



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0617045-5 B1



(22) Data do Depósito: 15/09/2006

(45) Data de Concessão: 04/02/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO E USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/192; A61K 47/30; A61K 9/00; A61K 9/10; A61K 8/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 12/10/2005 US 60/725,279; 16/09/2005 FR 0509493.

(73) Titular(es): GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT.

(72) Inventor(es): EVE FERRARA; CLAIRE MALLARD.

(86) Pedido PCT: PCT IB2006003852 de 15/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/031883 de 22/03/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/03/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO E USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO A presente invenção refere-se a uma composição para aplicação tópica que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um derivado do ácido naftóico e pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados. A presente invenção se caracteriza pelo fato do referido derivado do ácido naftóico estar em uma forma dispersada na referida composição. A presente invenção tem aplicação em particular no campo da farmácia ou da cosmética humanas.

“COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO E USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a composições para aplicação tópica, de processos para preparar essas composições e de seus usos como produtos cosméticos ou farmacêuticos, composições essas que se destinam em particular ao tratamento da acne.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A acne é uma patologia multifatorial que ataca a pele rica em glândulas sebáceas (rosto, região dos ombros, braços e áreas intertriginosas). Ela é a forma mais comum de dermatose. Os cinco fatores patogênicos relacionados a seguir desempenham um papel determinante na formação da acne:

1. pré-disposição genética;
2. superprodução de sebo (seborréia);
3. andrógenos;
4. distúrbios da queratinização folicular (comedogênese); e
5. colonização bacteriana e fatores inflamatórios.

[003] Existem formas severas de acne, e o fator comum a todas elas é o ataque aos folículos pilossebáceos. Pode-se citar em particular a acne conglobata, a acne quelóide da nuca, a acne medicamentosa, a acne recorrente miliar, a acne necrótica, a acne neonatal, a acne pré-menstrual, a acne ocupacional, a acne rosácea, a acne senil, a acne solar e a acne simples.

[004] A acne simples, também conhecida como acne polimórfica juvenil, é a mais comum. Ela compreende quatro estágios, mas a passagem por todos esses estágios não é obrigatória.

- o estágio 1 corresponde à acne comedoniana caracterizada por um grande número de comedões abertos e/ou fechados e de microcistos;

- o estágio 2, ou acne papulopustular, é de severidade ligeira a moderada. Ela se caracteriza pela presença de comedões, microcistos, e também pápulas vermelhas e pústulas. Ela afeta principalmente o rosto e deixa algumas cicatrizes;

- o estágio 3, ou acne papulocomedônica é mais sério e atinge as costas, o peito e os ombros. É acompanhado de um grande número de cicatrizes.

- o estágio 4, ou acne nodulocística, é acompanhado de muitas cicatrizes. Apresenta nódulos e também pústulas escarlates, volumosas e dolorosas.

[005] As diversas formas de acne descritas acima podem ser tratadas com agentes ativos tais como agentes anti-seborréicos e agentes anti-infecciosos, por peróxido de benzoíla (em particular o produto Eclaran® vendido pela Pierre Fabre), com retinóides (em particular o produto Retacnyl® vendido pela Galderma) ou a isotretinoína (o produto Roaccutane® por Laboratoires Roche), ou com derivados do ácido naftóico. Os derivados do ácido naftóico são, em particular o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil] -2-naftóico, que é comumente conhecido como adapaleno (o produto Differine® vendido pela Galderma), que estão amplamente descritos e são bastante conhecidos como princípios ativos que são tão eficazes quanto a tretinoína para o tratamento da acne. O adapaleno possui também a vantagem de causar menos problemas colaterais, tais como fenômenos de irritação, secura da pele ou intolerância da pele, do que os outros agentes ativos descritos acima, e isso faz dele um produto particularmente vantajoso.

[006] Existe, evidentemente, uma procura por composições para aumentar a penetração tópica de certos agentes ativos pela inclusão, nas composições, de compostos do tipo polímero poliuretano ou seus derivados (patente EP 0 299 758). O produto Avita®, vendido pela Bertek

Pharmaceuticals Inc., constitui um exemplo desses dessas composições. Ele contém em particular 0,025% em peso, em relação ao peso total da composição, de tretinoína dissolvida em composições de tipo creme ou gel e que contém polímeros poliuretano (poliolprepolímeros do tipo-2 vendidos pela Bertek Pharmaceuticals Inc.) para limitar a descamação, a irritação e a secura da pele.

