en la emulsión aumentarían la tasa de lixiviación del retinoide fuera de su microcápsula protectora. Sorprendentemente, no se observó tal aumento en la lixiviación. Por ejemplo, una realización proporciona una composición para aplicación tópica, que comprende: una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero inorgánico; y una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende un retinoide y al menos un material de cambio de fase, y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero inorgánico; en donde dicha composición es una emulsión de aceite en agua que comprende un estearato de polioxilo y un estearato de glicerilo, en donde la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 0.1:10 a 10:0.1. En una realización, la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 1:10 a 10:1. En otra realización, la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 1:5 a 5:1. En otra realización, la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 2:3 a 3:2. Como se ilustra en los Ejemplos más adelante, en algunas realizaciones la estabilidad del retinoide en forma de emulsión es sorprendentemente comparable a la del retinoide en forma de gel.

Se pueden usar diversos aceites naturales y aceites sintéticos (tales como aceites de silicona) y sus mezclas como componente oleoso de la emulsión de aceite en agua. Ejemplos no limitativos de aceites sintéticos incluyen aceite de parafina, miristato de isopropilo, triglicérido caprílico/cáprico, aceite de silicona (tal como dimeticona y ciclometicona) y sus mezclas. Ejemplos no limitativos de aceites naturales incluyen escualano, aceite de almendras, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de jojoba, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de semilla de uva y sus mezclas. Las cantidades de aceite en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.05% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso. En una realización, las cantidades de aceite en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.5% en peso/peso a aproximadamente 20% en peso/peso. En una realización, las cantidades de aceite en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1% en peso/peso a aproximadamente 10% en peso/peso.

Las formas de emulsión de la composición pueden contener opcionalmente otros ingredientes. Por ejemplo, en una realización, la composición puede contener al menos un humectante. Ejemplos no limitativos de humectantes incluyen humectantes solubles en agua seleccionados del grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, poli(etilenglicol)-X, y sus mezclas, en donde X indica el número promedio de unidades de etilenglicol y está en el intervalo de 200 a 10,000.

Microcápsulas

Como se usa en la presente memoria, el término "microcápsula" se refiere a cualquier partícula de tamaño micro o nano que tenga una estructura de núcleo-cubierta que es capaz de encerrar, encapsular o atrapar compuestos, que incluyen, pero no se limitan a, ingredientes activos tales como BPO y/o un retinoide (por ejemplo, ATRA). En algunas realizaciones, las microcápsulas se preparan mediante un procedimiento sol-gel, por ejemplo como se describe generalmente en los documentos WO 03/034979 y WO 2011/080741.

Núcleo

Como se usa en la presente memoria, el término "núcleo" se refiere a la parte interior de una microcápsula que comprende al menos un ingrediente activo rodeado por una cubierta de la microcápsula. En algunas realizaciones, el núcleo puede ser sólido a temperatura ambiente. En otras realizaciones, el núcleo puede estar en una fase semisólida a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el núcleo puede estar en forma de una emulsión, por ejemplo una emulsión de aceite en agua. En algunas realizaciones, el núcleo puede estar en forma de disolución de aceite. En algunas realizaciones, el núcleo puede estar en forma de una disolución acuosa. En algunas realizaciones, el núcleo puede estar en forma de dispersión.

En esta invención, el segundo núcleo comprende al menos un material de cambio de fase. En el núcleo puede(n) estar presente(s) compuesto(s) adicional(es). Ejemplos no limitativos de los compuestos adicionales que pueden estar presentes en el núcleo incluyen vehículos, excipientes, antioxidantes, polímeros farmacéuticamente aceptables, y sales.

- 5 Como se describe con mayor detalle en otra parte de la presente memoria, los materiales de cambio de fase ejemplares incluyen, pero no se limitan a, parafinas naturales y sintéticas; alcanos, alquenos y alquinos de C₁₀-C₁₀₀ (lineales, ramificados, y cíclicos); alcoholes alifáticos de C₁₀-C₁₀₀ (por ejemplo, alcoholes grasos); ácidos grasos; cera de carnauba; cera de abejas; y sus mezclas.

- 10 En algunas realizaciones, el núcleo comprende al menos un antioxidante. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E, vitamina C, un éster de vitamina C, y una o más sales de vitamina C.

Cubierta

- 15 Como se usa en la presente memoria, el término "cubierta" se refiere a la parte de una microcápsula que rodea el núcleo de la microcápsula. En algunas realizaciones, la cubierta comprende un polímero inorgánico (por ejemplo, un polímero de sílice). En algunas realizaciones, el polímero inorgánico se puede preparar a partir de un precursor sol-gel.

- 20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "precursor sol-gel" se refiere a cualquier monómero organometálico metálico o semimetálico, o un prepolímero (que significa varios monómeros polimerizados conjuntamente) del mismo, que proporcionan un material vítreo o cerámico por polimerización in-situ (un procedimiento inorgánico de polimerización sol-gel). En algunas realizaciones, el precursor sol-gel puede ser un monómero organometálico metálico o semimetálico. Los ejemplos de precursor sol-gel incluyen, pero no se limitan a, un monómero de alcóxido metálico; un monómero de alcóxido semimetálico; un monómero de éster metálico; un monómero de éster semimetálico; un monómero de silazano; una sílice coloidal; un monómero de la fórmula M(R)_n(P)_m, en donde M puede ser un elemento metálico o semimetálico, R puede ser un sustituyente hidrolizable, n puede ser un número entero de 2 a 6, P puede ser un sustituyente no polimerizable, y m puede ser un número entero de 0 a 6; y un polímero suyo parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado. Se pueden usar diversos elementos metálicos o semimetálicos en el precursor sol-gel, por ejemplo Si, Ti, Zr, Al, y Zn. Los ejemplos de monómeros de alcóxido semimetálico incluyen, pero no se limitan a, tetrametoxisilano (conocido también como ortosilicato de tetrametilo o TMOS), tetraetoxisilano (conocido también como ortosilicato de tetraetilo o TEOS), dimetildimetoxisilano, metiltrimetoxisilano, dietildimetoxisilano, y silicato sódico.

- 35 En algunas realizaciones, el precursor sol-gel se puede seleccionar de un monómero de alcóxido de silicio; un monómero de éster de silicio; un monómero de la fórmula Si(R)_n(P)_m, en donde R puede ser un sustituyente hidrolizable, n puede ser un número entero de 2 a 4, P puede ser un sustituyente no polimerizable, y m puede ser un número entero de 0 a 4; un polímero parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado de cualquiera de los anteriores, y mezclas de cualesquiera de los anteriores. Ejemplos no limitativos de monómero de alcóxido de silicio incluyen tetrametoxisilano, tetraetoxisilano, y sus combinaciones. Ejemplos no limitativos de monómeros de la fórmula Si(R)_n(P)_m incluyen metiltrimetoxisilano, dimetildimetoxisilano, y sus combinaciones.

Ingrediente activo

- 40 Como se usa en la presente memoria, la expresión "ingrediente activo" se refiere a una molécula o sustancia que se puede usar en medicina y/o cosmética y que proporciona al producto final al menos una propiedad deseada. Las cantidades de ingredientes activos en las composiciones descritas en la presente memoria se expresan en términos de porcentaje en peso de los ingredientes activos en la composición basado en el peso total de la composición, a menos que se indique de otro modo. Los ejemplos de ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, BPO y retinoides (por ejemplo, ATRA). El ingrediente activo puede estar presente en una variedad de concentraciones en la composición descrita en la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cantidad de ingrediente activo en la composición puede ser aproximadamente 0.001%, aproximadamente 0.005%, aproximadamente 0.01%, aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 3%, aproximadamente 5%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, o intervalos entre dos cualesquiera de estos valores, en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de ingrediente activo puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de ingrediente activo puede estar en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total de la composición. En realizaciones particulares, la cantidad de ingrediente activo puede ser aproximadamente 3% en peso o aproximadamente 6% en peso, basado en el peso total de la composición. En otras realizaciones, la cantidad de ingrediente activo puede ser aproximadamente 0.1% en peso o aproximadamente 0.05%, basado en el peso total de la composición. En realizaciones donde están presentes múltiples ingredientes activos, se puede incluir cualquier combinación de las cantidades anteriores.

El ingrediente activo puede ser un agente farmacéutico, un agente cosmético, un agente dermatológico, un agente agroquímico, o cualquier combinación de los anteriores. En realizaciones particulares, el agente farmacológico, agente cosmético, y/o agente dermatológico puede ser un agente antiacné. Los ejemplos de ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, peróxido de benzoilo (BPO) y un retinoide. Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, retinol todo-trans, ácido retinoico todo-trans (conocido también como tretinoína o ATRA), retinol, retinal, isotretinoína, alitretinoína, etretinato (y su metabolito acitretina), tazaroteno, bexaroteno, y adapaleno. En algunas realizaciones, el ingrediente activo puede ser peróxido de benzoilo. En algunas realizaciones, el ingrediente activo puede ser ATRA. En algunas realizaciones, el retinoide puede estar presente en la composición en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de la composición. En realizaciones particulares, el retinoide puede estar presente en la composición en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 0.1% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, el peróxido de benzoilo puede estar en la composición en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total de la composición. En realizaciones particulares, el BPO puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 6% en peso, basado en el peso total de la composición. En otras realizaciones, el BPO puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 3% en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización, la cantidad de BPO puede ser aproximadamente 6% en peso y la cantidad de retinoide puede ser aproximadamente 0.1% en peso. Una realización ejemplar puede ser una composición en forma de emulsión para aplicación tópica, que comprende:

una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoilo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero de sílice, estando presente el peróxido de benzoilo en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 6% en peso, basado en el peso total de la composición;

una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende ácido retinoico todo-trans (ATRA), y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero de sílice, estando presente el ATRA en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 0.1% en peso, basado en el peso total de la composición; y

un agente estabilizante que comprende (a) al menos un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en estearato de polioxilo-100 y monoestearato de glicerol; y (b) al menos un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en metilparabeno e imidazolidinil-urea;

en donde el agente estabilizante está presente en una cantidad eficaz para:

(ia) mantener la cantidad de peróxido de benzoilo en un nivel de al menos aproximadamente 5.4% en peso basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;

(ib) mantener la cantidad de ATRA en un nivel de al menos aproximadamente 0.09% en peso basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;

(ii) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 51, medido por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes; y

(iii) mantener la viscosidad aparente de dicha composición en aproximadamente un millón de cps o menos y dentro de un intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 130% de la viscosidad aparente inicial, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses.

En otra realización, la cantidad de BPO puede ser aproximadamente 3% en peso y la cantidad de retinoide puede ser aproximadamente 0.05% en peso. Una realización ejemplar puede ser una composición en forma de una emulsión para aplicación tópica, que comprende:

una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoilo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero de sílice, estando presente el peróxido de benzoilo en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 3% en peso, basado en el peso total de la composición;

una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende ácido retinoico todo-trans (ATRA), y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero de

sílice, estando presente el ATRA en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 0.05% en peso, basado en el peso total de la composición; y

un agente estabilizante que comprende (a) al menos un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en estearato de polioxilo-100 y monoestearato de glicerol; y (b) al menos un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en metilparabeno e imidazolidinil-urea;

en donde el agente estabilizante está presente en una cantidad eficaz para:

(ia) mantener la cantidad de peróxido de benzoilo en un nivel de al menos aproximadamente 2.7% en peso basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;

(ib) mantener la cantidad de ATRA en un nivel de al menos aproximadamente 0.045% en peso basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;

(ii) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 51, medido por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes; y

(iii) mantener la viscosidad aparente de dicha composición en aproximadamente un millón de cps o menos y dentro de un intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 130% de la viscosidad aparente inicial, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses.

En algunas realizaciones, la microcápsula se puede configurar para liberar al menos un ingrediente activo, encapsulado en el núcleo, mediante extracción. Como se usa en la presente memoria, el término "extracción" se refiere a una acción o mecanismo que induce al ingrediente activo a liberarse de su encapsulante tras la aplicación tópica. En algunas realizaciones, la extracción puede ser inducida por una acción de roce o extensión. En algunas realizaciones, la extracción puede ser inducida mediante secado de la composición. En algunas realizaciones, la extracción puede inducirse poniendo en contacto las microcápsulas con una grasa, lípido y/o aceite. En algunas realizaciones, la grasa, lípido y/o aceite están presentes en la piel. En algunas realizaciones, la extracción puede inducirse poniendo en contacto la microcápsula con agua, un electrolito, un tensioactivo, un agente tamponante, o cualquier mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el agua y electrolito están presentes en un fluido corporal, tal como el sudor, o están presentes en la superficie de la piel. En algunas realizaciones, el electrolito, tensioactivo, agente tamponante, o sus mezclas se añaden a la composición antes de la aplicación tópica.

Agente estabilizante

Se ha descubierto ahora que diversos compuestos, a los que se hace referencia en la presente memoria como agente(s) estabilizante(s), cuando se usan en una cantidad eficaz en una composición como se describe en la presente memoria, pueden proporcionar diversos tipos de estabilización, que incluyen estabilización de ingredientes activos, estabilización de viscosidad aparente y/o estabilización antimicrobiana. Por ejemplo, en diversas realizaciones, una cantidad eficaz de un agente estabilizante en una composición como se describe en la presente memoria puede en al menos uno de los siguientes tipos o grados de estabilización:

(a) mantener la cantidad de ingredientes activos (por ejemplo, la cantidad de BPO y la cantidad de retinoide) en la composición en un nivel que es al menos aproximadamente el 90% de las cantidades iniciales, medidos después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;

(b) mantener la cantidad de la cantidad de ingredientes activos (por ejemplo, la cantidad de BPO y la cantidad de retinoide en la composición en un nivel que es al menos aproximadamente el 97% de las cantidades iniciales, medidos después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 5°C durante dos años;

(c) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 51, medido por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes;

(d) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 61, medido por las pruebas de límites microbianos (MLT) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 25°C durante seis meses;

(e) mantener la viscosidad aparente de la composición en un nivel seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente un millón de cps o menos, aproximadamente 500,000 o menos y aproximadamente 300,000 o menos, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses;

5 (f) mantener la viscosidad aparente de la composición en un nivel seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 60,000 cps o más, aproximadamente 80,000 o más, y aproximadamente 120,000 o más, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses;

(g) mantener la viscosidad aparente de la composición en un nivel dentro de un intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 130% de la viscosidad aparente inicial, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses.

