



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 370**

51 Int. Cl.:
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/113 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04707534 .6**
96 Fecha de presentación : **03.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1592452**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

54 Título: **Composición de tipo emulsión inversa que contiene al menos un agente activo sensible a la presencia de agua, y sus usos en cosmética y en dermatología.**

30 Prioridad: **05.02.2003 FR 03 01349**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
Les Templiers 2400 route des Colles
06410 Biot, FR

72 Inventor/es: **Astruc, Fanny;**
Orsoni, Sandrine y
Brzokewicz, Alain

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 314 370 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).

ES 2 314 370 T3

DESCRIPCIÓN

Composición de tipo emulsión inversa que contiene al menos un agente activo sensible a la presencia de agua, y sus usos en cosmética y en dermatología.

5 La invención se refiere a una composición de tipo emulsión inversa novedosa que contiene al menos un agente activo sensible a la presencia de agua, y a sus usos en cosmética y dermatología.

10 La piel humana se compone de dos compartimentos, concretamente, un compartimento profundo, la dermis y un compartimento superficial, la epidermis.

15 La dermis proporciona un soporte sólido a la epidermis. Es también su componente suministrador. Se compone principalmente de fibroblastos y una matriz extracelular compuesta ella misma principalmente de colágeno, elastina y una sustancia llamada sustancia base. Leucocitos, mastocitos o macrófagos tisulares se encuentran también en su interior. Contiene también vasos sanguíneos y fibras nerviosas.

La epidermis está en contacto con el medio externo. Su papel consiste en proteger el cuerpo de la deshidratación y de ataques externos, bien sean químicos, mecánicos, físicos o infecciosos.

20 La epidermis humana natural está compuesta principalmente por tres tipos de células, que son los queratinocitos, que son altamente predominantes, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos de células contribuye mediante sus funciones específicas al papel esencial desempeñado en el cuerpo por la piel.

25 Las células que constituyen la epidermis se delimitan mediante un dominio lipídico. Los lípidos epidérmicos se sintetizan principalmente en la epidermis viva. Se componen principalmente de fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol, ácidos grasos libres, triglicéridos, ésteres de colesterol y alcanos. Durante la diferenciación celular, los fosfolípidos, cuyo papel consiste en producir la estructura fluida de las membranas celulares de las capas vivas de la epidermis, se sustituyen gradualmente por una mezcla compuesta principalmente de ácidos grasos, colesterol y esfingolípidos, los componentes esenciales de la capa cornea de la epidermis (estrato córneo).

30 Los lípidos del cemento intercorneocito de la piel, y en particular las ceramidas, se organizan en bicapas laminares u hojas y participan en la cohesión del estrato córneo para mantener la integridad de la barrera y su papel protector, anti-penetración y anti-irritación, en particular.

35 Numerosos agentes activos presentan la dificultad de ser muy poco solubles en los disolventes farmacéuticos o cosméticos usados normalmente, en particular agua y son sensibles a un medio acuoso. Esta sensibilidad al agua puede conducir a inestabilidad química del agente activo y/o cristalización del agente activo solubilizado inicialmente. Esta sensibilidad al agua, por lo tanto, limita su formulación a composiciones dermatológicas o cosméticas aplicadas por vía tópica u oral.

40 Los fenómenos de la degradación química y/o cristalización del agente activo en presencia de agua tienen como consecuencia una pérdida de eficacia y una incertidumbre en lo referente a la dosis del agente activo usada durante su uso, que se desarrolla contra el objetivo deseado. Además, esta degradación del agente activo y/o su cristalización pueden modificar la estabilidad global de las composiciones y su apariencia.

45 La expresión agente activo sensible a la presencia de agua de acuerdo con la invención se refiere a agentes activos tales como aquellos químicamente y/o físicamente inestables. Por ejemplo, químicamente inestable, se refiere a que el agente activo se deteriora en la composición. Por ejemplo, físicamente inestable, se refiere a que el agente activo se cristaliza o precipita en la composición.

50 La forma galénica usada más habitualmente en la actualidad en dermatología es la emulsión de aceite en agua en la que el agente activo se solubiliza preferiblemente en la fase lipófila. Sin embargo, esta solución es muy poco satisfactoria porque para responder a un objetivo de una concentración de agentes activos que tenga una eficacia terapéutica cuantificable requeriría concentraciones muy altas de aceites disolventes, que conduciría a productos que sin duda no son agradables de usar, debido a su tacto pegajoso, y que son físicamente inestables cuando retienen una concentración de agentes activos limitada.

55 Además, la solubilización del agente activo en la fase interna de la emulsión limita su liberación, constituyendo la fase acuosa externa o hidroglicólica, para el agente activo, una barrera física para su liberación y su difusión hacia las capas de la piel.

Otra posibilidad es solubilizar el agente activo en la fase hidrófila externa de la emulsión, en el límite de su solubilidad en los medios acuoso o hidroglicólico. Sin embargo, esta solución no hace posible resolver los problemas de estabilidad química encontrados, porque la actividad de agua de la emulsión permanece muy alta.

65 La sustitución de toda o parte de la fase acuosa por uno o más glicoles conduciría a formulaciones que no son muy aceptables cosméticamente. De hecho, los especialistas en la técnica saben que por encima del 20% de glicol, la

ES 2 314 370 T3

formulación no es muy aceptable cosméticamente debido a su tacto pegajoso, y a que su estabilidad física no estaría garantizada.

5 La producción de una emulsión inversa (la expresión emulsión inversa se refiere a una emulsión de tipo fase hidrófoba dispersada en fase lipófila) como una alternativa no era evidente para especialistas en la técnica, dadas las dificultades conocidas para formular agentes activos que presentan problemas de inestabilidad química y/o cristalización en agua.