[007] O pedido de patente US2002/01555180 descreve uma composição que compreende como princípio ativo um extrato de bagas de Palmetto de serra (SPBE), e na qual o adapaleno é usado como agente para melhorar a penetração do princípio ativo SPBE nos folículos e nas glândulas sebáceas.

[008] Acontece que a Depositante demonstrou, de modo surpreendente, que certos polímeros poliuretano, que são conhecidos pelo fato de aumentar a penetração tópica unicamente de certos agentes ativos dissolvidos (ausência de cristais desses agentes ativos quando observados ao microscópio), podem também promover a penetração tópica de compostos insolúveis, dispersados ou suspensos em composições farmacêuticas, especialmente tais como os derivados do ácido naftóico.

[009] Entretanto, não há nada na arte anterior que sugira que o efeito antiirritante dos polímeros poliuretano podia ser obtido com um agente ativo na forma dispersada e indissolúvel.

[010] Considerando o que foi dito anteriormente, um problema que a presente invenção se propõe a resolver é o de preparar composições estáveis menos irritantes que as da arte anterior, e que compreendam pelo menos um derivado de ácido naftóico na forma dispersada e pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados, e também um processo para preparar a referida composição; e a referida composição precisa promover uma penetração tópica do princípio ativo na forma dispersada.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[011] Assim, a presente invenção tem como primeiro objeto uma composição para aplicação tópica, que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um derivado de ácido naftóico e pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados, sendo que o referido derivado de ácido naftóico está na forma dispersada na referida composição, composição essa que não compreende qualquer extrato de bagas de Palmetto de serra.

[012] De acordo com a presente invenção, o termo "agente ativo na forma dispersada" indica um princípio ativo na forma de partículas sólidas, suspenso em um determinado veículo. Essas partículas possuem, em particular, um tamanho superior a 10 µm.

[013] A presente invenção tem como segundo objeto um processo para preparar uma composição para aplicação tópica, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de misturar um veículo fisiologicamente aceitável que compreende pelo menos um derivado de ácido naftóico com pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados, sendo que o referido derivado de ácido naftóico está em uma forma dispersada na referida composição. O termo "veículo fisiologicamente aceitável" indica um veículo que é compatível com a pele, as membranas mucosas e os fâneros.

[014] Finalmente, um terceiro objeto da presente invenção é o uso de uma composição tal como descrita acima para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção das afecções dermatológicas associadas com distúrbios da queratinização que está em relação com a diferenciação e a proliferação celular, em particular para tratar a acne comedoniana, a acne simples, a acne papulocomedônica, a acne nodulocística, a acne polimórfica, a acne rosácea, a acne conglobata, a acne senil, e as acnes secundárias tais como a acne solar, a acne medicamentosa

ou a acne ocupacional.

[015] Quando uma composição compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um derivado de ácido naftóico e pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados, e o referido derivado de ácido naftóico está na forma dispersada na referida composição, ela mostra boa estabilidade, eficácia anticomedolítica elevado e também boa tolerância.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

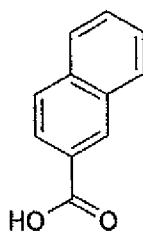
[016] A presente invenção será entendida mais claramente com a leitura da descrição não-limitativa a seguir, que foi escrita em relação aos desenhos anexos, na qual:

- As Figuras 1 a 4 mostram os resultados de um estudo destinado a comparar o poder irritante de um gel de referência que contém 0,1% de adapaleno com o de três formulações contendo adapaleno a 0,1% na forma de gel que compreendem um polímero poliuretano em várias concentrações, e também seus placebos, na pele da orelha de camundongos BALB/c após aplicações tópicas repetidas durante 6 dias;

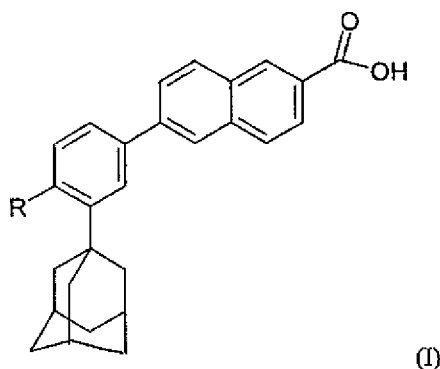
- As Figuras 5 a 8 mostram os resultados de um estudo destinado a avaliar a atividade comedolítica de um gel de referência contendo adapaleno a 0,1% e de duas formulações contendo adapaleno a 0,1% na forma de gel com um polímero poliuretano em várias concentrações, e também seus placebos, na espinha dorsal de camundongos RHINO FVB/N RJ-hr^{rh} (Rhino) após aplicações tópicas repetidas durante 18 dias.