10 Un estabilizante puede ser un solo compuesto o una mezcla de compuestos. En algunas realizaciones, un estabilizante puede proporcionar un solo tipo de estabilidad, tal como estabilización de ingredientes activos, estabilización de viscosidad aparente o estabilización antimicrobiana, que incluye, pero no se limita a, uno de los tipos de estabilización (a) a (g) anteriores. En otras realizaciones, un estabilizante puede proporcionar dos o más tipos de estabilidad, tales como estabilización de dos o más ingredientes activos, estabilización de la viscosidad
15 aparente o estabilización antimicrobiana, que incluyen, pero no se limitan a, una pluralidad de tipos de estabilización (a) a (g) anteriores. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un estabilizante proporciona un tipo o tipos de estabilidad particulares, y una cantidad diferente proporciona un tipo o tipos de estabilidad diferentes. La experimentación de rutina guiada por las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria se puede usar para identificar compuestos y mezclas de los mismos que proporcionan uno o más tipos de estabilidad,
20 y por tanto todas las combinaciones de agentes estabilizantes eficaces y tipos de estabilización están abarcados por las descripciones proporcionadas en la presente memoria.

Se pueden usar diversos compuestos como agente estabilizante, que incluye tensioactivos no iónicos, polímeros no iónicos solubles en agua (que incluyen dispersantes poliméricos no iónicos y polímeros no iónicos solubles en agua), antimicrobianos, agentes espesantes (que incluyen agentes espesantes iónicos y no iónicos) y sus mezclas.

25 Ejemplos no limitativos de tensioactivos no iónicos útiles como agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a, estearatos de polioxilo y estearatos de glicerilo. Ejemplos no limitativos de estearatos de polioxilo adecuados incluyen estearato de polioxilo-8, estearato de polioxilo-20, estearato de polioxilo-40, estearato de polioxilo-100, y sus mezclas. Ejemplos no limitativos de estearatos de glicerilo adecuados incluyen monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, y sus mezclas. Las cantidades de estearatos de polioxilo y/o estearatos de glicerilo en la
30 composición (como en una composición de emulsión) pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso. En una realización, las cantidades de estearatos de polioxilo y/o estearatos de glicerilo en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.5% en peso/peso a aproximadamente 10% en peso/peso. En una realización, las cantidades de estearatos de polioxilo y/o estearatos de glicerilo en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1% en peso/peso a
35 aproximadamente 5% en peso/peso.

Ejemplos no limitativos de polímeros no iónicos solubles en agua incluyen dispersantes poliméricos no iónicos tales como (pero no se limitan a) poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), poliamida, poliuretano, poliurea, y sus mezclas. Las cantidades de polímeros no iónicos solubles en agua (tales como dispersantes poliméricos) en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.05% en
40 peso/peso a aproximadamente 20% en peso/peso. En una realización, las cantidades de polímeros no iónicos solubles en agua en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 10% en peso/peso. En una realización, las cantidades de polímeros no iónicos solubles en agua en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.5% en peso/peso a aproximadamente 5% en peso/peso.

45 Ejemplos no limitativos de agentes espesantes incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroximetilcelulosa (HMC), poli(ácido acrílico) homopolimérico, poli(ácido acrílico) copolimérico, sílice y sus derivados, goma xantano, goma arábica, poli(alcohol vinílico), alcoholes grasos, veegum, laponita, arcilla, y sus mezclas. Los polímeros y copolímeros de poli(ácido acrílico) pueden denominarse en la presente memoria carbómeros, que están disponibles comercialmente bajo diversos nombres comerciales tales como CARBOMER
50 934, CARBOMER 941, CARBOMER 934P, CARBOPOL 910, CARBOPOL 934, CARBOPOL 941, etc. Las cantidades de agentes espesantes en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.01% en peso/peso a aproximadamente 10% en peso/peso. En una realización, las cantidades de agentes espesantes en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.05% en peso/peso a aproximadamente 5% en peso/peso. En una realización, las cantidades de agentes espesantes en la composición pueden estar en el
55 intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 2% en peso/peso. En una realización de una composición que contiene tanto un dispersante polimérico como un agente espesante, el dispersante polimérico puede ser diferente del agente espesante.

En una realización, el agente estabilizante es poli(vinilpirrolidona) (PVP), estearato de polioxilo-100, monoestearato de glicerol, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, imidazolidinil-urea, o una mezcla de los mismos. Se

pueden identificar otros compuestos útiles como agentes estabilizantes mediante experimentación de rutina guiada por las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria. En lo que respecta a las composiciones que contienen BPO como ingrediente activo, el BPO no se considera un agente estabilizante incluso si presenta propiedades antimicrobianas. Por tanto, los expertos en la técnica entenderán que la referencia en esta memoria a un agente estabilizante o antimicrobiano en una composición que contiene BPO como ingrediente activo es una referencia a un segundo antimicrobiano que no es BPO.

El agente estabilizante puede ser un solo compuesto o una mezcla de compuestos y puede proporcionar más de un tipo de estabilidad, por ejemplo, estabilización de ingredientes activos, estabilización de viscosidad aparente y/o estabilización antimicrobiana. Por ejemplo, en una realización, el agente estabilizante puede ser estearato de polioxilo-100, monoestearato de glicerol, o una mezcla de los mismos, en una cantidad que proporciona estabilización de ingredientes activos y estabilización de viscosidad aparente como se describe en la presente memoria. En otra realización, el agente estabilizante puede ser un antimicrobiano, que incluye, pero no se limita a, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, imidazolidinil-urea, o una mezcla de los mismos, en una cantidad que proporciona estabilización de ingredientes activos y estabilización antimicrobiana como se describe en la presente memoria. En otra realización, el agente estabilizante puede incluir estearato de polioxilo-100, monoestearato de glicerol, o una mezcla de los mismos, e incluir además metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, imidazolidinil-urea, o una mezcla de los mismos, en una cantidad que proporciona estabilización de ingredientes activos, estabilización de viscosidad aparente y estabilización antimicrobiana como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el agente estabilizante puede estar presente en una cantidad eficaz para mantener la viscosidad de la composición. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición puede mantenerse de tal manera que el cambio en la viscosidad de la composición, medido después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a aproximadamente 25°C, puede ser inferior a aproximadamente 30%. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición puede mantenerse de tal manera que el cambio en la viscosidad de la composición, medido después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a aproximadamente 25°C puede ser inferior a aproximadamente 20%. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición se puede mantener de tal manera que el cambio en la viscosidad de la composición, medido después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a aproximadamente 5°C, puede ser inferior a aproximadamente 30%.

En algunas realizaciones, el agente estabilizante puede estar presente en una cantidad eficaz para inhibir la degradación de al menos un ingrediente activo en la composición. En algunas realizaciones, el ingrediente activo puede ser un retinoide. En algunas realizaciones, el ingrediente activo puede ser ácido retinoico todo-trans (ATRA). En algunas realizaciones, la cantidad de degradación de ATRA, medida después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a aproximadamente 25°C, puede ser inferior a aproximadamente 10%. En algunas realizaciones, la cantidad de degradación de ATRA, medida después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a aproximadamente 25°C, puede ser inferior a aproximadamente 5%. En algunas realizaciones, la cantidad de degradación de ATRA, medida después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a aproximadamente 5°C, puede ser inferior a 10%. En algunas realizaciones, la cantidad de degradación de ATRA, medida después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a aproximadamente 5°C, puede ser inferior a aproximadamente 5%.

Los expertos en la técnica entienden que el valor obtenido para una medida de la viscosidad aparente depende del instrumento de medida, el husillo usado, la velocidad del instrumento, y la temperatura de medida. Las mediciones de viscosidad aparente a las que se hace referencia en la presente memoria se miden usando un viscosímetro Brookfield LVDV-II + Pro dotado de un pequeño adaptador de muestras, husillo #63 (LV3) o husillo # SC4-25 a 1 rpm y a una temperatura de 30°C ± 0.5°C. La estabilidad antimicrobiana se puede medir de acuerdo con los criterios de la USP 51, medida por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes, y/o la estabilidad antimicrobiana se puede medir de acuerdo con los criterios de la USP 61, medida por las pruebas de límites microbianos (MLT) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 25°C durante seis meses.

Material de cambio de fase

Como se usa en la presente memoria, la expresión "material de cambio de fase" (PCM) se refiere a cualquier sustancia capaz de cambiar su estado de agregación de la materia (fase), o al menos su viscosidad, de acuerdo con la temperatura a la que está expuesto. Los PCMs tienen normalmente un alto calor de fusión que les permite fundir y solidificar a ciertas temperaturas, y son capaces de almacenar y liberar grandes cantidades de energía. El calor se absorbe o libera cuando el material PCM cambia de sólido a líquido y viceversa. Cuando un PCM alcanza la temperatura a la que cambia de fase o viscosidad (por ejemplo, su temperatura de fusión), absorbe grandes cantidades de calor pero se mantiene a temperatura casi constante. El PCM continúa absorbiendo calor sin un aumento significativo de la temperatura hasta que todo el material se transforma en la fase líquida. Cuando cae la temperatura ambiente alrededor del material líquido resultante, el PCM se solidifica, liberando su calor latente almacenado.

Como se describe en la presente memoria, un PCM típicamente no es reactivo con el ingrediente activo encapsulado en la microcápsula, la emulsión formada, y la cubierta de la microcápsula descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el PCM puede ser un material orgánico. Los ejemplos de PCMs incluyen, pero no se limitan a, parafinas naturales o sintéticas (típicamente compuestos que tienen una fórmula molecular de C_nH_{2n+2} , ($n=10-100$), alcanos lineales, ramificados, y cíclicos de $C_{10}-C_{100}$, alquenos lineales, ramificados, y cíclicos de $C_{10}-C_{100}$ (compuestos que tienen el número indicado de carbonos y al menos un doble enlace), alquinos lineales y ramificados de $C_{10}-C_{100}$ (compuestos que tienen el número indicado de carbonos y al menos un triple enlace), alcoholes alifáticos lineales y ramificados (típicamente compuestos que tienen una fórmula molecular de $CH_3(CH_2)_nOH$ o versiones ramificadas de los mismos, en donde $n=10-100$) y ácidos grasos (típicamente compuestos que tienen una fórmula molecular de $CH_3(CH_2)_nCOOH$ y versiones ramificadas de los mismos, en donde $n=10-100$), o combinaciones cualesquiera de los mismos.

En algunas realizaciones, el PCM puede ser una parafina natural o una sintética. En algunas realizaciones, el PCM puede ser un alcohol alifático de $C_{10}-C_{100}$ (por ejemplo, alcohol alifático de C_{10} , C_{20} , C_{30} , C_{40} , C_{50} , C_{60} , C_{70} , C_{80} , C_{90} a C_{100}). En algunas realizaciones, el PCM puede ser un ácido graso alifático de $C_{10}-C_{100}$ (por ejemplo, ácidos grasos alifáticos de C_{10} , C_{20} , C_{30} , C_{40} , C_{50} , C_{60} , C_{70} , C_{80} , C_{90} a C_{100}).

En una realización, el PCM puede ser al menos un alcohol graso. Ejemplos no limitativos de alcoholes grasos incluyen alcohol octílico, 2-etilhexanol, alcohol nonílico, alcohol decílico, undecanol, alcohol dodecílico, alcohol tridecílico, alcohol tetradecílico, alcohol pentadecílico, alcohol cetílico, alcohol palmitoleílico, alcohol heptadecílico, alcohol cetosteárilico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol elaidílico, alcohol oleílico, alcohol linoleílico, alcohol elaidolinolenílico, alcohol ricinoleílico, alcohol nonadecílico, alcohol araquidílico, alcohol heneicosílico, alcohol behenílico, alcohol erucílico, alcohol lignocerílico, alcohol cerílico, alcohol montanílico, alcohol cluitílico, alcohol miricílico, alcohol melisílico, alcohol gedílico, alcohol cetearílico y sus mezclas. Las cantidades de alcohol graso en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.2% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso. En una realización, las cantidades de alcohol graso en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1% en peso/peso a aproximadamente 20% en peso/peso. En una realización, las cantidades de alcohol graso en la composición pueden estar en el intervalo de aproximadamente 3% en peso/peso a aproximadamente 10% en peso/peso.

Los PCMs ejemplares incluyen, pero no se limitan a: cera de carnauba (p.f. 82-86°C), cera de abejas pura (p.f. 61-65°C), cera de abejas blanca pura (p.f. 61-65°C), cera de abejas blanqueada técnica (p.f. 61-65°C), cera Montan blanqueada (p.f. 80-86°C), cera Montan blanqueada, parcialmente saponificada (p.f. 99-105°C), ácido montánico (p.f. 81-87°C), cera hidrocarbonada sintética (p.f. 106-114°C), cera microcristalina (p.f. 89-95°C), cera microcristalina (p.f. 76-82°C), cera dura parcialmente saponificada (p.f. 104-109°C), cera de abejas amarilla (p.f. 61-66°C), cera pulidora (p.f. 78-84°C), cera de ricino (p.f. 83-89°C), Microwax (microcera) (p.f. 89-95°C), Microwax (p.f. 80-86°C), Microwax (p.f. 76-82°C), ozoquerita (p.f. 72-79°C), cera microcristalina, plástica (p.f. 76-82°C), cera microcristalina, blanda (p.f. 74-80°C), mezcla de ceras (p.f. 62-68°C), cera poliolefínica (p.f. 65-75°C), lanolina, goma laca, cera de arrayán (p.f. 45°C), cera candelilla (p.f. 67-79°C), cera Ouricury, cera de salvado de arroz (p.f. 77 - 86°C), vela de soja (cera), parafina (p.f. 47 - 64°C), cera china, y cualquiera de sus combinaciones.

En esta invención, el segundo núcleo comprende al menos un PCM. En algunas realizaciones, el PCM puede ser una parafina natural, una parafina sintética, un alcohol alifático, un ácido graso, un éster de un alcohol alifático, un éster de un ácido graso, o sus combinaciones. En algunas realizaciones, el éster de un ácido graso comprende cera de abejas natural o sintética.

En algunas realizaciones, el PCM puede estar en el núcleo de las microcápsulas obtenidas y no incorporado en cualquier parte de la cubierta de las microcápsulas descritas en la presente memoria.

Composiciones para aplicación tópica

Como se usa en la presente memoria, la expresión aplicación "tópica" se refiere a una aplicación sobre la piel, el cabello, las orejas y/o las membranas mucosas.

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición para aplicación tópica, en donde la composición comprende: una pluralidad de primeras microcápsulas que tienen un núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una cubierta que comprende un polímero inorgánico, una pluralidad de segundas microcápsulas que tienen un núcleo, que comprende un retinoide, y una cubierta que comprende un polímero inorgánico, y un agente estabilizante.

En algunas realizaciones, el polímero no iónico puede estar presente en una cantidad eficaz para proporcionar estabilización de la viscosidad. En algunas realizaciones, la estabilización de la viscosidad puede ser eficaz para mantener la viscosidad de la composición en más de aproximadamente 20,000 cps, aproximadamente 25,000 cps, aproximadamente 30,000 cps, aproximadamente 35,000 cps, aproximadamente 40,000 cps, aproximadamente 45,000 cps, o aproximadamente 50,000 cps medida después de la fabricación seguida por 3 meses de almacenamiento a una temperatura de almacenamiento. La temperatura de almacenamiento puede ser aproximadamente 5°C o aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, el polímero no iónico puede estar

presente en una cantidad eficaz para proporcionar estabilización de degradación. En algunas realizaciones, el polímero no iónico puede estar presente en una cantidad tal que la cantidad de degradación de ATRA puede ser menor que aproximadamente 10%, 8%, ó 5%. En algunas realizaciones, el polímero no iónico puede ser poli(vinilpirrolidona).