10 La solicitud de patente EP 0 779 071 describe emulsiones triples de agua en aceite en agua que comprenden un agente sensible a la presencia de agua.

15 El uso de agentes solubilizadores hidrófilos tales como propilenglicol no era tampoco natural para las personas especialistas en la técnica, dado que las altas concentraciones necesarias no eran favorables para una buena estabilidad física de la fórmula y para un tacto cosmético aceptable.

La obtención de una buena tolerancia con agentes solubilizadores tales como propilenglicol no era tampoco evidente porque los fenómenos de intolerancia de la piel se habían mostrado en seres humanos, por ejemplo, en seres humanos sanos (Motoyoshi *et al.*, Cosmet. and toiletries, 99, 83-89, 1984).

20 Por lo tanto, existía una necesidad de una composición que haga posible responder a uno o más de los siguientes aspectos: tener una buena estabilidad de la fórmula al frío y al calor, en particular respecto a mantener el tamaño de los glóbulos y la ausencia de separación de fases, tener buena resistencia del agente activo a los fenómenos de oxidación, permitir una buena estabilidad química del agente activo y una buena disponibilidad del mismo para la piel, presentar buena tolerancia de la piel. También es útil poder tener una composición que permita una alta fracción de volumen disperso. Es además útil para la preparación de dichas composiciones aprovechar un modo de preparación ventajoso.

30 Sorprendentemente, el solicitante ha desarrollado ahora una formulación del tipo glicol en aceite que hace posible deshacerse de los diversos problemas relacionados con los aspectos mencionados anteriormente a la vez que hace posible en particular tener una buena estabilidad física de la composición como tal pero también permite una buena estabilidad química y disponibilidad del agente activo que contiene. La composición de acuerdo con la invención tiene también la ventaja de presentar buena tolerancia de la piel y permite una alta fracción de volumen disperso.

35 Por lo tanto, la invención se refiere a una composición que contiene al menos un agente activo sensible a la presencia de agua, caracterizada porque la composición es una emulsión inversa que contiene una fase hidrófila dispersada glicólica o hidroglicólica, una fase lipófila continua y un agente emulsionante que tiene un HLB de entre 2 y 7.

40 El término HLB se refiere al equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB), que corresponde al equilibrio entre el tamaño y la fuerza del grupo hidrófilo y el tamaño y la fuerza del grupo lipófilo del emulsionante.

45 La invención hace posible también obtener buena liberación/penetración del agente activo al nivel de las diversas capas de la piel, que conduciría a una buena disponibilidad del agente activo en la piel, cuando dicho agente activo se usa en forma solubilizada.

La expresión forma solubilizada se refiere a una dispersión en estado molecular en un líquido, sin cristalización visible del agente activo a simple vista o incluso mediante un microscopio óptico de polarización cruzada.

50 La formulación de los agentes activos solubilizados en una fase glicólica o hidroglicólica en una emulsión inversa de acuerdo con la invención lo hace posible así, sorprendentemente, para deshacerse de los problemas de la estabilidad química y cristalización encontrados habitualmente en una formulación con el tipo de agente activo usado de acuerdo con la invención.

55 Por lo tanto, la presente invención consiste en preparar emulsiones inversas, que contienen una fase hidrófila glicólica o hidroglicólica, que son perfectamente estables (tamaño de los glóbulos y viscosidad), incluso a una alta fracción de volumen disperso, que no muestran degradación química y/o cristalización del agente activo.

60 La presente invención se refiere también a la preparación de emulsiones inversas que contienen un agente activo como se define en la reivindicación 1 solubilizado en la fase lipófila de la emulsión, y que presenta buena estabilidad fisicoquímica y sin cristalización del agente activo.

Los agentes activos preferidos de acuerdo con la invención son los derivados de vitamina D.

65 1,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol), y (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol y {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol, que describe y reivindica el solicitante en la solicitud de patente WO 00/26167.

ES 2 314 370 T3

La composición de acuerdo con la invención es preferiblemente adecuada para la aplicación tópica en la piel, las zonas de crecimiento corporal superficiales y/o las membranas mucosas. Generalmente contiene un medio fisiológicamente aceptable y una cantidad suficiente de compuesto activo para obtener el efecto deseado. La proporción en peso del agente activo, relativa al peso total de la composición, puede estar así entre el 0,001% y el 20% (peso/peso), por ejemplo entre el 0,1 y el 20%, en particular entre el 0,2 y el 10%, especialmente entre el 0,2 y el 4%, por ejemplo entre el 0,2 y el 2%.

Los glicoles a considerar en la presente invención pueden definirse como alquilen o polialquilenglicoles. A modo de ejemplo, pueden mencionarse alquilen o polialquilenglicoles (C1 a C6) tales como etilenglicol, polietilenglicol (de 2 a 20 monómeros), propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol y hexilenglicol. Pueden estar oxietilenados o de otra manera (2 a 50 EO). Aquellos preferidos de acuerdo con la invención son hexilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol y polietilenglicol 400 (PEG 400).

Los glicoles que pueden usarse de acuerdo con la invención tendrán ventajosamente, como parámetro de solubilidad, un δp menor de 10, que se refiere a los parámetros de solubilidad 3 Hansen, δd , δp y δh , caracterizan, para un componente dado, las energías correspondientes respectivamente a las interacciones de tipo dispersivo, polar y enlace de hidrógeno existentes entre las moléculas de este componente, caracterizando δp más particularmente las fuerzas de interacción Debye entre dipolos y siendo una función del número de átomos de oxígeno en la fórmula del componente dado (S. paint Technology, 30, 195, 1967, "The three dimensional solubility parameter- Key to paint component affinities").