[017] A composição de acordo com a presente invenção compreende pelo menos um derivado de ácido naftóico e pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados.

[018] O ácido naftóico é um composto de fórmula:



[019] O termo "derivado de ácido naftóico" designa os compostos de fórmula (I):



na qual R representa um átomo de hidrogênio, um radical hidroxila, um radical alquila ramificado ou não ramificado que contém de 1 a 4 átomos de carbono, um radical alcóxi que contém de 1 a 10 átomos de carbono ou um radical cicloalifático substituído ou não substituído.

[020] O termo "radical alquila linear ou ramificado que contém de 1 a 4 átomos de carbono" designa de preferência os radicais metila, etila, propila e butila.

[021] O termo "radical alcóxi que contém de 1 a 10 átomos de carbono" designa de preferência metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hexilóxi e decilóxi.

[022] O termo "radical cicloalifático" designa de preferência os radicais monocíclicos ou policíclicos tais como o radical 1-metil-ciclo-hexila ou o radical 1-adamantila.

[023] Entre os derivados do ácido naftóico que podem ser incluídos nas composições de acordo com a presente invenção, o ácido 6- [3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico (adapaleno), o ácido 6-[3- (1-adamantil) -

4- hidroxifenil] -2- naftóico, o ácido 6- [3-(1-adamantil)-4- deciloxifenil] -2- naftóico e o ácido 6-[3-(1- adamantil)-4-hexiloxifenil] -2- naftóico serão vantajosamente escolhidos.

[024] Os derivados supracionados do ácido naftóico estão geralmente em forma dispersada na composição de acordo com a presente invenção. O derivado insolúvel do ácido naftóico está, portanto, distribuído uniformement na composição de acordo com a presente invenção.

[025] Nas composições de acordo com a presente invenção, os derivados do ácido naftóico são usados em concentrações inferiores ou iguais 10% em peso em relação ao peso total da composição, e de preferência entre 0,001% e 10% em peso em relação ao peso total da composição, preferencialmente entre 0,01% e 5%, mais preferencialmente entre 0,05% e 2% e mais preferencialmente ainda de 0,1% a 0,3% em peso em relação ao peso total da composição. Ao longo do presente texto, salvo especificação diferente, deve-se entender que quando são dados intervalos de concentrações, o limite superior e o limite inferior estão incluídos nesse intervalo.

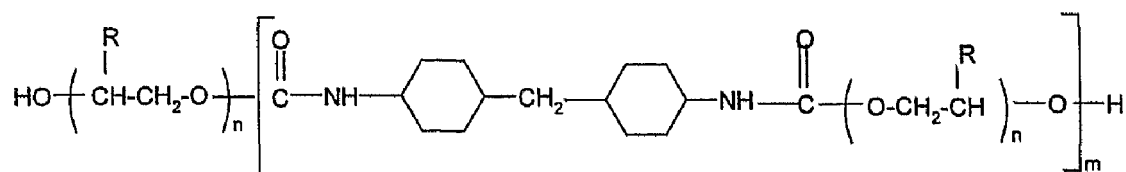
[026] Vantajosamente, o derivado de ácido naftóico usado nas composições de acordo com a presente invenção é o adapaleno. A concentração de adapaleno usada na composição de acordo com a presente invenção é então situada entre 0,01% e 0,5%, e preferencialmente igual a 0,03%, mais preferencialmente entre 0,1% e 0,3% e em particular a uma concentração de 0,1% e a uma concentração de 0,3%.

[027] De preferência, o(s) derivado(s) do ácido naftóico(s) é(são) o único princípio ativo presente na composição de acordo com a presente invenção. Preferencialmente, o adapaleno é o único princípio ativo da composição.