- 5 En ciertas realizaciones, el polímero no iónico puede estar presente en una cantidad eficaz para proporcionar la estabilización de la viscosidad y la estabilización de la degradación. Otros polímeros no iónicos y cantidades eficaces de los mismos que proporcionan la estabilización de la viscosidad y/o la estabilización de la degradación pueden ser identificados por los expertos en la técnica utilizando experimentación de rutina guiada por las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria. Ejemplos no limitativos de polímeros no iónicos adecuados
- 10 incluyen poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), poliamida, poliuretano, poliurea, y sus mezclas.

15 Algunas realizaciones proporcionan una composición en forma de emulsión para aplicación tópica, en donde la composición comprende: una pluralidad de primeras microcápsulas que tienen un núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una cubierta que comprende un polímero de sílice; una pluralidad de segundas microcápsulas que tienen un núcleo, que comprende ácido retinoico todo-trans (ATRA), y una cubierta que comprende un polímero de sílice; y al menos un tensioactivo no iónico en una cantidad eficaz para proporcionar estabilización de la viscosidad y/o estabilización de la degradación.

20 En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico puede estar presente en una cantidad eficaz para proporcionar estabilización de la viscosidad. En algunas realizaciones, la estabilización de la viscosidad puede ser eficaz para mantener la viscosidad de la composición en más de aproximadamente 60,000 cps, 70,000 cps, 80,000 cps, 90,000 cps, 100,000 cps, 110,000 cps, 120,000 cps, 130,000 cps, 140,000 cps, 150,000 cps, 160,000 cps, o 170,000 cps medida después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a una temperatura de almacenamiento. La temperatura de almacenamiento puede ser aproximadamente 5°C o aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico puede estar presente en una cantidad eficaz para proporcionar

25 estabilización de la degradación. En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico puede estar presente en una cantidad tal que la cantidad de degradación de ATRA puede ser inferior a aproximadamente 10%, 8%, ó 5%.

30 En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico puede estar presente en una cantidad eficaz para proporcionar la estabilización de la viscosidad y la estabilización de la degradación. Ejemplos no limitativos de tensioactivos no iónicos incluyen estearatos de polioxilo y estearatos de glicerilo. Ejemplos no limitativos de estearatos de polioxilo incluyen estearato de polioxilo-8, estearato de polioxilo-20, estearato de polioxilo-40, y estearato de polioxilo-100. Ejemplos no limitativos de estearatos de glicerilo incluyen monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, y sus mezclas. Otros tensioactivos no iónicos y cantidades eficaces de los mismos que proporcionan la estabilización de la viscosidad y/o la estabilización de la degradación se pueden identificar por los expertos en la técnica utilizando experimentación de rutina guiada por las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria. En algunas

35 realizaciones, el tensioactivo no iónico comprende una combinación de estearato de polioxilo-100 y monoestearato de glicerol.

40 Diversas estabilizaciones descritas en la presente memoria, por ejemplo la estabilización de la viscosidad y/o la estabilización de la degradación, pueden ser eficaces durante un tiempo de almacenamiento superior a 3 meses a una temperatura de almacenamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las diversas estabilizaciones de la viscosidad y/o las estabilizaciones de la degradación descritas en la presente memoria son eficaces durante un tiempo de almacenamiento de aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 18 meses, o aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la temperatura de almacenamiento puede ser aproximadamente 5°C, o aproximadamente 25°C.

45 En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para preparar una composición que comprende microcápsulas descritas en la presente memoria. Los expertos en la técnica entenderán la manera en que los ejemplos de trabajo expuestos más adelante proporcionan una descripción específica de cómo preparar composiciones particulares y sus componentes. Los expertos en la técnica entenderán también la manera en que los ejemplos de trabajo específicos pueden generalizarse y adaptarse para producir las otras composiciones descritas en la presente memoria y sus componentes.

50 La presente descripción proporciona también una composición para usar en el tratamiento de una afección superficial (por ejemplo, una enfermedad o trastorno de la piel) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar tópicamente al sujeto una cantidad eficaz de una composición como se describe en la presente memoria. Ejemplos no limitativos de afecciones superficiales que se pueden tratar mediante aplicación tópica de cantidades eficaces de las composiciones descritas en la presente memoria incluyen el acné, rosácea, psoriasis,

55 piel fotoenvejecida, piel hiperpigmentada, áreas de mucosa infectadas, dermatitis inflamatoria, y sus combinaciones. En este contexto, términos tales como "tratar", "tratando", "tratamiento", etc., incluyen inhibir la afección superficial (por ejemplo, deteniendo su desarrollo), aliviar la afección superficial (por ejemplo, causando regresión) y/o aliviar una o más afecciones causadas por la afección superficial (por ejemplo, reduciendo uno o más síntomas). Las cantidades eficaces de las composiciones descritas en la presente memoria para tratar

diversas afecciones superficiales se pueden determinar por los expertos en la técnica de la manera habitual, por ejemplo mediante ensayos clínicos, con ajustes apropiados por parte de clínicos expertos en casos individuales.

- 5 También se describe en la presente memoria un producto empaquetado, que comprende un recipiente sellable y una composición, como se describe en la presente memoria, que está contenida dentro del recipiente sellable. El recipiente sellable puede tener muchas configuraciones diferentes, por ejemplo que incluyen, pero no se limitan a, los diversos tipos de recipientes que se usan para envasar productos de crema, gel y pomada para uso del consumidor. Ejemplos no limitativos de recipientes sellables adecuados incluyen botellas de tipo bomba, botellas de tipo boquilla, tubos, bolsitas, paquetes, y otras diversas configuraciones conocidas por los expertos en la técnica.
- 10 En diversas realizaciones, el estearato de polioxilo se selecciona del grupo que consiste en estearato de polioxilo-8, estearato de polioxilo-20, estearato de polioxilo-40, y estearato de polioxilo-100.
- En diversas realizaciones, el estearato de glicerilo se selecciona del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo y sus mezclas.
- 15 En diversas realizaciones, la cantidad del estearato de polioxilo en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso.
- En diversas realizaciones, la cantidad del estearato de glicerilo en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso.
- En diversas realizaciones, la composición comprende, además, al menos un alcohol graso.
- 20 En diversas realizaciones, el al menos un alcohol graso se selecciona del grupo que consiste en alcohol octílico, 2-etilhexanol, alcohol nonílico, alcohol decílico, undecanol, alcohol dodecílico, alcohol tridecílico, alcohol tetradecílico, alcohol pentadecílico, alcohol cetílico, alcohol palmitoleílico, alcohol heptadecílico, alcohol cetosteárilico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol elaidílico, alcohol oleílico, alcohol linoleílico, alcohol elaidolinolenílico, alcohol ricinoleílico, alcohol nonadecílico, alcohol araquidílico, alcohol heneicosílico, alcohol behenílico, alcohol erucílico, alcohol lignocerílico, alcohol cerílico, alcohol montanílico, alcohol cluitílico, alcohol miricílico, alcohol melisílico, alcohol gedílico, alcohol cetearílico y sus mezclas.
- 25 En diversas realizaciones, la cantidad del al menos un alcohol graso en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0.2% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso.
- En diversas realizaciones, la composición comprende además un poli(ácido acrílico) homopolimérico o copolimérico.
- 30 En diversas realizaciones, el aceite en la emulsión de aceite en agua se selecciona del grupo que consiste en aceite de parafina, miristato de isopropilo, triglicérido caprílico/cáprico, escualano, escualeno, aceite de almendras, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de jojoba, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de semilla de uva, dimeticona, ciclometicona y sus mezclas.
- 35 En diversas realizaciones, el aceite está presente en la composición en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.05% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso.
- En diversas realizaciones, el agua en la emulsión de aceite en agua comprende además al menos un humectante soluble en agua.
- En diversas realizaciones, el al menos un humectante soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, y poli(etilenglicol)-X, en donde X está en el intervalo de 200 a 10,000.
- 40 En diversas realizaciones, la composición comprende además glicerina.
- En diversas realizaciones, el dispersante polimérico no iónico está presente en la composición en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.05% en peso/peso a aproximadamente 20% en peso/peso.
- En diversas realizaciones, la composición comprende además al menos un agente antimicrobiano.
- 45 En diversas realizaciones, el al menos un agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, imidazolidinil-urea y sus mezclas.
- En diversas realizaciones, al menos una de las primeras microcápsulas de núcleo-cubierta y las segundas microcápsulas núcleo-cubierta comprenden además al menos un material de cambio de fase seleccionado del grupo que consiste en una parafina natural, una parafina sintética, un alcohol alifático, y un ácido graso.
- En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico es diferente del segundo polímero inorgánico.
- 50 En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico y el segundo polímero inorgánico son iguales.

- En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico y el segundo polímero inorgánico se preparan cada uno independientemente a partir de un precursor sol-gel seleccionado del grupo que consiste en un monómero de alcóxido metálico, un monómero de alcóxido semimetálico, un monómero de éster metálico, un monómero de éster semimetálico, un monómero de silazano, una sílice coloidal, un monómero de la fórmula $M(R)_n(P)_m$, en donde M es un elemento metálico o semimetálico, R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable, y m es un número entero de 0 a 6, y un polímero suyo parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado.
- En diversas realizaciones, el monómero de alcóxido semimetálico se selecciona del grupo que consiste en tetrametoxisilano, tetraetoxisilano, dimetildimetoxisilano, metiltrimetoxisilano, dimetildimetoxisilano, y silicato sódico.
- En diversas realizaciones, la cantidad de peróxido de benzoílo está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total de la composición.
- En diversas realizaciones, la cantidad del retinoide está en el intervalo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de la composición.
- En diversas realizaciones, la composición comprende, además, al menos un antioxidante.
- En diversas realizaciones, el al menos un antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado, vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E, vitamina C, un éster de vitamina C, y una sal de vitamina C o cualquiera de sus combinaciones.
- En diversas realizaciones, el al menos un antioxidante se incorpora en el núcleo de la segunda microcápsula de núcleo-cubierta.
- Se describe una composición para aplicación tópica, que comprende:
- una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero inorgánico;
- una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-corteza que comprende un segundo núcleo, que comprende un retinoide, y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero inorgánico; y
- una cantidad de un agente estabilizante que es eficaz para:
- (i) mantener la cantidad de peróxido de benzoílo y la cantidad de retinoide en la composición en un nivel que es al menos aproximadamente 90% de las cantidades iniciales, medidos después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 30°C durante tres meses; y
- (ii) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 51, medido por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes.
- En diversas realizaciones, el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en poli(vinilpirrolidona), estearato de polioxilo-100, monoestearato de glicerol, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, imidazolidinil-urea y sus mezclas.
- En diversas realizaciones, el agente estabilizante es además eficaz para (iii) mantener la viscosidad aparente de la composición en aproximadamente un millón de cps o menos y dentro de un intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 130% de la viscosidad aparente inicial, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses.
- En diversas realizaciones, la viscosidad aparente de la composición se mantiene en aproximadamente 500,000 cps o menos.
- En diversas realizaciones, el agente estabilizante es además eficaz para (iv) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 61, medido por las pruebas de límites microbianos (MLT) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 25°C durante seis meses.
- En diversas realizaciones, el agente estabilizante está presente en una cantidad eficaz para mantener la cantidad de peróxido de benzoílo y la cantidad de retinoide en la composición en un nivel de al menos aproximadamente 90% de las cantidades iniciales, medidos después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años.

En diversas realizaciones, el agente estabilizante está presente en una cantidad eficaz para mantener la cantidad de peróxido de benzoílo y la cantidad de retinoide en la composición en un nivel de al menos 97% de las cantidades iniciales, medidos después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 5°C durante dos años.

- 5 En diversas realizaciones, el agente estabilizante es una mezcla que comprende al menos dos seleccionados del grupo que consiste en poli(vinilpirrolidona), estearato de polioxilo-100, monoestearato de glicerol, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, e imidazolidinil-urea.

- 10 En diversas realizaciones, el segundo núcleo comprende, además, al menos un material de cambio de fase seleccionado del grupo que consiste en una parafina natural, una parafina sintética, un alcohol alifático, y un ácido graso.

En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico es diferente del segundo polímero inorgánico.

En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico y el segundo polímero inorgánico son iguales.

- 15 En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico y el segundo polímero inorgánico se preparan cada uno independientemente a partir de un precursor sol-gel seleccionado del grupo que consiste en un monómero de alcóxido metálico, un monómero de alcóxido semimetálico, un monómero de éster metálico; un monómero de éster semimetálico; un monómero de silazano; una sílice coloidal; un monómero de la fórmula $M(R)_n(P)_m$, en donde M es un elemento metálico o semimetálico, R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable y m es un número entero de 0 a 6; y un polímero suyo parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado.

- 20 En diversas realizaciones, el monómero de alcóxido semimetálico se selecciona del grupo que consiste en tetrametoxisilano, tetraetoxisilano, dimetildimetoxisilano, metiltrimetoxisilano, dimetildimetoxisilano, y silicato sódico.

En diversas realizaciones, la cantidad del peróxido de benzoílo está en un intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total de la composición.

- 25 En diversas realizaciones, la cantidad del retinoide está en el intervalo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de la composición.

En diversas realizaciones la microcápsulas están configuradas para liberar al menos uno del peróxido de benzoílo y el retinoide por extracción.

En diversas realizaciones, el segundo núcleo comprende además un antioxidante.

- 30 En diversas realizaciones, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado, vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E, vitamina C, un éster de vitamina C, y una sal de vitamina C.

También se describe en la presente memoria una composición en forma de gel para aplicación tópica, que comprende:

- 35 una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero de sílice;

una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende ácido retinoico todo-trans (ATRA), y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero de sílice; y

- 40 al menos un polímero no iónico en una cantidad eficaz para proporcionar al menos una estabilización seleccionada del grupo que consiste en

(i) estabilización de la viscosidad por la cual la viscosidad de la composición se mantiene de manera que el cambio en la viscosidad de la composición, medido después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a 25°C, es inferior a aproximadamente 30%, y

- 45 (ii) estabilización de la degradación por la cual la cantidad de degradación del ATRA, medida después de la fabricación seguida por tres meses de almacenamiento a 25°C, es inferior a aproximadamente 10%.

En diversas realizaciones, el polímero no iónico está presente en una cantidad eficaz para proporcionar la estabilización de la viscosidad.