Como compuestos lipófilos que pueden usarse para constituir la fase grasa continua de las emulsiones de acuerdo con la invención, pueden mencionarse aceites minerales (aceite de parafina), aceites de origen vegetal (aceite de aguacate, aceite de semilla de soja), aceites de origen animal (lanolina), aceites sintéticos (perhidroescualeno), aceites de silicona (ciclometicona, dimeticona) y aceites fluorados (perfluoropolieteros). Es posible además usar alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcoholes Guerbet, en particular octildodecanol conocido por el nombre de Eutanol G, ácidos grasos, ceras, gomas y en particular gomas de silicona.

La fase grasa puede componerse también de mono-, di- o triésteres lineales o ramificados de origen sintético, en particular miristato o palmitato de isopropilo, o triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol 812).

Preferiblemente, compuestos no oxidables se usan para constituir los aceites en la fase lipófila continua, que se eligen preferiblemente entre aquellos de tipo silicona, de aquellos de tipo estérico o de aquellos de tipo mineral.

Los compuestos que entran en la composición de la fase lipófila de la emulsión tendrán como parámetro de solubilidad de Hansen un δp menor de 5, y por ejemplo entre 0 y 2.

Además, para evitar cualquier cristalización del ingrediente activo, el parámetro de solubilidad global para la fase lipófila, $\delta t_i = v\delta + \delta p + 8h$, tendrá un valor menor de 20, por ejemplo de entre 10 y 20, y preferiblemente de entre 12 y 18.

La fracción de volumen de la fase hidrófila dispersada en la emulsión de acuerdo con la invención varía del 10 al 90% respecto al volumen total de la emulsión. Puede ser glicólica o hidroglicólica exclusivamente. La proporción en volumen de glicoles (respecto al volumen total de la fase dispersada) es entre el 10 y el 100%, por ejemplo entre el 30 y el 100%, en particular entre el 60 y el 100%, y preferiblemente entre el 80 y el 100%.

Para una aplicación cosmética, entre el 30 y el 50% de glicoles se usarán preferiblemente (una proporción relativa al volumen total de la fase dispersada).

Es posible también caracterizar una realización preferida de la invención con referencia a la actividad de agua (a_w) de la fase hidrófila en la composición de acuerdo con la invención.

La invención de este modo se refiere también, específicamente, a una composición como se ha definido anteriormente, caracterizada porque la actividad de agua a_w de la fase hidrófila es menor de 0,85.

La actividad de agua a_w de un medio que contiene agua es la proporción de la presión de vapor de agua en el producto " P_{H_2O} producto" y la presión de vapor del agua pura " P_{H_2O} pura" a la misma temperatura. Puede expresarse también como la proporción del número de moléculas de agua " N_{H_2O} " al número total de moléculas " $N_{H_2O} + N_{\text{sustancias disueltas}}$ " que tiene en cuenta las sustancias disueltas " $N_{\text{sustancias disueltas}}$ ".

Viene dado por la siguiente fórmula:

$$a_w = \frac{P_{H_2O \text{ producto}}}{P_{H_2O \text{ pura}}} = \frac{N_{H_2O}}{N_{H_2O} + N_{\text{sustancias disueltas}}}$$

ES 2 314 370 T3

Es posible usar diversos métodos para medir la actividad de agua a_w . El más habitual es el método manométrico por el que la presión de vapor se mide directamente.

5 Convencionalmente, una composición cosmética o dermatológica tiene una actividad de agua de aproximadamente 0,95 a 0,99. Una actividad de agua menor de 0,85 representa una reducción sustancial.

Emulsionantes (o tensioactivos) son sustancias naturales o sintéticas compuestas por una parte hidrófila o polar y una parte lipófila o apolar. Son moléculas anfífilas ya que tienen una polaridad doble. Los emulsionantes se caracterizan por su HLB, si el HLB es alto, la parte hidrófila es predominante, si el HLB es bajo, predomina la parte lipófila.

Entre estos emulsionantes se incluyen preferiblemente emulsionantes poliméricos que se caracterizan por una alta masa molar y una estructura no lineal que permite un mayor anclaje en la interfaz agua/aceite que el obtenido con los emulsionantes de tipo monómero.

15 Los emulsionantes que es posible usar de acuerdo con la invención, solos o en forma de mezcla, son aquellos que hacen posible preparar emulsiones inversas que tienen un HLB menor de 7.

En general, los emulsionantes preferidos son los emulsionantes de silicona, o los de tipo organopolisiloxano, tales como:

-E1) copolios de polialquil meticona (polialquil metilsiloxanos oxialquilenados, opcionalmente reticulados) que contienen:

25 cadenas de alquilo C6 a C20, lineales o ramificadas, saturadas o insaturadas

una unidad polioxietilenada de 1 a 50 EO (óxido de etileno) y/o

30 una unidad polioxipropilenada de 1 a 50 PO (óxido de propileno)

-E2) polialquil dimetil metilsiloxanos oxialquilenados que contienen:

cadenas de alquilo C6 a C20, lineales o ramificadas, saturadas o insaturadas

35 una unidad polioxietilenada de 1 a 50 EO y/o

una unidad polioxipropilenada de 1 a 50 PO.

40 Los organopolisiloxanos de la composición de la invención contienen, en particular, uno o más grupos oxialquilenados y en particular oxietilenados (EO), por ejemplo de 1 a 40 unidades oxialquilenadas, preferiblemente de 1 a 20, incluso mejor de 10 a 20, más preferiblemente de 12 a 20 y mejor todavía de 12 a 18 unidades oxialquilenadas, que pueden formar cadenas polioxialquilenadas y en particular polioxietilenadas. Estos grupos pueden estar colgantes o al final de la cadena. Los átomos de silicona que llevan estos grupos son ventajosamente en número de aproximadamente 1 a 10 o incluso mejor de 1 a 6. La estructura de silicona que forma la cadena principal polimérica del organopolisiloxano que contiene (un) grupo o grupos oxialquilenados es ventajosamente una estructura polidimetilsiloxano (PDMS) de la que algunos de los grupos metilos están opcionalmente sustituidos con grupos alquilo C2 a C30, y preferiblemente C8 a C24, e incluso mejor de C10 a C20 o grupos fenilo en el final de la cadena o colgantes.