[028] A composição de acordo com a presente invenção também compreende compostos do tipo polímero poliuretano ou seus derivados. O

termo "polímero poliuretano" designa polialquileno glicóis tais como descritos na patente EP 0 299 758, e vendidos pela Bertek Pharmaceuticals Inc. Os polímeros poliuretano de acordo com a presente invenção possuem propriedades únicas que conferem propriedades vantajosas para aplicações no campo cosmético e farmacêutico. Especificamente, os polímeros poliuretano influenciam de modo significativo o depósito de certos agentes sobre e na pele, em virtude de seu peso molecular elevado. Além disso, os polímeros poliuretano permanecem preferencialmente nas camadas superiores da pele.

[029] Entre os polímeros poliuretano que podem ser incluídos nas composições de acordo com a presente invenção, pode-se citar os polímeros poliuretano de fórmula geral:



na qual:

R é CH₃ ou H; n é um inteiro escolhido entre o polímero poliuretano que possui uma massa molecular pelo menos igual a 1000, e n situa-se vantajosamente entre 5 e 55; e m é um número entre 1 e 6 inclusivamente.

[030] Como exemplos não limitativos de polímeros poliuretano que podem ser incluídos nas composições de acordo com a presente invenção, pode-se citar o poliolprepolímero-2 (PP-2) e o poliolprepolímero-14 (PP-14) (denominado poli [oxi (metil-1,2-etanodiil)], α-hidro-ω-hidróxi-, o polímero com 1, 1' -metilenobis [4-isocianatociclo- hexano]), e o poliolprepolímero-15 (PP-15) (denominado poli (oxi-1, 2-etanodiil), α-hidro-ω-hidróxi-, o polímero com 1,1' -metilenobis [4-isocianatociclohexano]), considerados sozinhos ou como mistura. Esses três polímeros são vendidos pela Bertek Pharmaceuticals Inc., e correspondem à fórmula geral acima com m variando entre 1 e 4 e para os

quais, respectivamente, $n = 12$ for PP-2, $n = 51$ for PP-14 e $n = 8$ for PP-15. Entre os polímeros poliuretano que podem ser incluídos nas composições de acordo com a presente invenção, o polioldipolímero-2 (PP-2) será vantajosamente escolhido.

[031] Nas composições de acordo com a presente invenção, os compostos do tipo polímero poliuretano ou seus derivados são usados em concentrações inferiores ou iguais 20% e de preferência entre 0,5% e 20% em peso, mais preferencialmente entre 1% e 10% em peso e em particular 1%, 3%, 7% ou 10% em peso em relação ao peso total da composição, e preferencialmente em uma concentração inferior ou igual a 7%. Essas concentrações baixas de polímero poliuretano permitem vantajosamente reduzir a toxidez e a irritação geral da composição de acordo com a presente invenção.

[032] A presença dos polímeros poliuretano na composição de acordo com a presente invenção, que são depositados no extrato córneo permite a formação de um reservatório na parte superior da pele. Esse reservatório permite que os derivados do ácido naftóico sejam liberados gradualmente nas camadas profundas da epiderme. Além disso, observou-se, de modo surpreendente, que os polímeros poliuretano contidos nas composições de acordo com a presente invenção possuem propriedades antiirritantes e umectantes que podem ser particularmente vantajosas no caso das formulações de adapaleno. A razão disso é que os derivados do ácido naftóico podem ser irritantes e possuir uma ação desidratante sobre a pele. É, portanto vantajoso reduzir a irritação provocada a fim de permitir o aumento das doses.

[033] As composições da presente invenção podem ter qualquer forma galênica normalmente utilizada para aplicação tópica, especialmente na forma dispersões quosas, aquosas-alcoólicas ou oleosas, dispersões do tipo

loção, géis aquosos, anidros ou lipófilos, emulsões de consistência líquida ou semilíquida do tipo leite, obtidas por dispersão da fase graxa na fase oleosa (O/A) ou vice-versa (A/O), ou suspensões ou emulsões de consistência macia, semilíquida ou sólida tipo creme, creme-gel ou pomada, ou ainda microemulsões, micropartícula ou dispersões vesiculares do tipo iônico e/ou não-iônico.

[034] De preferência, as composições de acordo com a presente invenção estão na forma de loções, creme-géis, géis ou cremes.