- En diversas realizaciones, la estabilización de la viscosidad es eficaz para mantener la viscosidad de la composición en más de aproximadamente 25,000 cps, medida después de la fabricación seguida por almacenamiento de tres meses a 25°C.
- 5 En diversas realizaciones, el polímero no iónico está presente en una cantidad eficaz para proporcionar la estabilización de la degradación.
- En diversas realizaciones, la cantidad de degradación del ATRA es inferior al 5% aproximadamente.
- En diversas realizaciones, el polímero no iónico está presente en una cantidad eficaz para proporcionar la estabilización de la viscosidad y la estabilización de la degradación.
- En diversas realizaciones, el polímero no iónico es poli(vinilpirrolidona).
- 10 En diversas realizaciones, el segundo núcleo comprende, además, al menos un material de cambio de fase seleccionado del grupo que consiste en una parafina natural, una parafina sintética, un alcohol alifático, un ácido graso, un éster de un alcohol alifático, y un éster de un ácido graso.
- En diversas realizaciones, el éster de un ácido graso comprende una cera de abejas.
- En diversas realizaciones, el segundo núcleo comprende además un antioxidante.
- 15 En diversas realizaciones, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado, vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E, vitamina C, un éster de vitamina C, y una sal de vitamina C.
- En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico es diferente del segundo polímero inorgánico.
- En diversas realizaciones, el primer polímero inorgánico y el segundo polímero inorgánico son iguales.
- 20 En diversas realizaciones, el primer polímero de sílice y el segundo polímero de sílice se preparan cada uno independientemente a partir de un precursor sol-gel seleccionado del grupo que consiste en tetrametoxisilano, tetraetoxisilano, y silicato sódico.
- En diversas realizaciones, la cantidad inicial del peróxido de benzoílo está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 25 En diversas realizaciones, la cantidad inicial del peróxido de benzoílo es aproximadamente 6% en peso, basado en el peso total de la composición.
- En diversas realizaciones, la cantidad inicial del peróxido de benzoílo es aproximadamente 3% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 30 En diversas realizaciones, la cantidad inicial del ATRA está en el intervalo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de la composición.
- En diversas realizaciones, la cantidad inicial del ATRA es aproximadamente 0.1% en peso, basado en el peso total de la composición.
- En diversas realizaciones, la cantidad inicial del ATRA es aproximadamente 0.05% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 35 También se describe en la presente memoria una composición en forma de emulsión para aplicación tópica, que comprende:
- una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero de sílice;
- 40 una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende ácido retinoico todo-trans (ATRA), y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero de sílice; y
- un agente estabilizante que comprende al menos un tensioactivo no iónico y al menos un antimicrobiano en cantidades eficaces para:
- 45 (i) mantener la cantidad de peróxido de benzoílo y la cantidad de retinoide en la composición en un nivel que es al menos aproximadamente 90% de las cantidades iniciales, medidos después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años, y

(ii) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 51, medido por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes.

- 5 En diversas realizaciones, el agente estabilizante es, además, eficaz para (iii) mantener la viscosidad aparente de la composición en aproximadamente tres millones de cps o menos y dentro de un intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 130% de la viscosidad aparente inicial, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses.

Otra realización proporciona una composición en forma de emulsión para aplicación tópica, que comprende:

- 10 una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero de sílice, estando presente el peróxido de benzoílo en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 6% en peso, basado en el peso total de la composición.

- 15 una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende ácido retinoico todo-trans (ATRA) y al menos un material de cambio de fase, y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero de sílice, estando presente el ATRA en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 0.1% en peso, basado en el peso total de la composición; y

un agente estabilizante que comprende (a) al menos un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en estearato de polioxilo-100 y monoestearato de glicerol; y (b) al menos un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en metilparabeno e imidazolidinil-urea;

- 20 en donde el agente estabilizante está presente en una cantidad eficaz para:

(ia) mantener la cantidad de peróxido de benzoílo en un nivel de al menos 5.4% en peso basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;

- 25 (ib) mantener la cantidad de ATRA en un nivel de al menos aproximadamente 0.09% en peso basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;

- 30 (ii) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 51, medido por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes; y

(iii) mantener la viscosidad aparente de la composición en aproximadamente un millón de cps o menos y dentro de un intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 130% de la viscosidad aparente inicial, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses.

- 35 En diversas realizaciones, el agente estabilizante es además eficaz para (iv) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 61, medido por las pruebas de límites microbianos (MLT) después del almacenamiento de la composición en una condición de 25°C durante seis meses.

Otra realización proporciona una composición en forma de emulsión para aplicación tópica, que comprende:

- 40 una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero de sílice, estando presente el peróxido de benzoílo en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 3% en peso, basado en el peso total de la composición;

- 45 una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende ácido retinoico todo-trans (ATRA) y al menos un material de cambio de fase, y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero de sílice, estando presente el ATRA en la composición en una cantidad inicial de aproximadamente 0.05% en peso, basado en el peso total de la composición; y

un agente estabilizante que comprende (a) al menos un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en estearato de polioxilo-100 y monoestearato de glicerol; y (b) al menos un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en metilparabeno e imidazolidinil-urea;

- 50 en donde el agente estabilizante está presente en una cantidad eficaz para:

- (ia) mantener la cantidad de peróxido de benzoílo en un nivel de al menos aproximadamente 2.7% en peso basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;
- 5 (ib) mantener la cantidad de ATRA en un nivel de al menos aproximadamente 0.045% en peso, basado en el peso total de la composición, medido después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento seleccionada del grupo que consiste en 40°C durante dos meses, 30°C durante tres meses, 25°C durante seis meses y 5°C durante dos años;
- 10 (ii) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 51, medido por las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes; y
- (iii) mantener la viscosidad aparente de la composición en aproximadamente un millón de cps o menos y dentro de un intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 130% de la viscosidad aparente inicial, medida después del almacenamiento de la composición a 25°C durante tres meses.
- 15 En diversas realizaciones, el agente estabilizante es además eficaz para (iv) mantener el recuento microbiano de la composición en un nivel que cumpla con los criterios de la USP 61, medido por las pruebas de límites microbianos (MLT) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 25°C durante seis meses.
- 20 También se describe en la presente memoria un producto envasado, que comprende un recipiente sellable y la composición, como se describe en la presente memoria, contenida dentro del recipiente sellable.

Ejemplos

Se describen realizaciones adicionales con más detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Preparación de ATRA encapsulado (suspensión acuosa de E-ATRA al 3.06%)

a) Fase oleosa

- 25 Se mezclaron 8.62 gramos de hidroxitolueno butilado (BHT) y 45.9 gramos de ácido retinoico todo-trans (ATRA) en 129.3 gramos de escualano. Se añadieron 86.16 gramos de tetraetoxisilano (TEOS), y la mezcla resultante se molió a 5000 rpm en un molino de bolas durante 10 minutos con un mezclador de hélice superior a una velocidad de 250 rpm durante 7 minutos, seguida por 400 rpm durante 3 minutos. Se extrajeron alícuotas de 140.4 gramos de tretinoína molida en aceite y después se calentó a 60°C. Se añadieron 9.0 gramos de cera de abejas y se fundieron en la fase oleosa.
- 30

b) Fase acuosa

Se disolvieron 3.3 gramos de CTAC (cloruro de cetrimonio) en 490.0 g de agua a 60°C. A menos que se indique de otro modo, en todos los ejemplos descritos en la presente memoria, el término "agua" se refiere a agua estéril para irrigación (USP).

35 c) Etapa de núcleo-cubierta

- 124.5 gramos de la fase oleosa preparada en la etapa (a) se añadieron a la fase acuosa y se homogeneizó a 4000 rpm durante 1 minuto. Se añadieron a la emulsión 17.9 gramos de disolución extra pura de silicato sódico (28%). El pH de la emulsión se ajustó a 4.0 usando disolución de HCl 5 N. Se añadió agua para completar el peso total de la mezcla a 650 gramos. La suspensión se agitó después durante 17 horas a 25°C para que se completara la hidrólisis del TEOS. La composición de la suspensión acuosa final de ATRA encapsulado se muestra en la Tabla 1.
- 40

Tabla 1: Composición de la suspensión acuosa de ATRA al 3.06% encapsulado

Ingrediente	% de ingrediente puro en la suspensión
Cera de abejas	1.15
Escualano	8.62
TEOS	5.74
ATRA	3.06
Cloruro de cetrimonio	0.15

Ingrediente	% de ingrediente puro en la suspensión
Hidróxido sódico	0.74
Acido clorhídrico	0.40
Hidroxitolueno butilado	0.57
Agua estéril para irrigación	79.56

Ejemplo 2

Preparación de BPO encapsulado (suspensión acuosa de BPO-E al 15%)

a) Preparación de disolución de peróxido de benzoílo y cóctel ácido

- 5 Se preparó una disolución de peróxido de benzoílo (BPO) mezclando 125.67 gramos de CTAC CT-429 (cloruro de cetrimonio al 30%), 3008 gramos de peróxido de benzoílo hidratado, y 5200 gramos de agua bajo alto cizallamiento. La disolución se homogeneizó durante 60 minutos a 33°C (no más de 45°C), y después el pH de la disolución se ajustó a 7.0 usando una disolución de hidróxido sódico (20%).

- 10 Se preparó un cóctel ácido usando 493 gramos de ácido clorhídrico (37%), 98 gramos de ácido cítrico anhidro, 147 gramos de ácido láctico (90%), y 794 gramos de agua.

b) Ciclo de revestimiento

- 15 El ciclo de revestimiento se inició añadiendo 38 gramos de disolución extra pura de silicato sódico (28%) a la disolución de peróxido de benzoílo preparada en la etapa a) bajo alto cizallamiento, seguido por la adición del cóctel ácido preparado en la etapa (a) para ajustar el pH a menos de 6.8, y seguido por la adición de 57 gramos de disolución de PDAC (3%) a la mezcla. El ciclo se repitió 50 veces mientras la mezcla se agitaba bajo alto cizallamiento durante 17 horas. Después de los 50 ciclos, el pH de la mezcla se ajustó a 5.0 usando el cóctel ácido, y se añadió agua para completar el peso total de la mezcla a 15 kilogramos. La composición del producto final de suspensión acuosa de BPO se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Composición de la suspensión acuosa de BPO encapsulado al 15%

20

Ingrediente	% de ingrediente en la suspensión
Polyquarternium-7	0.53
Acido clorhídrico	0.87
Acido cítrico, anhidro	0.46
Acido láctico	0.63
Dióxido de silicio	3.42
Hidróxido sódico	0.01
Cloruro de cetrimonio	0.25
Peróxido de benzoílo hidratado	15.00
Agua estéril para irrigación	78.83

Ejemplo 3

Preparación de formulación de ATRA encapsulado (0.1%) y BPO encapsulado (6%) en emulsión (formulación I)

- 25 Fase oleosa: 720.0 gramos de ciclometicona 5-N, 540.0 gramos de alcohol cetílico, 360.0 gramos de estearato de polioxilo-100, y 540.0 gramos de monoestearato de glicerilo se mezclaron a 70°C.

- 30 Fase acuosa: se disolvieron 18.0 gramos de sal de etilendiaminotetraacetato disódico en 6500 gramos de agua, se añadieron 720.0 gramos de glicerina (99,5%) a la disolución. Después de que la disolución se calentó a 70°C, se añadieron 72.0 gramos de Carbopol 980 NF y la mezcla resultante se homogeneizó a 3300 rpm durante 10 minutos para garantizar que todos los materiales se fundieron y disolvieron completamente. Se añadieron después 76.5 gramos de hidróxido sódico (20%) y la mezcla se agitó bajo alto cizallamiento durante 10 minutos a no menos de 70°C.

La fase oleosa se añadió a la fase acuosa bajo alto cizallamiento a 78°C, y la emulsión resultante se homogeneizó a 3300 rpm durante 10 minutos. Se mezclaron 72.0 gramos de ácido cítrico y 7152 gramos de suspensión acuosa de BPO al 15% encapsulado preparada como se describe en el Ejemplo 2. La mezcla resultante se añadió a la emulsión a 65°C y se mezcló a 1400 rpm durante 10 minutos. La emulsión se enfrió a 35°C y el pH de la emulsión se ajustó a 3.5 usando disolución de HCl 5 N. Después de que se añadieron 588.2 gramos de suspensión acuosa de ATRA al 3.06% encapsulado, preparada como se describe en el Ejemplo 1, la emulsión se agitó a 1400 rpm durante 10 minutos. Se añadió HCl 5 N para ajustar el pH a 3.6, y después se añadió agua hasta que el peso total de la emulsión alcanzó 18 kilogramos. La composición de la formulación preparada en este ejemplo se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Composición de la formulación I

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquarternium-7	0.21
Acido clorhídrico	0.51
Acido cítrico, anhidro	0.58
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.44
Hidróxido sódico	0.09
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.04
Escualano	0.28
Etanol (alcohol)	0.14
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.02
Glicerina	4.00
Estearato de polioxilo-100	2.00
Alcohol cetílico	3.00
Ciclometicona	4.00
Monoestearato de glicerilo	3.00
Edetato Disódico	0.10
Carbopol 980	0.40
Agua estéril para irrigación	73.72

Ejemplo comparativo 4

Preparación de formulación de ATRA encapsulado (0.1%) y BPO encapsulado (6%) en gel (formulación II)

Se mezclaron 20.0 gramos de PVP (Plasdone K-29/30) y 80 gramos de agua para preparar 100 gramos de disolución de poli(vinilpirrolidona) (PVP) al 20%. Se mezclaron 850.0 gramos de glicerina (99.5%) y 7900 gramos de agua y se agitó durante 10 minutos a 2800 rpm. Se añadieron 212.5 gramos de Natrosol (250HHX) y 42.5 gramos de Klucel (HF Pharm), y el gel resultante se homogeneizó a 8400 rpm durante al menos 70 minutos hasta que estuvo libre de grumos. Después de mezclar y agitar durante 10 minutos 17.0 gramos de PVP (20%) y 6755 gramos de suspensión acuosa de BPO al 15% encapsulado y preparada como se describe en el Ejemplo 2, la mezcla se añadió al gel bajo alto cizallamiento. El pH del gel se ajustó después a 3.5 usando HCl 5 N. Después de mezclar y agitar durante 10 minutos 6.9 gramos de PVP (20%) y 555.55 gramos de suspensión acuosa de ATRA encapsulado al 3.06% preparada como se describe en el Ejemplo 1, la mezcla se añadió al gel y el pH del gel se ajustó después a 3.5 usando HCl 5 N. Se añadió agua para completar el peso total de la mezcla a 17 kilogramos, y la mezcla finalmente se mezcló hasta homogeneidad. La composición de la formulación preparada en este ejemplo se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Composición de la formulación II

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquarternium-7	0.21
Acido clorhídrico	0.59
Acido cítrico, anhidro	0.18
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.44
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.04
Escualano	0.28
Etanol (alcohol)	0.14
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.02
Glicerina	5.00
Hidroxipropilcelulosa	0.25
Hidroxietilcelulosa	1.25
Povidona K-30 (PVP)	0.03
Agua estéril para irrigación	84.32