50 Ventajosamente, se usarán por lo tanto como emulsionantes de silicona de tipo E1 y E2 tales como copolios de alquil dimeticona tales como Abil EM-90, o la mezcla de copoliol de dimeticona y ciclometicona, comercializada por la compañía Dow Corning con el nombre Adyuvante de Formulación 3225C, copoliol de lauril meticona comercializado con el nombre Emulsionante 10 de Dow Corning, o mezclas basadas en un polímero de silicona tal como copoliol de cetil dimeticona con isostearato de poligliceril-4 y laurato de hexilo comercializado con el nombre Abil WE09 por la compañía Goldschmidt, Abil EM97 de Goldschmidt (copoliol de dimeticona y ciclometicona), Wacker SPG 128 VP de Wacker (ciclometicona y metoxi glicosil octil dimeticona), o como alternativa Silwax WD-IS (isostearato de copoliol de dimeticona).

60 -E3) Siloxanos de mono- o polialquil éster, por ejemplo Silwax S de Lambent (estearato de dimeticonol),

-E4) Ésteres de ácidos carboxílicos alcoxilados tales como ésteres de alquilo polihidroxilados de PEG, por ejemplo Arlcel P 135 de Unigema (dipolihidroxiestearato de PEG-30).

65 Se usarán preferiblemente emulsionantes que tienen un HLB de entre 2 y 7, preferiblemente un emulsionante W/O de silicona que tiene un HLB de entre 2 y 7, preferiblemente un emulsionante W/O de silicona polimérica que tiene un HLB de entre 2 y 7.

ES 2 314 370 T3

La emulsión inversa de la invención puede producirse y estabilizarse, como una variante, con emulsionantes o con las siguientes combinaciones con carácter emulsificante:

- 1) la combinación de un organopolisiloxano elastomérico reticulado oxialquileno y un polímero de poli(ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico) reticulado y al menos parcialmente neutralizado.

La composición de acuerdo con la invención contendrá en particular, expresado como porcentaje en peso, del 0,5 al 8% de emulsionante, por ejemplo del 0,5 al 5%, preferiblemente entre el 3 y el 5%, respecto al peso total de la composición.

Además, ventajosamente, para mejorar la estabilidad de la dispersión, es posible combinar los emulsionantes principales descritos anteriormente con uno o más emulsionantes complementarios que tengan un HLB mayor de 6. La proporción (emulsionante complementario/emulsionante) será ventajosamente menor de 1,5 y preferiblemente menor de 0,75.

A modo de ejemplo, pueden mencionarse:

- alquil o polialquil ésteres de sorbitano polioxietilenados o no polioxietilenados con entre 1 y 5 cadenas de alquilo C10 a C20 ramificadas o no ramificadas, saturadas o insaturadas, y con de 0 a 40 EO (por ejemplo monolaurato de sorbitano 20 EO o monooleato de sorbitano 20 EO (Tween 80 de Uniquema));
- alquil o polialquil éteres o ésteres polioxietilenados con entre 1 y 5 cadenas de alquilo C10 a C20 ramificadas o no ramificadas, saturadas o insaturadas y con de 0 a 40 EO (cetareth-20 (Eumulgin B2 de Cognis), o steareth (Brij 78) 20 EO);
- alquil o polialquil mono- o poliglucósidos etoxilados y esterificados con entre 1 y 5 cadenas de alquilo C6 a C20 ramificadas o no ramificadas, saturadas o insaturadas y de 1 a 10 unidades de glucosa (por ejemplo, sesquisteurato de metil glucosa de PEG 20 (Glucamate SSE-20 de Amerchol));
- alquil o polialquil ésteres o éteres de poliglicerol con entre 1 y 5 cadenas de alquilo C10 a C20 ramificadas o no ramificadas, saturadas o insaturadas y de 1 a 8 unidades de glicerol (por ejemplo isosteurato de poligliceril-4 o estearato de PEG-8 (Myrj 45))

Finalmente, es posible añadir ventajosamente a la fase dispersada del 0 al 10% en peso, respecto al peso total de la formulación, de un disolvente complementario para el agente activo que tenga una temperatura de evaporación menor de 100°C, preferiblemente alcoholes C1 a C4 lineales o ramificados, tales como etanol e isopropanol.

Ventajosamente, se descubrió que la preparación de la emulsión de acuerdo con la invención requería poca energía mecánica o térmica comparada con las preparaciones de otras emulsiones inversas ya conocidas.

De una manera conocida, la composición de la invención puede contener también los adyuvantes usados habitualmente en los campos cosmético y dermatológico, tales como agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, humectantes tales como glicerina y sorbitol, espesantes de fase grasa, conservantes, antioxidantes, electrolitos, disolventes, perfumes, cargas, agentes de identificación, pigmentos, absorbedores de olor, materia colorante y agentes quelantes de metales. Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las usadas convencionalmente en los campos considerados y son, por ejemplo, del 0,01 al 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, dependiendo de su naturaleza, pueden introducirse en la fase lipófila o en la fase hidrófila. Estos adyuvantes, y sus concentraciones, deberían ser tales que no afecten adversamente a las propiedades cosméticas y/o dermatológicas de la composición de acuerdo con la invención.

Como agentes gelificantes hidrófilos, pueden mencionarse en particular polímeros de carboxivinilo (carbómero), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilato/acrilato de alquilo, poliacrilamidas, polisacáridos, gomas naturales y arcillas y, como agentes gelificantes lipófilos, pueden mencionarse arcillas tales como bentonas, sales metálicas de ácidos grasos y sílice hidrófoba.