[035] O técnico no assunto tomará todos os cuidados ao escolher os excipientes que constituem as composições de acordo com a presente invenção em função da forma galênica desejada e de modo tal que as propriedades vantajosas da composição sejam respeitadas.

[036] A composição de acordo com a presente invenção pode especialmente compreender um ou mais dos seguintes ingredientes:

- a) um ou mais gelificantes ou agentes de suspensão;
- b) um ou mais agentes quelantes;
- c) um ou mais agentes molhantes;
- d) um ou mais agentes conservantes.

[037] Como exemplos não limitativos de agentes gelificantes ou de agentes de suspensão que podem estar presentes nas composições de acordo com a presente invenção, pode-se citar os carbômeros vendidos com o nome genérico de Carbopol®, os carbômeros “insensíveis aos eletrólitos” vendidos com o nome de Ultrez 10® ou Carbopol ETD® pela BF Goodrich, os polissacarídeos, entre os quais se podem citar, sem que esses exemplos sejam limitativos, a goma xantana tal como o Keltrol T® vendido pela Kelco, a goma de guar, as quitosanas, a celulose e seus derivados tais como a hidroxietil-celulose, em particular o produto vendido com o nome Natrosol HHX 250® pela Aqualon, e o copolímero de acrilamida e de sódio acrilamino-2-

metilpropanossulfato tal como uma dispersão a 40% em iso-hexadecano e polissorbato 80 vendido com o nome Simulgel 600® pela Seppic.

[038] Entre os agentes gelificantes preferidos, podem-se citar os carbômeros vendidos em particular com os nomes Carbopol 974P NF e Carbopol 980 NF.

[039] Entre os agentes quelantes, pode-se citar a título de exemplos não limitativos o ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), o ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA), o ácido etilenodiamino-bis (ácido O-hidroxifenilacético) (EDBHA), o ácido hidróxi-2-etilenodiaminotriacético (HEDTA), o ácido etildiaminobis (O-hidróxi-p-metilafenil) acético (EDBHMA) e o ácido etilenodiamino-bis (5-carbóxi-2- hidroxir3nil) acético (EDBCHA).

[040] Como agente quelante preferido, pode-se citar o ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) especialmente o que é vendido com o nome Titriplex III®.

[041] Entre os agentes molhantes, cujo papel é reduzir a tensão superficial e a permitir um maior espalhamento do líquido, compostos tais como o propileno glicol, o dipropileno glicol, propileno glicol dipelargonato, o lauroglicol e etoxidiglicol, sozinhos ou em mistura, são preferencialmente utilizados, sem que essa lista seja limitativa.

[042] Como agente molhante preferido pode-se citar o propileno glicol.

[043] Entre os agentes conservantes, pode-se citar como exemplos não limitativos, o ácido benzóico e seus derivados com álcool benzílico, o cloreto de benzalcônio, o benzoato de sódio, o bronopol, a clorexidina, o clorocresol e seus derivados, o álcool etílico, o álcool fenetílico, o fenoxietanol, o sorbato de potássio, a diazoliniluréia, os parabenos, tais como o propil parabeno ou o metilparabeno, considerados sozinhos ou como misturas.

[044] Como agentes conservantes preferidos, pode-se citar os

parabenos e o fenoxietanol ou o cloreto de benzalcônio, sozinho ou como mistura.

[045] A composição de acordo com a presente invenção pode conter um ou mais emulsificantes.

[046] Os emulsificantes tensoativos são compostos anfífilos que contêm uma porção hidrófoba com afinidade com o óleo e uma porção hidrófila com afinidade pela água, criando assim uma afinidade entre as duas fases. Os emulsificantes iônicos ou não iônicos estabilizam, portanto as emulsões óleo/água sendo adsorvidos na interface e formando camadas de cristal líquido lamelar.

[047] O poder emulsificante dos tensoativos não-iônicos está estreitamente ligado com a polaridade da molécula. Essa polaridade é definida pelo HLB (balanço hidrófilo/lipófilo).

[048] Um HLB elevado indica que a fração hidrófila é predominante, e inversamente um HLB baixo indica que a porção lipófila é predominante. Por exemplo, valores de HLB superiores a 10 correspondem a tensoativo hidrófilos.

[049] Os tensoativos podem ser classificados, de acordo com sua estrutura, sob os termos genéricos (aniônico, catiônico ou anfótero) ou “não-iônicos”. Os tensoativos não-iônicos são tensoativos que não se dissociam em íons na água e que são, portanto insensíveis às variações de pH.