Ejemplo 5

Preparación de ATRA encapsulado (suspensión acuosa de E-ATRA al 0.635%)

5 a) Fase oleosa

8.62 gramos de hidroxitolueno butilado (BHT) y 29.7 gramos de ácido retinoico todo-trans (ATRA) se mezclaron en 145.51 gramos de escualano. Se añadieron 86.17 gramos de tetraetoxisilano (TEOS), y la mezcla resultante se molió en un molino de bolas a 5000 rpm durante 10 minutos a 25°C con un mezclador de hélice superior a una velocidad de 250 rpm durante 10 minutos. Se extrajeron alícuotas de 196.56 gramos de tretinoína molida en aceite y después se calentó a 60°C. Se añadieron 12.6 gramos de cera de abejas y se fundieron en la fase oleosa.

b) Fase acuosa

Se disolvieron 5.28 gramos de CTAC (cloruro de cetrimonio) en 792.0 g de agua a 60°C.

c) Etapa de núcleo-cubierta

199.2 gramos de la fase oleosa preparada en la etapa (a) se añadieron a la fase acuosa y se homogeneizó a 4000 rpm durante 1 minuto. Se añadieron a la emulsión 28.64 gramos de disolución extra pura de silicato sódico (28%). El pH de la emulsión se ajustó a 4.1 usando disolución de HCl 5 N. La emulsión se agitó durante 17 horas a 25°C, y el pH de la emulsión fue 4.2.

d) Etapa de revestimiento

960.0 gramos de ATRA encapsulado preparado en la etapa (c) se añadieron a 945.0 gramos de agua bajo alto cizallamiento. Se añadieron 7.68 gramos de disolución extra pura de silicato sódico (28%), después el pH de la mezcla se ajustó a 2.3 usando disolución de HCl 5 N. El ciclo de revestimiento se repitió 10 veces. Después de añadir un total de 76.8 gramos de silicato sódico (25%), se añadieron 947.2 gramos de PDAC-7 (3%) y la mezcla se homogeneizó durante 10 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 4.3 usando disolución de hidróxido sódico al 10%, y se añadió agua para completar el peso total de la mezcla a 2992 gramos. La composición del producto final de suspensión acuosa de ATRA se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Composición de la suspensión acuosa de ATRA encapsulado al 0.635%

Ingrediente	% de ingrediente puro en la suspensión
Cera de abejas	0.36
Escualano	3.11
TEOS	1.84
ATRA	0.64
Cloruro de cetrimonio	0.05
Dióxido de silicio	0.93
Acido clorhídrico	0.29
Polyquaternium-7	0.90
Hidroxitolueno butilado	0.18
Agua estéril para irrigación	91.88

Ejemplo comparativo 6

Preparación de formulaciones de ATRA encapsulado (0.1%) y BPO encapsulado (6%) en gel (formulación III)

Se mezclaron 850.0 gramos de glicerina (99.5%) y 4600 gramos de agua y se agitaron durante 10 minutos a 2800 rpm. Después de añadir secuencialmente 212.5 gramos de Natrosol (250HHX) y 42.5 gramos de Klucel (HF Pharm), el gel resultante se homogeneizó a 8400 rpm durante al menos 70 minutos hasta que estuvo libre de grumos. Se añadieron 750.0 gramos de Polyquaternium-7 (10%) a 1750.0 gramos de agua para preparar disolución de PDAC al 3%. Después de mezclar 1133.9 gramos de disolución de PDAC al 3% y 6666.7 gramos de suspensión acuosa de BPO encapsulado al 15%, la mezcla se añadió al gel bajo alto cizallamiento. El pH del gel se ajustó después a 3.5 usando disolución de HCl 5 N. Después de añadir 2672.9 gramos de suspensión acuosa de ATRA encapsulado al 0,635% preparada según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, el gel se agitó a 1400 rpm durante 15 minutos, y el pH del gel se ajustó después a 3.6 usando disolución de HCl 5 N. Después de añadir agua para completar el peso total a 17 kilogramos, la mezcla finalmente se mezcló hasta homogeneidad. La composición de la formulación preparada en este ejemplo se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Composición de la formulación III

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquaternium-7	0.54
Acido clorhídrico	0.55
Acido cítrico, anhidro	0.18
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.59
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.06
Escualano	0.49
Etanol (alcohol)	0.22
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.03
Glicerina	5.00
Hidroxipropilcelulosa	0.25
Hidroxietilcelulosa	1.25
Agua estéril para irrigación	83.54

Ejemplo comparativo 7

Preparación de formulaciones de ATRA encapsulado (0.1%) y BPO encapsulado (6%) en gel (formulaciones IV-VII)

Se prepararon cuatro formulaciones adicionales de ATRA encapsulado y BPO encapsulado siguiendo los procedimientos descritos en la sección de Ejemplos de la solicitud de patente internacional PCT/IL2010/001092 (documento WO 2011/080741). Las composiciones de cada una de las cuatro formulaciones preparadas en este ejemplo se muestran en las Tablas 7-10.

Tabla 7: Composición de la formulación IV

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquarternium-7	0.22
Acido clorhídrico	0.40
Acido cítrico, anhidro	0.18
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.61
Hidróxido sódico	0.16
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.06
Escualano	0.49
Etanol (alcohol)	0.19
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.03
Carbómero 980	1.00
Hidroxietilcelulosa	0.70
Agua estéril para irrigación	88.39

Tabla 8: Composición de la formulación V

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquarternium-7	0.22
Acido clorhídrico	0.40
Acido cítrico, anhidro	0.18
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.61
Hidróxido sódico	0.28
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.06
Escualano	0.49
Etanol (alcohol)	0.19
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.03
Carbómero 980	1.20

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Carbómero 1342	0.30
Agua estéril para irrigación	88.47

Tabla 9: Composición de la formulación VI

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquarternium-7	0.22
Acido clorhídrico	0.56
Acido cítrico, anhidro	0.18
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.61
Hidróxido sódico	0.01
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.06
Escualano	0.49
Etanol (alcohol)	0.19
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.03
Glicerina	15.00
Hidroxipropilcelulosa	0.50
Hidroxietilcelulosa	1.25
Agua estéril para irrigación	73.34

Tabla 10: Composición de la formulación VII

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquarternium-7	0.56
Acido clorhídrico	0.56
Acido cítrico, anhidro	0.18
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.61
Hidróxido sódico	0.01
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.06
Escualano	0.49
Etanol (alcohol)	0.19
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.03
Glicerina	5.00

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Hidroxipropilcelulosa	0.25
Hidroxietilcelulosa	1.25
Agua estéril para irrigación	83.25

Ejemplo 8

Estabilidad de formulaciones de ATRA encapsulado y BPO encapsulado

5 En este ejemplo, formulaciones que se prepararon según los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 6 y 7 se almacenaron a 5°C y 25°C/60% HR, respectivamente, durante tres meses para evaluar la estabilidad de ATRA y BPO.

Análisis de la estabilidad de ATRA

10 Se preparó diluyente disolviendo 1 g de BHT en 1000 ml de acetonitrilo. ATRA y sus productos de degradación se extrajeron de cada una de las formulaciones con el diluyente. El contenido de ATRA y sus productos de degradación desconocidos se determinaron en comparación con un patrón externo mediante el método de HPLC usando el sistema Agilent 1200 HPLC o equivalente. Las condiciones de HPLC usadas se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Condiciones de HPLC para análisis del contenido de ATRA

Columna	Zorbax RX-C18 3.5 µm 4.6*150 mm			
Fase móvil	Eluyente A - acetonitrilo			
	Eluyente B – ácido acético al 1% en agua			
	Eluyente C - metanol			
Programa de gradiente	Tiempo	% de A	% de B	% de C
	5	50	40	10
	25	90	0	10
	26	50	40	10
	35	50	40	10
Caudal	1.3 ml/min			
Detección	UV, longitud de onda 330 nm			
Volumen de inyección	10 µL			
Temperatura de la columna	35°C			
Temperatura del cargador de muestras	4°C			

15 El contenido de ATRA en la muestra se calculó usando la fórmula:

$$\% \text{ ATRA} = \frac{A_{\text{muestra}} * V * P}{R_f * W_{\text{muestra}}}$$

en donde:

20 A_{muestra} = área de pico de ATRA que surge de la preparación de la muestra;
 R_f = factor de respuesta promedio (área/concentración) (promedio de cinco inyecciones del primer patrón y una inyección del segundo patrón);
 W_{muestra} = peso de la muestra en mg;
 V = volumen de disolución de muestra (50 ml);
 P = pureza del patrón ATRA en porcentaje.

El contenido de producto de degradación individual (por ejemplo, RRT 0.248, 0.538, 0.560) en la muestra como porcentaje de la cantidad etiquetada de ATRA (0.1%) se calculó usando la fórmula:

$$\% \text{ de producto de degradación} = \frac{A_{dp} * V * P * 100}{R_f * W_{\text{muestra}} * 0.1}$$

en donde:

- 5 A_{dp} = área de pico del producto de degradación que surge de la preparación de la muestra;
 R_f = factor de respuesta promedio (área/concentración) (promedio de cinco inyecciones del primer patrón y una inyección del segundo patrón);
 W_{muestra} = peso de la muestra en mg;
 V = volumen de disolución de muestra (50 ml);
10 P = pureza del patrón ATRA en porcentaje.

La suma de otros productos de degradación desconocidos en la muestra como porcentaje de la cantidad etiquetada de ATRA (0.1%) se calculó usando la fórmula:

$$\% \text{ de la suma de otro producto de degradación} = \frac{\sum A_{dp} * V * P * 100}{R_f * W_{\text{muestra}} * 0.1}$$

en donde:

- 15 ΣA_{dp} = suma del área de otro producto de degradación desconocido que surge de la preparación de la muestra;
 R_f = factor de respuesta promedio (área/concentración) (promedio de cinco inyecciones del primer patrón y una inyección del segundo patrón);
20 W_{muestra} = peso de la muestra en mg;
 V = volumen de disolución de muestra (50 ml);
 P = pureza del patrón ATRA en porcentaje.

En la Tabla 12 se muestra un compendio del contenido de ATRA de las formulaciones probadas durante el almacenamiento de tres meses, y en la Tabla 13 se muestra un compendio de las impurezas relacionadas con el ATRA de las formulaciones probadas durante el almacenamiento de tres meses.

Como se muestra en las Tablas 12 y 13, el contenido de ATRA es más estable durante el almacenamiento de tres meses para las formulaciones preparadas según los procedimientos descritos en los Ejemplos 3 y 4 (es decir, las formulaciones I y II) en comparación con las formulaciones preparadas según los procedimientos descritos en los Ejemplos 6 y 7 (es decir, las formulaciones III-VI). Los contenidos de ATRA en las formulaciones I y II fueron sorprendentemente estables durante el almacenamiento de tres meses a 25°C. La inesperada estabilidad de las formulaciones I y II indica que estas formulaciones se pueden almacenar a temperatura ambiente en lugar de 5°C durante la vida útil del producto.

Tabla 12: Resultados de estabilidad basados en el contenido de ATRA

Formulación I								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
	ATRA (%p/p)		1 mes ATRA (%p/p)	2 meses ATRA (%p/p)	3 meses ATRA (%p/p)	1 mes ATRA (%p/p)	2 meses ATRA (%p/p)	3 meses ATRA (%p/p)
Inicio (3 tubos)	0.102	0.103	0.103	0.104	0.102	0.103	0.104	0.101
Intermedio (3 tubos)	0.102	0.102	0.103	0.104	0.101	0.102	0.103	0.101
Final (3 tubos)	0.102	0.101	0.102	0.102	0.101	0.101	0.101	0.101
Promedio (9 tubos)	0.102	0.102	0.103	0.103	0.102	0.102	0.103	0.101
% DER (9 tubos)	0.5	1.0	0.7	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5
% Contenido inicial	100.0	99.9	100.7	101.3	99.7	100.2	100.6	99.0
Formulación II								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
	ATRA (%p/p)		1 mes ATRA (%p/p)	2 meses ATRA (%p/p)	3 meses ATRA (%p/p)	1 mes ATRA (%p/p)	2 meses ATRA (%p/p)	3 meses ATRA (%p/p)
Inicio (3 tubos)	0.101	0.101	0.102	0.098	0.101	0.101	0.101	0.100
Intermedio (3 tubos)	0.099	0.102	0.099	0.098	0.101	0.100	0.100	0.099
Final (3 tubos)	0.099	0.101	0.100	0.099	0.100	0.100	0.101	0.099

ES 2 786 103 T3

Promedio (9 tubos)	0.099	0.101	0.100	0.099	0.100	0.100	0.101	0.099
% DER (9 tubos)	2.0	1.0	1.2	1.4	1.0	1.0	1.0	0.5
% Contenido inicial	100.0	101.9	101.0	99.1	100.9	101.0	101.2	99.9
Formulación III								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)
Inicio (3 tubos)	0.097	0.096	0.095	0.094	-	0.091	0.088	-
Intermedio (3 tubos)	0.097	0.095	0.095	0.095	-	0.091	0.088	-
Final (3 tubos)	0.097	0.095	0.095	0.094	-	0.091	0.087	-
Promedio (9 tubos)	0.097	0.095	0.095	0.094	-	0.091	0.087	-
% DER (9 tubos)	1.1	0.7	0.9	0.6	-	0.9	0.8	-
% Contenido inicial	100.0	98.4	98.3	97.5	-	93.8	90.2	-
Formulación IV								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)
Promedio (3 muestras)	0.105	-	0.105	-	0.105	0.098	0.093	0.088
% DER (3 muestras)	0.6	-	1.1	-	0.5	0.6	< 0.1	0.7
% Contenido inicial	100.0	-	100	-	100	93.9	88.9	83.8
Formulación V								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)
Promedio (3 muestras)	0.104	-	0.105	-	0.103	0.096	0.091	0.086
% DER (3 muestras)	1.0	-	< 0.1	-	0.6	0.6	< 0.1	0.7
% Contenido inicial	100.0	-	101.0	-	99.4	92.6	87.5	82.3
Formulación VI								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)
Promedio (3 muestras)	0.108	-	0.101	-	0.103	0.099	0.099	0.093
% DER (3 muestras)	1.9	-	0.6	-	1.9	1.5	1.0	1.1
% Contenido inicial	100.0	-	93.8	-	95.4	92.0	91.7	86.1
Formulación VII								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)	ATRA (%p/p)
Promedio (3 muestras)	0.109	-	0.108	-	0.109	0.105	0.103	0.101
% DER (3 muestras)	1.6	-	0.5	-	0.9	1.1	1.1	0.6
% Contenido inicial	100.0	-	99.4	-	100.0	96.0	94.8	92.4

Tabla 13: Resultados de estabilidad basados en impurezas relacionadas con ATRA:

Formulación I								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)
Inicio (3 tubos)	0.556	0.625	0.634	0.619	0.649	0.752	0.806	0.867
Intermedio (3 tubos)	0.388	0.661	0.678	0.613	0.515	0.685	0.953	0.934
Final (3 tubos)	0.414	0.664	0.644	0.583	0.680	0.702	0.823	0.864
Promedio (9 tubos)	0.453	0.650	0.652	0.605	0.615	0.713	0.868	0.888
% DER (9 tubos)	20	7	6	7	14	7	14	5
Formulación II								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)

ES 2 786 103 T3

Inicio (3 tubos)	0.586	0.472	0.447	0.396	0.600	0.778	0.638	0.818
Intermedio (3 tubos)	0.329	0.402	0.489	0.369	0.423	0.637	0.762	0.814
Final (3 tubos)	0.361	0.436	0.521	0.351	0.642	0.650	0.660	0.822
Promedio (9 tubos)	0.426	0.437	0.476	0.372	0.555	0.688	0.687	0.818
% DER (9 tubos)	30	16	15	12	22	13	11	9
Formulación III								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
			Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)
Inicio (3 tubos)	0.736	0.832	0.778	1.004	-	1.614	1.929	-
Intermedio (3 tubos)	0.765	0.854	0.861	0.959	-	1.650	1.912	-
Final (3 tubos)	0.767	0.829	0.835	0.980	-	1.584	1.868	-
Promedio (9 tubos)	0.756	0.838	0.825	0.981	-	1.616	1.903	-
% DER (9 tubos)	7	9	8	6	-	3	3	-
Formulación IV								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
			Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)
Promedio (3 muestras)	1.801	-	0.746	-	0.780	1.835	2.623	2.765
% DER (3 muestras)	3	-	3	-	5	3	3	2
Formulación V								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
			Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)
Promedio (3 muestras)	1.860	-	1.070	-	0.850	1.421	2.157	2.122
% DER (3 muestras)	9	-	7	-	2	2	4	2
Formulación VI								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
			Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)
Promedio (3 muestras)	1.266	-	0.472	-	0.369	0.913	1.260	1.161
% DER (3 muestras)	14	-	7	-	8	9	9	4
Formulación VII								
Posición	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
			Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)	Impurezas totales (%)
Promedio (3 muestras)	0.936	-	0.607	-	0.494	1.114	1.597	1.462
% DER (3 muestras)	4	-	5	-	5	4	5	0

Análisis de la estabilidad de BPO

Se extrajo BPO de cada una de las formulaciones en THF y acetonitrilo. El contenido de BPO se determinó en comparación con un patrón externo mediante el método de HPLC usando el sistema Agilent 1200 HPLC o equivalente. Las condiciones de HPLC usadas se muestran en la Tabla 14.

5

Tabla 14: Condiciones de HPLC para análisis de contenidos de BPO

Columna	Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6*150 mm 5 µm		
Fase móvil	Eluyente A - acetonitrilo		
	Eluyente B - agua		
Condiciones de gradiente	Tiempo (min)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)
	Inicial	60	40
	8	60	40
	8.5	95	5
	11	95	5

	11.1	60	40
	16	60	40
Caudal	1.1 ml/min		
Detección	UV, longitud de onda 254 nm		
Volumen de inyección	5 µL		
Temperatura de la columna	30°C		

El contenido de BPO en la muestra se calculó usando la fórmula:

$$\%BPO = \frac{A_{muestra} * V * D_{muestra} * \%P_{std}}{R_f * W_{muestra}}$$

en donde:

5 $A_{muestra}$ = área de pico de BPO que surge de la preparación de la muestra;

$D_{muestra}$ = factor de dilución de la muestra (4)

$W_{muestra}$ = peso de la muestra en mg;

R_f = factor de respuesta promedio (área/concentración) (promedio de cinco inyecciones del primer patrón y una inyección del segundo patrón);

10 V = volumen de disolución de muestra (50 ml);

P = pureza del patrón (parte de BPO en el patrón)*(%) (* el patrón de BPO hidratado contiene aproximadamente 75% de BPO)

Los cambios en el contenido de BPO durante el almacenamiento de tres meses se compendian en la Tabla 15.

Tabla 15: Compendio de los resultados de estabilidad basados en el contenido de BPO:

Formulación I								
	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)
Promedio (2)	6.01	6.09	6.07	6.09	6.10	6.08	6.04	6.05
% Diferencia	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.0	0.3	0.7
% Contenido inicial	100.0	101.3	100.9	101.4	101.4	101.2	100.4	100.7
Formulación II								
	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)
Promedio (2)	6.03	6.19	5.92	6.00	6.14	5.99	6.03	6.08
% Diferencia	1.5	1.1	0.0	1.0	0.5	0.5	0.2	0.7
% Contenido inicial	100.0	102.7	98.3	99.5	101.8	99.3	100.1	100.9
Formulación III								
	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)
Promedio (2)	5.93	6.11	5.79	5.95	-	5.82	5.91	-
% Diferencia	0.8	2.0	0.7	0.3	-	0.2	2.0	-
% Contenido inicial	100.0	103.1	97.7	100.4	-	98.1	99.7	-
Formulación IV								
	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)
Promedio (2)	6.13	-	6.29	-	6.33	6.24	6.22	6.19
% Diferencia	0.2	-	0.3	-	0.3	0.2	1.9	0.3
% Contenido inicial	100.0	-	102.7	-	103.3	101.8	101.6	101.1
Formulación V								
	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)	1 mes BPO (% p/p)	2 meses BPO (% p/p)	3 meses BPO (% p/p)
Promedio (2)	5.88	-	5.92	-	5.93	5.99	5.96	5.87

% Diferencia	0.5	-	0.2	-	0.3	< 0.1	0.2	0.9
% Contenido inicial	100.0	-	100.7	-	100.9	102	101.4	99.8
Formulación VI								
	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)
Promedio (2)	5.76	-	6.06	-	6.05	5.91	5.91	5.94
% Diferencia	< 0.1	-	0.3	-	1.7	0.2	0.5	0.5
% Contenido inicial	100.0	-	105.2	-	105.0	102.5	102.5	103.0
Formulación VII								
	T0	Congelar/ Descongelar	5°C			25°C		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)	BPO (% p/p)
Promedio (2)	5.82	-	6.04	-	6.02	6.07	6.02	6.06
% Diferencia	0.7	-	0.5	-	0.8	0.8	< 0.1	0.2
% Contenido inicial	100.0	-	103.7	-	103.4	104.2	103.4	104.0

Ejemplo 9

Viscosidad de las formulaciones de ATRA encapsulado y BPO encapsulado

5 Las formulaciones preparadas según los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 6 y 7 se almacenaron a 5°C y 25°C/60% HR, respectivamente, durante tres meses para estudiar sus cambios en la viscosidad a lo largo del tiempo.

10 Para las seis formulaciones preparadas según los procedimientos descritos en los Ejemplos 4, 6 y 7 (formulaciones II-VII), la viscosidad de cada formulación se midió usando un viscosímetro Brookfield LVDV-II+Pro en las condiciones siguientes: velocidad de husillo 1 rpm, tiempo total de medida: 10 minutos, y temperatura de 30°C ± 0.5°C. Para las formulaciones II y III, se usó el husillo # 63 (LV3). Para las formulaciones IV-VII, se usó el husillo # SC4-25.

15 Para la formulación preparada según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 (formulación I), la viscosidad se midió usando un viscosímetro Brookfield LVDV-II+Pro con soporte helipath en las condiciones siguientes: velocidad de husillo 2 rpm, intervalo de tiempo de medida: 30 segundos, tiempo total de medida: 4 minutos, a temperatura ambiente 20°C - 25°C).

Las viscosidades de las formulaciones probadas durante el almacenamiento de tres meses se compendian en la Tabla 16.

Tabla 16: Compendio de las viscosidades durante el almacenamiento de tres meses

Tiempo de almacenamiento (mes)	Formulación I		Formulación II		Formulación III			
	5°C	25°C	5°C	25°C	5°C	25°C		
	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)		
0	105200	105200	54600	54600	77400	77400		
1	148400	154200	53880	48240	73920	65160		
2	179400	168600	51480	36960	64080	55440		
3	163800	166600	51240	44760	77400	77400		
Tiempo de almacenamiento (mes)	Formulación IV		Formulación V		Formulación VI		Formulación VII	
	5°C	25°C	5°C	5°C	5°C	25°C	5°C	25°C
	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)	Viscosidad (cps)
0	415200	415200	271600	271600	122800	122800	109900	109900
1	467500	457900	251500	167000	123800	104100	90720	68160
2	-	446400	-	285100	-	90240	-	51840
3	474700	479500	367600	390700	130500	72480	88800	41280

Ejemplo 10

Crecimiento microbiano en formulaciones de ATRA encapsulado y BPO encapsulado

Las formulaciones preparadas según los procedimientos descritos en los Ejemplos 3 y 4 (formulaciones I y II) se almacenaron a 25°C/60% HR durante tres meses para estudiar el crecimiento microbiano a lo largo del tiempo.

Los resultados del crecimiento microbiano se compendian en la Tabla 17. Fue sorprendente encontrar que no hay crecimiento significativo de levadura o moho en la formulación I (es decir, la formulación preparada según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3), lo que indica además que esta formulación puede almacenarse a temperatura ambiente en lugar de 5°C durante la vida útil del producto.

5 Tabla 17: Crecimiento microbiano a 25°C en formulaciones de E-ATRA y E-BPO

Tiempo de almacenamiento (mes)		Formulación I	Formulación II
0	Recuento aeróbico total	< 20 UFC/gramo	< 20 UFC/gramo
	Levaduras y mohos	< 20 UFC/gramo	< 20 UFC/gramo
	Microorganismos especificados por 1 g (<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ausencia de <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>	Ausencia de <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>
1	Recuento aeróbico total	-	-
	Levaduras y mohos	-	-
	Microorganismos especificados por 1 g	-	-
2	Recuento aeróbico total	-	-
	Levaduras y mohos	-	-
	Microorganismos especificados por 1 g	-	-
3	Recuento aeróbico total	< 20 UFC/gramo	< 20 UFC/gramo
	Levaduras y mohos	< 20 UFC/gramo	20 UFC/gramo
	Microorganismos especificados por 1 g	Ausencia de <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>	Ausencia de <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>

Ejemplo 11

Pruebas de efectividad antimicrobiana de la formulación (I)

- 10 Las pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) de la formulación (I) se realizaron de acuerdo con la USP 51 en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes. Los resultados se compendian en la Tabla 18 y muestran que la formulación (I) cumple con los criterios de la USP 51.

Tabla 18: AET de la formulación (I) a 40°C

Bacterias	ufc día 14	Reducción logarítmica del recuento inicial calculado el día 14	ufc día 28	Reducción logarítmica del recuento del día 14 al día 28
<i>S. aureus</i>	<10	>4.9	<10	0
<i>E. Coli</i>	<10	>4.6	<10	0
<i>P. aeruginosa</i>	<10	>4.9	<10	0
Levadura y mohos				
<i>C. albicans</i>	<10	>5.0	<10	0
<i>A. niger</i>	<10	>4.1	<10	0

15

Ejemplo 12

Pruebas de límites microbianos de la formulación (I) y la formulación (II)

- 20 Las pruebas de límites microbianos (MLT) de la formulación (I) y formulación (II) se realizó según la USP 61 en una condición de almacenamiento de 25°C durante seis meses. Brevemente, se considera que la formulación cumple con los criterios de la USP 61 cuando las pruebas en estas condiciones dan como resultado un recuento total de bacterias de no más de 200 ufc (unidades formadoras de colonias) y un recuento total de levaduras y mohos de no más de 20 ufc. Tanto la formulación (I) como la formulación (II) cumplieron este criterio; sin

embargo, el recuento total de levaduras y mohos para la formulación (II) fue 20 ufc. Este resultado indica la posibilidad de que otras muestras o variantes de la formulación (I) y la formulación (II) no cumplan con los criterios de la USP 61, medidas por las pruebas de límites microbianos (MLT) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 25°C durante seis meses, y/o una posibilidad para no cumplir con los criterios de la USP 51, medidas por pruebas de efectividad antimicrobiana (AET) después del almacenamiento de la composición en una condición de almacenamiento de 40°C durante un mes.

Ejemplo 13

Preparación de formulación de ATRA encapsulado (0.1%) y BPO encapsulado (6%) en emulsión con agente estabilizante antimicrobiano (formulación VIII)

La formulación (VIII) se preparó de manera similar a la descrita anteriormente en el Ejemplo 3 para la formulación (I), excepto que se incluyeron antimicrobianos (metilparabeno e imidazolidinil-urea), como sigue:

Preparación de ATRA encapsulado (suspensión acuosa de E-ATRA al 3.06%)

a) Fase oleosa

Se mezclaron 8.62 gramos de hidroxitolueno butilado (BHT) y 45.9 gramos de ácido retinoico todo-trans (ATRA) en 129.3 gramos de escualano. Se añadieron 86.16 gramos de tetraetoxisilano (TEOS), y la mezcla resultante se molió a 5000 rpm en un molino de bolas durante 10 minutos con un mezclador de hélice superior a una velocidad de 250 rpm durante 7 minutos, seguido por 400 rpm durante 3 minutos. Se extrajeron alícuotas de 140.4 gramos de tretinoína molida en aceite y después se calentó a 60°C. Se añadieron 9.0 gramos de cera de abejas y se fundieron en la fase oleosa.

b) Fase acuosa

Se disolvieron 3.3 gramos de CTAC (cloruro de cetrimonio) en 490.0 g de agua a 60°C. A menos que se indique de otro modo, en todos los ejemplos descritos en la presente memoria, el término "agua" se refiere a agua estéril para irrigación (USP).

c) Etapa de núcleo-cubierta

Se añadieron 124.5 gramos de la fase oleosa preparada en la etapa (a) a la fase acuosa y se homogeneizó a 4000 rpm durante 1 minuto. Se añadieron a la emulsión 17.9 gramos de disolución extra pura de silicato sódico (28%). El pH de la emulsión se ajustó a 4.0 usando disolución de HCl 5 N. Se añadió agua para completar el peso total de la mezcla a 650 gramos. La suspensión se agitó después durante 17 horas a 25°C para que se completara la hidrólisis de TEOS. La composición del producto de suspensión acuosa final de ATRA encapsulado se muestra en la Tabla 19.

Tabla 19: Composición de la suspensión acuosa al 3.06% de ATRA encapsulado

Ingrediente	% de ingrediente puro en la suspensión
Cera de abejas	1.15
Escualano	8.62
TEOS	5.74
ATRA	3.06
Cloruro de cetrimonio	0.15
Hidróxido sódico	0.74
Acido clorhídrico	0.40
Hidroxitolueno butilado	0.57
Agua estéril para irrigación	79.56

Preparación de BPO encapsulado (suspensión acuosa de E-BPO al 15%)

(a) Preparación de disolución de peróxido de benzoílo y cóctel ácido

Se preparó una disolución de peróxido de benzoílo (BPO) mezclando bajo alto cizallamiento 125.67 gramos de CTAC CT-429 (cloruro de cetrimonio al 30%), 3008 gramos de peróxido de benzoílo hidratado, y 5200 gramos de

agua. La disolución se homogeneizó durante 60 minutos a 33°C (no más de 45°C), y después el pH de la disolución se ajustó a 7.0 usando disolución de hidróxido sódico (20%).