La composición de acuerdo con la invención tiene un tacto cosméticamente aceptable, buena tolerancia de la piel, buena estabilidad física, es decir, ausencia separación de fases y retención del tamaño de los glóbulos al frío (a 4°C) y al calor (a 45°C) durante un periodo largo, por ejemplo, durante 2 meses, con una viscosidad estable durante este periodo. La composición de acuerdo con la invención también permite conferir buena estabilidad química sobre el agente activo y evitar su cristalización con el tiempo.

En particular, la invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica para aplicación tópica en la piel, las zonas de crecimiento corporal superficiales y/o las membranas mucosas, en forma de una emulsión inversa que contiene una fase hidrófila glicólica o hidroglicólica dispersada y una fase lipófila continua, caracterizada porque contiene, en un medio fisiológicamente aceptable (es decir, compatible con la aplicación tópica en la piel, las zonas de crecimiento corporal superficiales y/o las membranas mucosas), expresado como un porcentaje en peso:

ES 2 314 370 T3

- del 0,0001 al 5% de al menos un agente activo sensible a la presencia de agua y más particularmente de un derivado de vitamina D,
- del 30 al 100% de glicoles,
- del 0,5 al 8% de emulsionante que tiene un HLB de entre 2 y 7,
- del 0% al 5% de emulsionante complementario que tiene un HLB mayor de 6,
- del 0 al 50% de agua, por ejemplo del 0 al 20% de agua.

En una realización particular de la invención, la fase hidrófila dispersada tiene una actividad de agua menor de 0,85.

La invención cubre también el uso de una emulsión inversa novedosa como se ha descrito anteriormente en cosmética y en dermatología.

Debido a la actividad de los compuestos preferidos usados en la composición, la composición de acuerdo con la invención encuentra aplicación en la prevención y/o tratamiento de las siguientes patologías:

- 1) para tratar afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de diferenciación o proliferación de queratinocitos o sebocitos, en particular para tratar acné común, acné comedoniano, acné polimórfico, acné rosácea, acné nodulocístico, acné conglobata, acné senil, acné secundario tal como acné solar, acné medicamentosa o acné ocupacional;
- 2) para tratar trastornos de queratinización, en particular ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmar y plantar, estados de leucoplaquia y tipo leucoplaquia y liquen cutáneo o mucoso (bucal).
- 3) para tratar otras afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico, y en particular todas las formas de psoriasis, bien sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso psoriasis artropática, o atopía cutánea, tal como eccema, o atopía respiratoria o hipertrofia gingival.
- 4) para tratar ciertas afecciones inflamatorias de la piel que no muestran trastorno de queratinización, tales como eccema atópico y alergias de contacto.
- 5) para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, bien sean benignas o malignas, bien sean de origen vírico o de otro tipo, tales como la verruga común, verruga plana y epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral o florida y proliferaciones que pueden inducirse por radiación ultravioleta, en particular en caso de epiteloma baso- y espinocelular;
- 6) para tratar otros trastornos dermatológicos tales como dermatosis bullosa y enfermedades colagenosas;
- 7) para prevenir y tratar las señales del envejecimiento de la piel, bien sean fotoinducidas o cronológicas, o para reducir pigmentaciones actínicas y queratosas, o cualquier patología cutánea asociada con envejecimiento cronológico o actínico;
- 8) para prevenir o tratar trastornos de cicatrización o para prevenir o reparar marcas de estiramiento;
- 9) para combatir trastornos de la función sebácea tales como el acné hiperseborreico o la seborrea común o eccema seborreico;
- 10) para tratar ciertos trastornos oftalmológicos, en particular corneopatías;
- 11) para el tratamiento o prevención de estados cancerosos o precancerosos de cánceres cutáneos o no cutáneos que muestran o son capaces de inducirse para mostrar receptores de vitamina D, tales como, aunque sin limitación, cáncer de mama, leucemia, síndromes mielodisplásicos y linfomas, carcinomas de las células del epitelio malpighiano y cánceres gastrointestinales, melanomas y osteosarcoma;
- 12) para el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como artritis y artritis reumatoide;
- 13) para el tratamiento de cualquier afección de origen vírico a nivel cutáneo o general;
- 14) para la prevención o tratamiento de alopecia de orígenes diversos, en particular alopecia debida a quimioterapia o radiación;
- 15) para el tratamiento de afecciones dermatológicas o generales con un componente inmunológico;

ES 2 314 370 T3

- 16) para el tratamiento de afecciones inmunológicas, tales como enfermedades autoinmunes (tales como, aunque sin limitación, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis múltiple, lupus y afecciones de tipo lupus, asma, glomerulonefritis, etc.), disfunción selectiva del sistema inmunológico (por ejemplo SIDA) y la prevención de rechazo inmunológico, tales como rechazos de implantes (por ejemplo el riñón, el corazón, la médula, el hígado, las isletas pancreáticas o el páncreas entero, la piel, etc.) o la prevención de la enfermedad injerto-contra-huésped;
- 17) para el tratamiento de afecciones endocrinas que pueden tratarse con análogos de vitamina D tales como aquellos que modulan ventajosamente la secreción hormonal, por ejemplo, aumentando la secreción de insulina o suprimiendo selectivamente la secreción de la hormona paratiroidea (por ejemplo, en insuficiencia renal crónica y hiperparatiroidismo secundario);
- 18) para el tratamiento de afecciones caracterizadas por una gestión anormal de calcio intracelular; y
- 19) para el tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina D y otras afecciones vinculadas a la homeostasis mineral en el plasma y los huesos, tales como raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, en particular en el caso de mujeres menopáusicas, osteodistrofia y trastornos de la función paratiroidea.