[050] Os tensoativos não-iônicos são particularmente apropriados para preparação emulsões do tipo óleo-em-água, que são o objeto da presente invenção. Assim, o sistema emulsificante do qual é formado a emulsão da presente invenção compreende pelo menos um tensoativo não-iônico, com uma fração hidrófila predominante, isto é, com um valor de HLB elevado, superior a aproximadamente 10.

[051] Entre os exemplos de tensoativos não-iônicos com um

valor de HLB elevado, podem-se citar os ésteres de sorbitano tais como o POE (20) monooleato de sorbitano, vendido com o nome "Tween 80" (HLB=15); POE (20) sorbitano monoestearato vendido com o nome "Tween 60" (HLB=14,9); os ésteres de álcoois graxos tais como o POE (21) estearil éter (HLB=15,5) ou cetarete 20 vendido com o nome "Eumulgin B2" pela Cognis (HLB=15,5); os copolímeros em bloco polioxietileno-polioxipropileno tais como Synperonic PE/L44.

[052] De preferência, os referidos tensoativos não-iônicos com HLB elevado possuem um HLB entre 10 e 18.

[053] Como exemplos de tensoativos não-iônicos com HLB baixo, podem-se citar os ésteres de sorbitano, tais como o monoestearato de sorbitano (vendido com o nome Span 60 pela Unichema), os ésteres de glicerol (vendidos com o nome Cutina GMSVPH pela Cognis) tais como monoestearato de glicerila (Cutina GMS da Cognis), Speziol C18 Pharma, olipal isoesteárico (da Gattefossé) e ésteres de sucrose com HLB baixo, por exemplo, o diestearato de sucrose.

[054] De preferência, os referidos tensoativos não iônicos, que apresentam um HLB baixo, apresentam um HLB inferior a 10.

[055] Os tensoativos não iônicos podem ser utilizados sozinhos ou em mistura de dois ou mais desses tensoativos para formar o sistema emulsionante que compõe a emulsão da presente invenção.

[056] De preferência, utiliza-se, como sistema emulsionante um ou mais pares "tensoativo não iônico de HLB elevado" / "tensoativo não iônico de HLB baixo"; pode se tratar em particular de um sistema emulsionante não iônico que compreende pelo menos um tensoativo não iônico que apresenta um HLB superior a aproximadamente 10 e pelo menos um tensoativo não iônico que apresenta um HLB inferior a aproximadamente 10.

[057] A razão de cada um dos dois tensoativos que foram o par

supramencionado é usualmente determinada pelo cálculo do HLB requerido a fase graxa utilizada.

[058] Como emulsificantes preferidos, pode-se citar os emulsificantes hidrófilos tais como o Tween 80, o gliceril estearato & o estearato PEG-100 vendido com o nome Arlacel 165FL® pela Uniqema; o estearato PEG 6 e o estearato PEG 32 vendido com o nome Tefose 1500 pela Gattefossé, os emulsificantes lipófilos tais como Glucate SS (metil glucose sesquiestearato) e o Glucamate SSE 20 (PEG 20 metil glucose sesquiestearato) vendido pela Amerchol, o polioxietileno (21) estearil éster vendido com o nome Brij721® pela Uniqema, Eumulgin B2PH, e o polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquila com C10-30 vendido com o nome Pemulen TRI pela Noveon.

[059] composição de acordo com a presente invenção pode também compreender uma fase graxa. Essa fase graxa pode compreender, por exemplo, óleos vegetais, óleos minerais, óleos animais, óleos sintéticos ou óleos de silicone, e suas misturas.

[060] Como exemplos de óleos minerais, podem-se citar as parafinas líquidas de várias viscosidades tais como Primol 352®, Marcol 82® e Marcol 152® vendidos pela Esso.

[061] Como exemplos de óleos vegetais, podem-se citar o óleo de amêndoas doces, o óleo de soja, o óleo de gergelim e o óleo de girassol.

[062] Como exemplos de óleos animais, podem-se citar a lanolina, o esqualeno, o óleo de peixe, o óleo de visom com, a título de derivado, o esqualeno vendido com o nome Cosbiol® pela Laserson.