Se preparó un cóctel ácido usando 493 gramos de ácido clorhídrico (37%), 98 gramos de ácido cítrico anhidro, 147 gramos de ácido láctico (90%), y 794 gramos de agua.

5 (b) Ciclo de revestimiento

10 El ciclo de revestimiento se inició añadiendo 38 gramos de disolución extra pura de silicato sódico (28%) a la disolución de peróxido de benzoílo preparada en la etapa (a) bajo alto cizallamiento, seguido por la adición del cóctel ácido preparado en la etapa (a) para ajustar el pH a menos de 6.8, y seguido por la adición de 57 gramos de disolución de PDAC (3%) a la mezcla. El ciclo se repitió 50 veces mientras la mezcla se agitaba bajo alto cizallamiento durante 17 horas. Después de 50 ciclos, el pH de la mezcla se ajustó a 5.0 usando el cóctel ácido, y se añadió agua para completar el peso total de la mezcla a 15 kilogramos. La composición del producto final de suspensión acuosa de BPO se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20: Composición de la suspensión acuosa de BPO encapsulado al 15%

Ingrediente	% de ingrediente en la suspensión
Polyquarternium-7	0.53
Acido clorhídrico	0.85
Acido cítrico, anhidro	0.50
Acido láctico	0.63
Dióxido de silicio	3.42
Hidróxido sódico	0.006
Cloruro de cetrimonio	0.25
Peróxido de benzoílo hidratado	15.00
Agua estéril para irrigación	78.80

15 Preparación de formulación (VIII): ATRA encapsulado (0.1%) y BPO encapsulado (6%) en emulsión con antimicrobianos

Fase oleosa: se mezclaron a 70°C 720.0 gramos de ciclometicona 5-N, 540.0 gramos de alcohol cetílico, 360.0 gramos de estearato de polioxilo-100, y 540.0 gramos de mono- y di-glicéricos.

20 Fase acuosa: 18.0 gramos de sal de etilendiaminotetraacetato disódico se disolvieron en 6500 gramos de agua, 720.0 gramos de glicerina (99.5%), 45.0 gramos de metilparabeno, y se añadieron a la disolución 45.0 gramos de imidazolidinil-urea. Después de mezclar la disolución a 2800 rpm durante 10 minutos, se añadieron 72.0 gramos de Carbopol 980 NF y la mezcla resultante se homogeneizó a 3300 rpm durante 10 minutos para garantizar que todos los materiales se fundieron y disolvieron completamente. La disolución se calentó a 70°C bajo mezcla continua, se añadieron después 76.5 gramos de hidróxido sódico (20%) y la mezcla se agitó bajo alto cizallamiento durante 10 minutos a no menos de 70°C.

30 La fase oleosa se añadió a la fase acuosa bajo alto cizallamiento a 70°C, y la emulsión resultante se homogeneizó a 3300 rpm durante 10 minutos. Se mezclaron 72.0 gramos de ácido cítrico y 7152 gramos de suspensión acuosa al 15% de BPO encapsulado preparada como se describe en el Ejemplo 2. La mezcla resultante se añadió a la emulsión a 65°C y se mezcló a 1400 rpm durante 10 minutos. La emulsión se enfrió a 35°C y el pH de la emulsión se ajustó a 3.5 usando disolución de HCl 5 N. Después de añadir 588.2 gramos de suspensión acuosa de ATRA encapsulado al 3.06% preparada como se describe en el Ejemplo 1, la emulsión se agitó a 1400 rpm durante 10 minutos. Se añadió HCl 5 N para ajustar el pH a 3.4-3.7, y después se añadió agua hasta que el peso total de la emulsión llegó hasta 18 kilogramos. La composición de la formulación preparada en este ejemplo se muestra en la Tabla 21.

35 Tabla 21: Composición de la formulación VIII

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Polyquarternium-7	0.21
Acido clorhídrico	0.51

Ingrediente	% de ingrediente puro en la composición
Acido cítrico, anhidro	0.60
Acido láctico	0.25
Dióxido de silicio	1.44
Hidróxido sódico	0.09
Cloruro de cetrimonio	0.11
Peróxido de benzoílo hidratado	6.00
Cera de abejas	0.04
Escualano	0.28
Etanol (alcohol)	0.14
ATRA	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.02
Glicerina	4.00
Estearato de polioxilo-100	2.00
Alcohol cetílico	3.00
Ciclometicona	4.00
Mono- y di-glicéridos	3.00
Edetato disódico	0.10
Carbopol 980	0.40
Metilparabeno (antimicrobiano)	0.25
Imidazolidinil-urea (antimicrobiano)	0.25
Agua estéril para irrigación	73.21

Ejemplo 14

Estabilidad de la formulación (VIII) en diversas condiciones de almacenamiento

- 5 La viscosidad aparente, el nivel de ATRA y nivel de BPO se midieron para muestras de composiciones preparadas como se describe anteriormente en el Ejemplo 13 para la formulación (VIII) después del almacenamiento en las condiciones indicadas. Los resultados se muestran en las Tablas 22-24, respectivamente.

Tabla 22: Estabilidad de la viscosidad aparente de la formulación (VIII)

Almacenamiento a 5°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Viscosidad aparente	335800	-	-	428400
Almacenamiento a 25°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Viscosidad aparente	335800	288800	-	258800
Almacenamiento a 30°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Viscosidad aparente	335800	336600	301000	283600

Tabla 23: Estabilidad de ATRA de la formulación (VIII)

Almacenamiento a 5°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
ATRA (% p/p) - Promedio (3)	0.098	-	-	0.100
ATRA (% Contenido inicial) - Promedio (3)	100.0	-	-	102.0
Almacenamiento a 25°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
ATRA (% p/p) - Promedio (3)	0.098	0.099	-	0.094
ATRA (% Contenido inicial) - Promedio (3)	100.0	101.0	-	95.9
Almacenamiento a 30°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
ATRA (% p/p) - Promedio (3)	0.098	0.092	0.092	0.088
ATRA (% Contenido inicial) - Promedio (3)	100.0	93.9	93.9	89.8

Tabla 24: Estabilidad de BPO de la formulación (VIII)

Almacenamiento a 5°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
BPO (% p/p) - Promedio (2)	5.80	-	-	6.00
BPO (% Contenido inicial) - Promedio (2)	100.0	-	-	103.4
Almacenamiento a 25°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
BPO (% p/p) - Promedio (2)	5.80	5.96	-	5.82
BPO (% Contenido inicial) - Promedio (2)	100.0	102.8	-	100.3
Almacenamiento a 30°C				
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses
BPO (% p/p) - Promedio (2)	5.80	5.90	6.02	5.81
BPO (% Contenido inicial) - Promedio (2)	100.0	101.7	103.8	100.2

Ejemplos 15-33

5 Efecto de la selección de antimicrobianos en el nivel de ATRA para variantes de la formulación (VIII)

Se preparó una serie de formulaciones de ATRA/BPO (mostradas en las Figuras 1 a 5) de una manera similar a la descrita anteriormente en el Ejemplo 13 para la formulación (VIII) excepto que se varió el contenido de Carbopol y el tipo y la cantidad de antimicrobiano. Se realizaron medidas de la viscosidad aparente inicial, contenido inicial de ATRA y contenido inicial de BPO. Las muestras de las formulaciones de ATRA/BPO se almacenaron después durante cuatro semanas a 40°C, 30°C o 25°C. Las medidas de la viscosidad aparente, contenido de ATRA y contenido de BPO se realizaron después del almacenamiento, y se ilustran en las Figs. 1-5 en términos del porcentaje de los valores iniciales. La cantidad de antimicrobianos (% en peso de metilparabeno (MP), propilparabeno (PP), fenoxietanol (PE), y/o imidazolidinil-urea (GE)) y la presencia (+) o ausencia (-) de Carbopol al 0.4% en cada una de las formulaciones se muestran también en las Figs. 1-5.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición para aplicación tópica, que comprende:

una pluralidad de primeras microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un primer núcleo, que comprende peróxido de benzoílo, y una primera cubierta que comprende un primer polímero inorgánico;

y una pluralidad de segundas microcápsulas de núcleo-cubierta que comprenden un segundo núcleo, que comprende un retinoide y al menos un material de cambio de fase, y una segunda cubierta que comprende un segundo polímero inorgánico;

en donde dicha composición es una emulsión de aceite en agua que comprende un estearato de polioxilo y un estearato de glicerilo en donde la relación de dicho estearato de polioxilo a dicho estearato de glicerilo está en el intervalo de 0.1:10 a 10:0.1.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho estearato de polioxilo se selecciona del grupo que consiste en estearato de polioxilo-8, estearato de polioxilo-20, estearato de polioxilo-40, y estearato de polioxilo-100.

3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en donde la cantidad de dicho estearato de polioxilo en dicha composición está en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho estearato de glicerilo se selecciona del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo y sus mezclas.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad de dicho estearato de glicerilo en dicha composición está en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha composición comprende además al menos un alcohol graso.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde la cantidad de dicho al menos un alcohol graso en dicha composición está en el intervalo de aproximadamente 0.2% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha composición comprende además un ácido poli(acrílico) homopolimérico o copolimérico.

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde un aceite está presente en la composición en el intervalo de aproximadamente 0.05% en peso/peso a aproximadamente 50% en peso/peso.

10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además al menos un agente antimicrobiano.

11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde al menos un material de cambio de fase se selecciona del grupo que consiste en una parafina natural, una parafina sintética, un alcohol alifático, y un ácido graso.

12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde al menos un material de cambio de fase es un éster de un alcohol alifático o un éster de un ácido graso.

13. La composición de la reivindicación 12, en donde el éster de un ácido graso es cera de abejas natural o sintética.

14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde al menos un material de cambio de fase es cera de carnauba (p.f. 82-86°C), cera de abejas pura (p.f. 61-65°C), cera de abejas blanca pura (p.f. 61-65°C), cera de abejas blanqueada técnica (p.f. 61-65°C), cera Montan blanqueada (p.f. 80-86°C), cera Montan blanqueada, parcialmente saponificada (p.f. 99-105°C), ácido montánico (p.f. 81-87°C), cera hidrocarbonada sintética (p.f. 106-114°C), cera microcristalina (p.f. 89-95°C), cera microcristalina (p.f. 76-82°C), cera dura parcialmente saponificada (p.f. 104-109°C), cera de abejas amarilla (p.f. 61-66°C), cera pulidora (p.f. 78-84°C), cera de ricino (p.f. 83-89°C), Microwax (microcera) (p.f. 89-95°C), Microwax (p.f. 80-86°C), Microwax (p.f. 76-82°C), ozoquerita (p.f. 72-79°C), cera microcristalina, plástica (p.f. 76-82°C), cera microcristalina, blanda (p.f. 74-80°C), mezcla de ceras (p.f. 62-68°C), cera poliolefínica (p.f. 65-75°C), lanolina, goma laca, cera de arrayán (p.f. 45°C), cera candelilla (p.f. 67-79°C), cera Ouricury, cera de salvado de arroz (p.f. 77 - 86°C), vela de soja (cera), parafina (p.f. 47 - 64°C), cera china, o cualquiera de sus combinaciones.

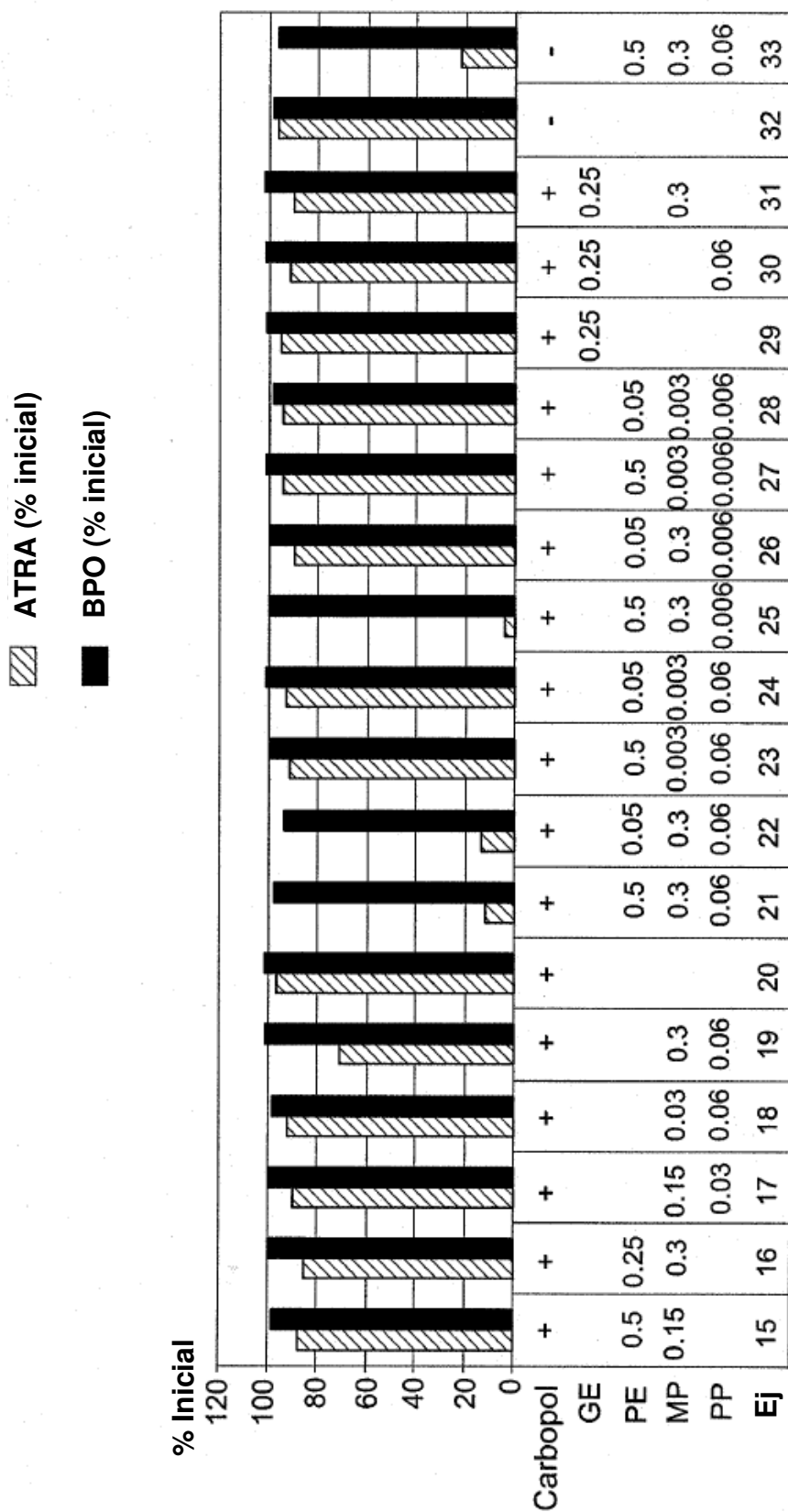


Figura 1

■ Viscosidad (% inicial)