Los compuestos de acuerdo con la invención encuentran aplicación también en el campo cosmético, en particular en la higiene corporal y capilar y en particular para el tratamiento de pieles con una tendencia a desarrollar acné, para recrecimiento capilar o para ralentizar su pérdida, para combatir la apariencia grasa corporal o capilar, en la protección contra los efectos dañinos del sol o en el tratamiento de pieles secas, para prevenir y/o tratar el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel.

La invención incluye también las preparaciones farmacéuticas y los medicamentos obtenidos de las composiciones de acuerdo con la invención.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a una composición que contiene al menos un agente activo sensible a la presencia de agua, que no es DHEA y/o sus precursores o derivados químicos y/o biológicos, caracterizada porque la composición es una emulsión inversa que contiene una fase hidrófila glicólica o hidroglicólica dispersada, una fase lipófila continua y un emulsionante que tiene un HLB de entre 2 y 7.

La composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste en un retinoide sintético, un derivado de vitamina D y un derivado de minoxidil, y preferiblemente un derivado de vitamina D, (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol y {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol.

La composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque contiene también uno o más agentes activos seleccionados de isoflavonoides, inhibidores de metaloproteinas, carotenoides, compuestos anti-glucación, inhibidores de NO-sintasa, vitaminas, agentes descamantes, compuestos que aumentan la síntesis de glucosaminoglucanos, compuestos anti-irritantes, compuestos que reducen la irritación de origen neurogénico, compuestos relajantes musculares y agentes despigmentadores.

La composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque contiene entre el 0,001 y el 20% en peso del agente activo sensible a la presencia de agua, respecto al peso total de la composición, y más particularmente la composición contiene entre el 0,01 y el 4% en peso de derivados de vitamina D, respecto al peso total de la composición.

La composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque el emulsionante es una silicona emulsionante, seleccionada entre copoliol de lauril meticona, copoliol de cetil meticona, una mezcla de copoliol de dimeticona y ciclometicona o una mezcla de copoliol de cetil meticona con isostearato de poligliceril-4 y laurato de hexilo.

La composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque contiene también un emulsionante complementario que tiene un HLB mayor de 6, que es preferiblemente cetareth-20.

En las composiciones de acuerdo con la invención, la proporción en volumen de glicol, respecto al volumen total de la fase dispersada, está entre el 10 y el 100%, eligiéndose el glicol preferiblemente entre propilenglicol, hexilenglicol, dipropilenglicol y PEG 400.

La composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque la actividad de agua de la fase hidrófoba dispersada es menor de 0,85.

La invención se refiere también a una composición cosmética o dermatológica para aplicación tópica en la piel, las zonas de crecimiento corporal superficiales y/o las membranas mucosas, en la forma de una emulsión inversa que contiene una fase hidrófila dispersada glicólica o hidroglicólica y una fase lipófila continua, caracterizada porque contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, expresado como un porcentaje en peso:

ES 2 314 370 T3

- del 0,001 al 5% de un agente activo sensible a la presencia de agua, distinto de DHEA y/o sus precursores o derivados químicos y/o biológicos,
- del 30 al 100% de glicoles,
- del 0,5 al 8% de un emulsionante que tiene un HLB de entre 2 y 7,
- del 0% al 5% de un emulsionante complementario que tiene un HLB mayor de 6,
- del 0 al 50% de agua, por ejemplo del 0 al 20% de agua.

La invención se refiere al uso de la composición de acuerdo con la invención para la prevención o tratamiento:

- de afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de diferenciación o proliferación de queratinocitos o sebocitos;
- de trastornos de queratinización;
- de afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización con un componente inflamatorio y/o inmuoalérgico;
- de afecciones inflamatorias de la piel que no muestran un trastorno de queratinización.
- de proliferación dérmica o epidérmica;
- de trastornos dermatológicos tales como dermatosis bullosa y enfermedades colagenosas;
- de las señales del envejecimiento de la piel, bien sean fotoinducidas o cronológicas, o para reducir pigmentaciones actínicas y queratosas, o cualquier patología cutánea asociada con envejecimiento cronológico o actínico;
- de trastornos de cicatrización y marcas de estiramiento;
- de trastornos de la función sebácea tales como acné hiperseborreico o seborrea común o eccema seborreico;
- de afecciones dermatológicas con un componente inmunológico.

Más particularmente, la invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para la prevención o tratamiento del acné común, acné comedoniano, acné polimórfico, acné rosácea, acné nodulocístico, acné conglobata, acné senil, acné secundario tal como acné solar, acné medicamentoso o acné ocupacional, ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmar y plantar, estados de leucoplaquia y tipo-leucoplaquia y liquen cutáneo o mucoso (bucal), diversas formas de psoriasis, bien sea cutánea, mucosa o ungueal, psoriasis artropática, o atopía cutánea, tal como eccema, o atopía respiratoria o hipertrofia gingival.

La invención se refiere también a las composiciones como un medicamento para el tratamiento o prevención de las patologías citadas anteriormente.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 314 370 T3

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5 Solubilidad del derivado de vitamina D en excipientes diversos

En la siguiente tabla están los resultados de solubilidad para (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol, un análogo de vitamina D, en excipientes diversos:

10

Solución	Concentración en % (w/w)
Propilenglicol	6,7
Etanol Rectapur	23,3
Transcutol	27,0
Eutanol G	0,5
Migliol 812	0,4
Tegosoft TN	0,3
Crodamol IPP	0,2
PEG 400	17,8
pH 4	< 0,05
pH 7	< 0,05
Silicona DC 200	< 0,05
Primol 352	< 0,05
Marcol 172	< 0,05
Glicerina	< 0,05
Cetiol SN	< 0,01

15

20

25

30

35

40

Estas solubilidades máximas de (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol, un análogo de vitamina D, se midieron después de agitar durante 12 h con una barra agitadora magnética, a temperatura ambiente, con un exceso de ingrediente activo en el excipiente a analizar. La suspensión se filtra después (1,2 μ m) y después el filtrado se ensaya por HPLC.

45

Ejemplos 2 a 10

Métodos de preparación

50

En los ejemplos siguientes (Ejemplos 2 a 10), las proporciones de los diversos componentes se expresan como porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa. Los compuestos activos usados son los siguientes:

Compuesto 1: (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol;

55

Compuesto 2: {5-[6,2'-dietil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)bifenil-3-iloimetil]-2-hidroximetilfenil} metanol;

Compuesto 3: {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloimetil]-2-hidroximetilfenil} metanol.

60

Las composiciones de los Ejemplos 2 y 3 se preparan de la siguiente manera:

Fase grasa A

65

- Pesar los componentes de la fase grasa (A): Mirasil CM5, Primol 352, Cetiol SN, Eumulgin B2, DC Emulsionante 10, hidroxitolueno butilado.

- Calentar a 55°C, con agitación usando un dispositivo defloculante a 220 rpm.

ES 2 314 370 T3

Fase B

- Calentar el PEG 400 a 55°C.

5 - Pesar e introducir el compuesto activo en el PEG 400, con agitación usando una barra agitadora magnética (velocidad 5).

Pre-emulsión:

10

- Introducir lentamente la fase activa (B) en la fase grasa (A), con agitación a 1000 rpm, y 55°C.

Refrigeración:

15

Mantener la agitación (800-100 rpm) hasta alcanzar la temperatura ambiente (TA).

Fase C:

20

Solubilizar el $MgSO_4$ en agua y con agitación usando una barra agitadora magnética.

Adición de fase D:

25

A TA, añadir fase D- Etanol Rectapur - a fase C.

Emulsión

30

Introducir lentamente la fase acuosa (C+D) en la pre-emulsión, con agitación a 1500 rpm.

Las composiciones de Ejemplos 4 a 9 se preparan de la siguiente manera:

35

Preparación de la Fase A:

Los constituyentes hidrófobos se mezclan y calientan a 50°C.

40

Preparación de la Fase B1:

El compuesto activo se solubiliza en propilenglicol.

45

Preparación de la Fase B2:

El electrolito ($MgSO_4$ O NaCl) se disuelve en agua.

50

Añadir las Fases B2 y B3 a la Fase B1 y calentar a 50°C.

La Fase B se incorpora a la Fase A, con agitación mecánica suave.

55

El Ejemplo 10 se prepara de la siguiente manera:

Preparación de la Fase A:

Los constituyentes hidrófobos se mezclan y calientan a 50°C.

60

Preparación de la Fase B:

El compuesto 2 se solubiliza en propilenglicol a 55°C.

65

La Fase B se incorpora a la Fase A, con agitación mecánica suave a 50°C.

ES 2 314 370 T3

Preparación de la fase C:

El electrolito se disuelve en agua. A continuación, se incorpora etanol.

5 Esta fase se introduce a la emulsión a temperatura ambiente, con agitación suave.

Ejemplo 2

10 *Composición*

Fase A

15	Mirasil CM 5	6,00%
	Primol 352	3,00%
	Cetiol SN	7,00%
20	Eumulgin B2	1,00%
	DC Emulsionante 10	3,00%
25	Hidroxitolueno butilado	0,10%

Fase B

30	PEG 400	58,40%
	Compuesto 3	0,30%

35 Fase C

	Agua purificada	14,00%
40	Sulfato de magnesio.7H₂O	1,00%

Fase D

45	Etanol Rectapur	5,00%
----	------------------------	--------------

50 Ejemplo 3

Composición

Fase A

55	Mirasil CM 5	6,00%
	Primol 352	3,00%
60	Cetiol SN	7,00%
	Eumulgin B2	1,00%
	DC Emulsionante 10	3,00%
65	Hidroxitolueno butilado	0,10%

ES 2 314 370 T3

Fase B

5	Propilenglicol	58,40%
	Compuesto 3	0,30%

Fase C

10	Agua purificada	14,00%
	Sulfato de magnesio.7H₂O	1,00%

15

Fase D

20	Etanol Rectapur	5,00%
----	------------------------	--------------

Ejemplo 4

25

Composición

Fase A

30

	Emulsionante 10 (copoliol de lauril meticona)	5,00%
	Ciclometicona	15,00%
35	Aceite de parafina ligero	15,00%
	Alcohol cetosteárico	3,00%

40

Fase B1

45

	Propilenglicol	19,00%
	Dipropilenglicol	32,00%
45	Glicerina	10,00%
	Compuesto 3	1,00%

50

Ejemplo 5

Composición

55

Fase A

	Emulsionante 10 (copoliol de lauril meticona)	3,00%
60	Ciclometicona	10,00%
	Aceite de parafina	10,00%
	Ceteareth-20	1,00%

65

ES 2 314 370 T3

Fase B1

5	Propilenglicol	75,00%
	Compuesto 3	1,00%

Ejemplo 6

10

Composición

Fase A

15

	Emulsionante 10 (copoliol de lauril meticona)	3,00%
	Ciclometicona	10,00%
20	Isononanoato de cetearilo	7,00%
	Aceite de parafina	3,00%
	Cetareth-20	1,00%

25

Fase B1

30	Propilenglicol	58,00%
	Compuesto 2	2,00%

Fase B2

35

	Agua	10,00%
40	MgSO₄	1,00%

Fase B3

45	Etanol	5,00%
----	---------------	--------------

Ejemplo 7

50

Composición

Fase A

55

	Emulsionante 10 (copoliol de lauril meticona)	3,00%
	Ciclometicona	15,00%
60	Benzoato de alquilo C12-C15	15,00%