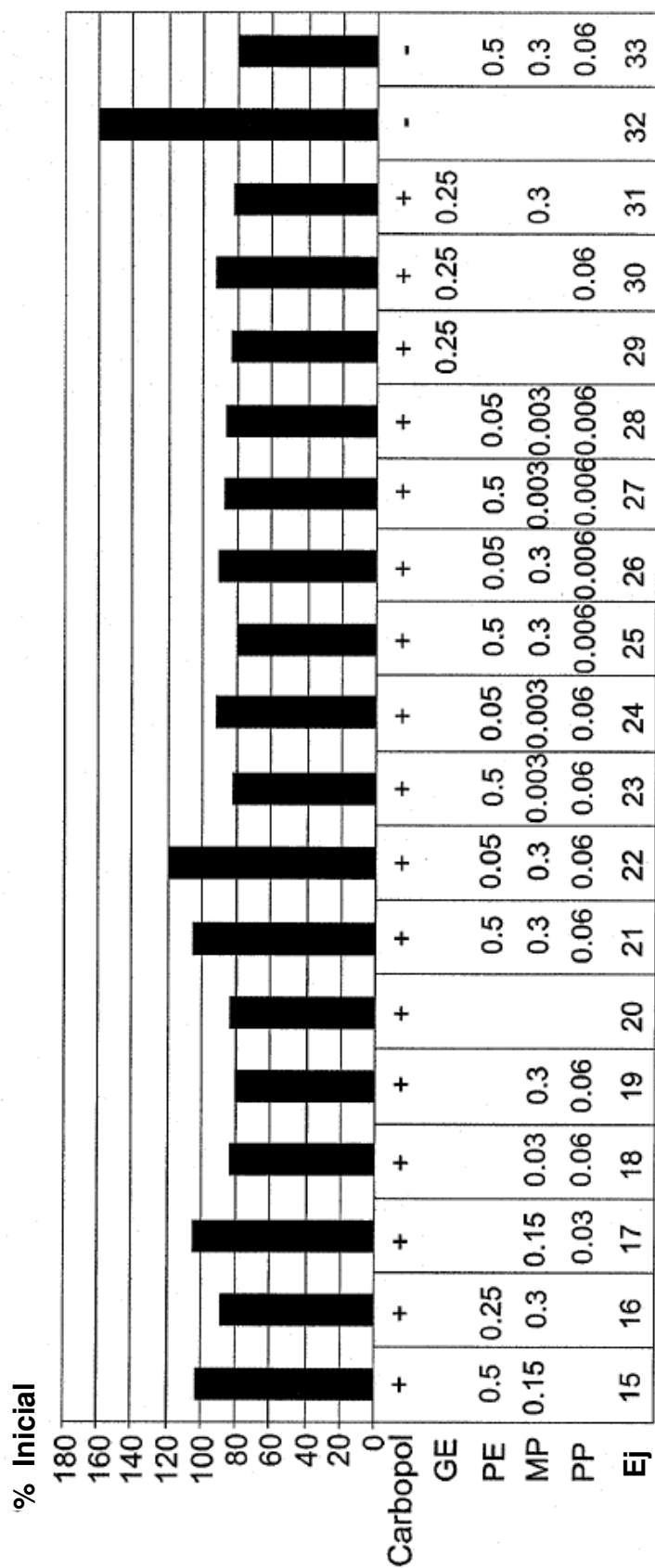


Figura 2

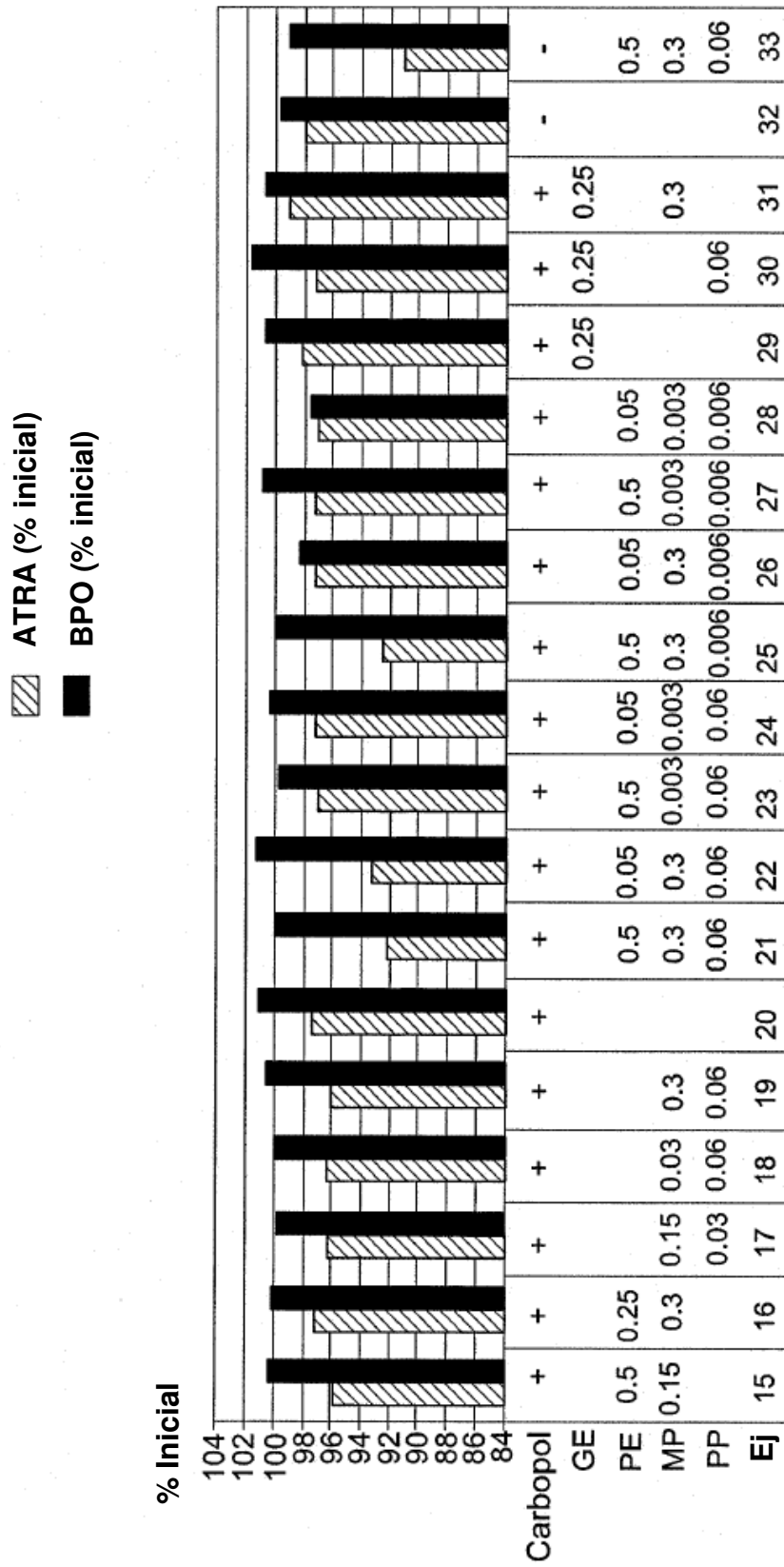


Figura 3

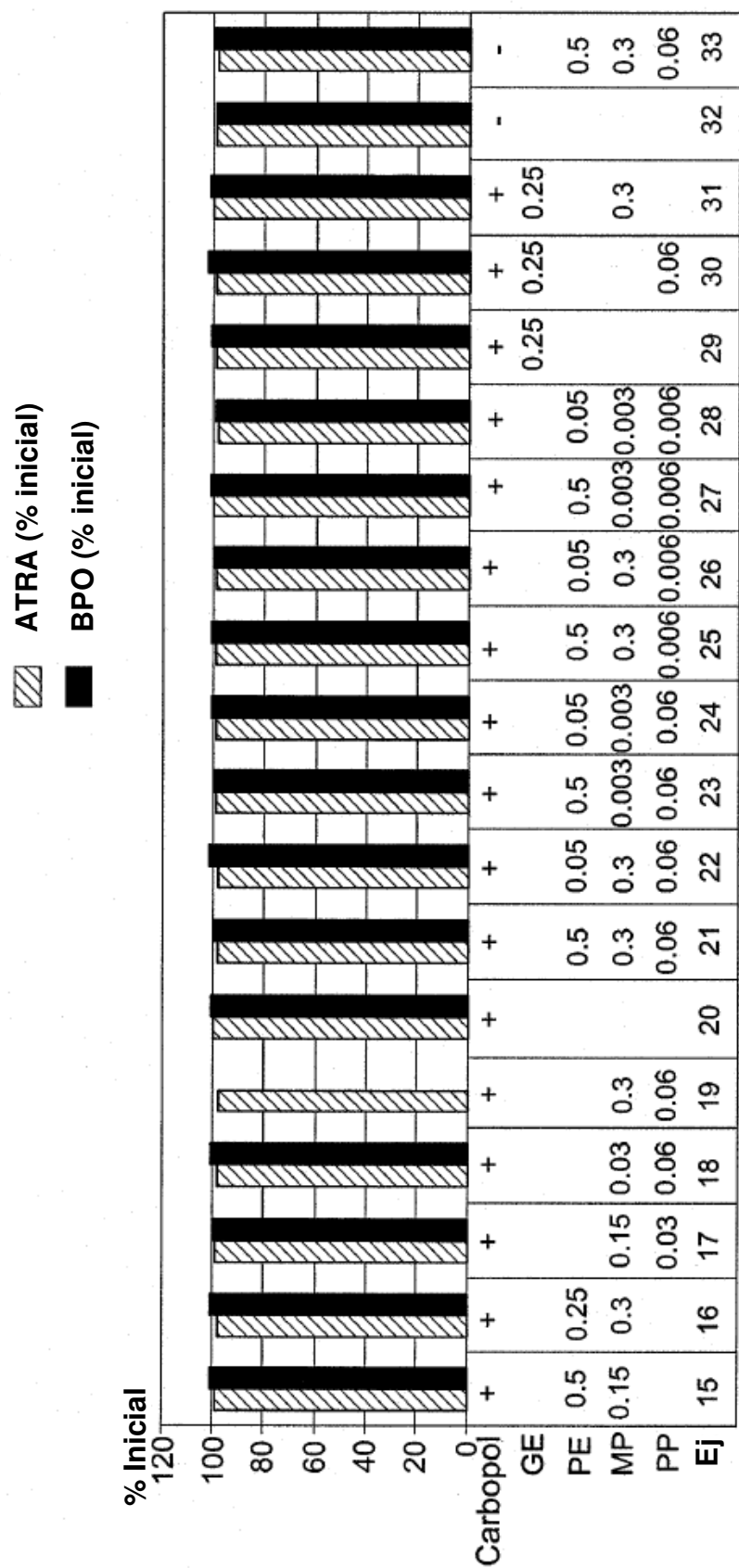


Figura 4

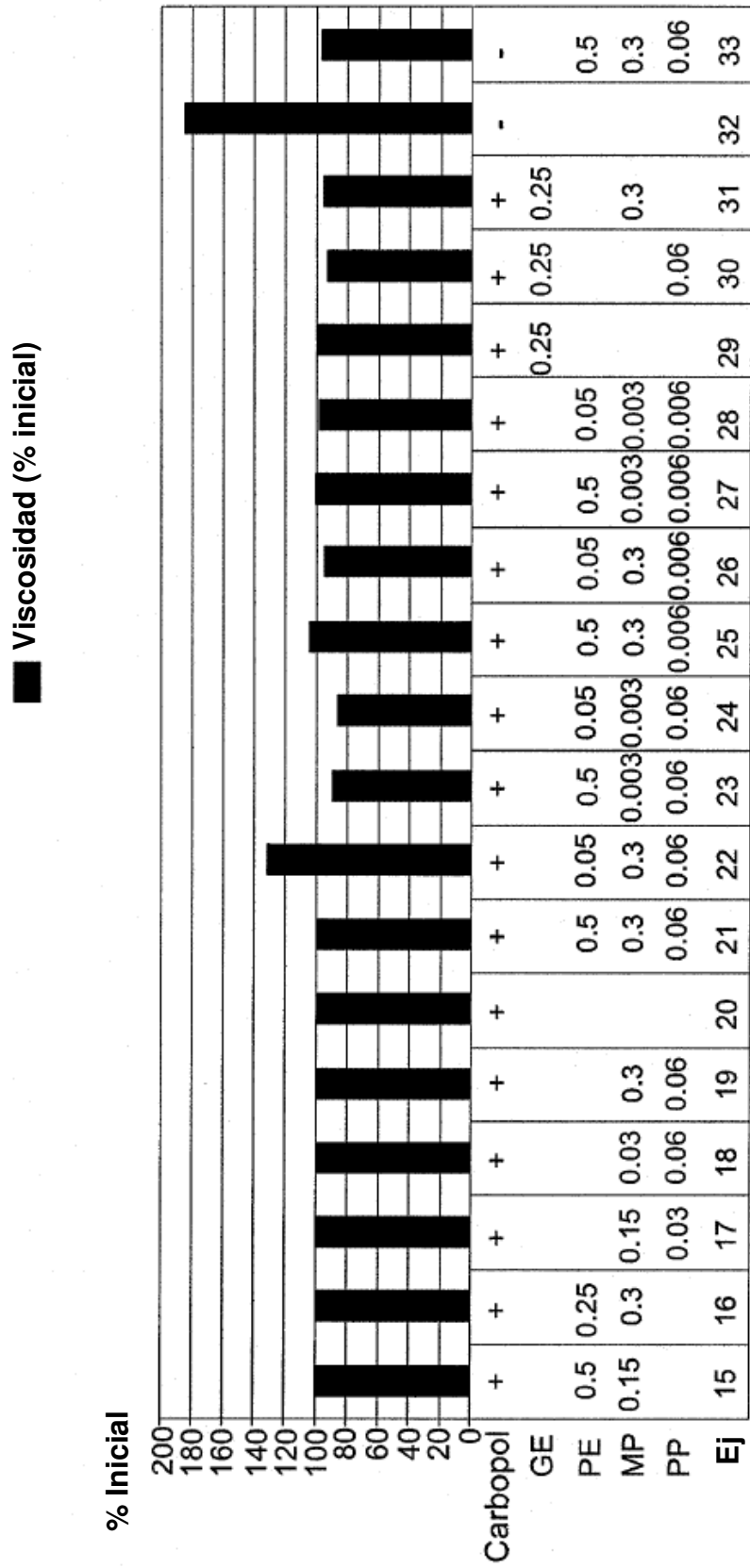


Figura 5