Fase B1

65	Propilenglicol	56,00%
	Compuesto 1	1,00%

ES 2 314 370 T3

Fase B2

5 **Agua** **10,00%**

Ejemplo 8

10 *Composición*

Fase A

15 **Copoliol de dimeticona y ciclometicona** **3,00%**
 Ciclometicona **10,00%**
 Isononanoato de cetearilo **7,00%**
20 **Aceite de parafina** **3,00%**
 Ceteareth-20 **1,00%**
 Estearato de cinc **1,00%**

25

Fase B1

30 **Propilenglicol** **48,00%**
 Compuesto 3 **1,00%**

35 Fase B2

Agua **20,00%**
40 **NaCl** **1,00%**

Fase B3

45 **Etanol Rectapur** **5,00%**

Ejemplo 9

50

Composición

Fase A

55 **Copoliol de alquil meticona** **3,00%**
 Ciclometicona **10,00%**
60 **Isononanoato de cetearilo** **7,00%**
 Aceite de parafina **3,00%**
 Ceteareth-20 **1,00%**

65

ES 2 314 370 T3

Fase B1

5	Propilenglicol	49,30%
	Compuesto 3	1,00%

Fase B2

10	Agua	20,00%
	MgSO₄	0,70%

15

Fase B3

20	Etanol	5,00%
----	---------------	--------------

Ejemplo 10

25 *Composición*

Fase A

30	Copoliol de alquil meticona	3,00%
	Ciclometicona	6,00%
	Isononanoato de cetearilo	7,00%
35	Aceite de parafina	3,00%
	Ceteareth-20	1,00%
40	BHT	0,10%

Fase B

45	Propilenglicol	58,40%
	Compuesto 2	1,50%

Fase C

	Agua	14,00%
55	Electrolitos	1,00%
	Etanol	5,00%

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que contiene al menos un agente activo sensible a la presencia de agua, que no es DHEA y/o sus
precursores o derivados químicos y/o biológicos, **caracterizada** porque la composición es una emulsión inversa que
contiene una fase hidrófila glicólica o hidroglicólica dispersada, una fase lipófila continua y un emulsionante que tiene
un HLB de entre 2 y 7, solubilizándose dicho agente activo en dicha fase hidrófila dispersada glicólica o hidroglicólica,
y siendo dicho agente activo un derivado de vitamina D seleccionado entre calcitriol, (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroxil-
10 metilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol y {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-
2-hidroximetil-fenil}metanol.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el emulsionante es un emulsionante de
silicona
- 15 3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque el emulsionante se selecciona entre
copoliol de lauril meticona, copoliol de cetil dimeticona, una mezcla de copoliol de dimeticona y ciclometicona o una
mezcla de copoliol de cetil dimeticona con isostearato de poligliceril-4 y laurato de hexilo.
4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque contiene un emulsionante
20 complementario que tiene un HLB mayor de 6.
5. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el emulsionante complementario es
cetareth-20.
- 25 6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la proporción en volumen
de glicol, respecto al volumen total de la fase dispersada, está entre el 10 y el 100%.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la fase dispersada com-
prende al menos un glicol seleccionado entre propilenglicol, hexilenglicol, dipropilenglicol y PEG 400.
- 30 8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque la actividad de agua de la
fase hidrófila dispersada es menor de 0,85.
9. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque la fracción de volumen de la fase
35 hidrófila dispersada varía del 10 al 90% respecto al volumen total de la emulsión.
10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque contiene entre el 0,001
y el 20% en peso del agente activo sensible a la presencia de agua, respecto al peso total de la composición.
- 40 11. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque contiene entre el 0,01
y el 4% en peso de derivados de vitamina D, respecto al peso total de la composición.
12. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación
de un medicamento destinado para la prevención o tratamiento:
- 45 - de afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de diferenciación o proliferación de queratinocitos
o sebocitos;
- de trastornos de queratinización;
- 50 - de afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización con un componente inflamatorio
y/o inmuoalérgico;
- de afecciones inflamatorias de la piel que no muestran un trastorno de queratinización;
- 55 - de proliferación dérmica o epidérmica;
- de trastornos dermatológicos tales como dermatosis bullosa y enfermedades colagenosas;
- 60 - de las señales del envejecimiento de la piel, bien sean fotoinducidas o cronológicas, o para reducir pigmen-
taciones actínicas y queratosas, o cualquier patología cutánea asociada con envejecimiento cronológico o
actínico;
- de trastornos de cicatrización y marcas de estiramiento;
- 65 - de trastornos de función sebácea tales como acné hiperseborreico o seborrea común o eccema seborreico;
- de afecciones dermatológicas con un componente inmunológico.

ES 2 314 370 T3

13. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque las afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de diferenciación o proliferación de queratinocitos o sebocitos se refieren a acné común, acné comedoniano, acné polimórfico, acné rosácea, acné nodulocístico, acné conglobata, acné senil, acné secundario tal como acné solar, acné medicamentosa o acné ocupacional.
- 5
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque los trastornos de queratinización se refieren a ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmar y plantar, estados de leucoplaquia y tipo-leucoplaquia y liquen cutáneo o mucoso (bucal).
- 10
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque las afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunológico se refieren a todas las formas de psoriasis, bien sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso psoriasis artropática, o atopía cutánea, tal como eccema, o atopía respiratoria o hipertrofia gingival.
- 15
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque las proliferaciones dérmicas o epidérmicas pueden ser benignas o malignas, de origen no vírico o de origen vírico, tales como verruga común, verruga plana y epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral o florida y proliferaciones que pueden inducirse por radiación ultravioleta, en particular en el caso de epiteloma baso- y espinocelular.
- 20
17. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, como un medicamento.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65