[063] Como exemplos de óleos sintéticos, pode-se citar o isononanoato de cetearila, por exemplo, o produto vendido com o nome Cetiol SN® pela Cognis France, o adipato diisopropila, por exemplo, o produto vendido com o nome Ceraphyl 230® pela ISF, o palmitato de isopropila, por

exemplo, o produto vendido com o nome Crodamol IPP® pela Croda, o adipate de isopropila, por exemplo, o produto vendido com o nome Crodamol DA pela Croda e triglicerídeo caprílico/cáprico tais como Miglyol 812® vendido pela Hüls/Lambert Riviere.

[064] Como exemplos de óleos de silicone, pode-se citar o produto vendido com o nome Dow Corning 200 Fluid®, a ciclometicona, por exemplo, o produto vendido com o nome Dow Corning 244 Fluid® pela Dow Corning ou o produto vendido com o nome Mirasil CM5® pela SACI- CFPA.

[065] Pode-se também utilizar substâncias graxas sólidas, tais como as ceras naturais ou sintéticas. Nesse caso, o técnico no assunto adaptará a temperatura de aquecimento da presente invenção com uma função da presença ou da ausência desses sólidos.

[066] Para a composição de acordo com a presente invenção, as parafinas líquidas e mais particularmente Marcol 152® e Miglyol 812® são preferidas.

[067] As composições de acordo com a presente invenção podem também compreender qualquer aditivo usado no campo cosmético ou farmacêutico, tais como tensoativos, neutralizantes, filtros solares, antioxidantes, cargas, eletrólitos, colorantes, ácidos ou bases comuns minerais ou orgânicos, perfumes, óleos essenciais, agentes ativos cosméticos umectantes, vitaminas, esfingolipídios, compostos autobronzeadores tais como DHA, calmantes e agentes protetores da pele tais como a alantoína, e agentes pró-penetrantes, ou sua mistura. Em particular, a composição de acordo com a presente invenção não compreende nenhum um dos seguintes agentes: ácido glicólico, ácido salicílico, retinol, tretinoína, retinaldeído, ácido azelaico e tazaroteno. Evidentemente, o técnico no assunto tomará todos os cuidados ao escolher esse ou esses composto(s) adicional(ais), para que as propriedades vantajosas da composição de acordo com a presente invenção não sejam, ou

não sejam substancialmente, afetadas.

[068] Esses aditivos podem estar presentes na composição em uma proporção de 0,001% a 20% em peso em relação ao peso total da composição.

[069] Em um modo de realização particular da presente invenção, a composição está na forma de uma emulsão óleo-em-água do tipo loção, creme ou creme-gel e compreende:

- de 0,1% a 0,3% de um derivado de ácido naftóico;
- de 1% a 10% de um ou mais polímero poliuretano ou seus derivados;
- de 0,1% a 3% de agentes gelificantes ou de agentes de suspensão;
- de 0,01% a 1,5% de agentes quelantes;
- de 0,1% a 10% de um agente molhante;
- de 0,1% a 20% de um emoliente;
- de 0,1% a 30% de fase graxa;
- de 0,01% a 3% de agentes conservantes;
- de 0 a 10% de emulsificantes.

[070] Em outro particular de realização, a composição está na forma de gel e compreende:

- de 0,1% a 0,3% de um derivado de ácido naftóico;
- de 1% a 10% de um ou mais polímero poliuretano ou seus derivados;
- de 0,1% a 3% de agentes gelificantes;
- de 0,01% a 1,5% de agentes quelantes;
- de 1% a 10% de um agente molhante;
- de 0,01% a 3% de agentes conservantes.

[071] Em outro modo de particular de realização da presente

invenção, a composição está na forma de loção e compreende em água:

- de 0,1% a 0,3% de um derivado de ácido naftóico;
- 3% de um ou mais polímero poliuretano ou seus derivados, preferencialmente o poliálcool-prepolímero de tipo 2;
- 0,2% de agentes gelificantes ou de agentes de suspensão;
- 0,1% de agentes quelantes;
- de 2% a 6% e preferencialmente 4% de um agente molhante;
- de 0,1% a 20% de um emoliente;
- 7% de fase graxa;
- de 1% a 1,5% de agentes conservantes;
- de 4% a 6% de emulsificantes.

[072] A presente invenção tem também por objeto a composição tal como descrita acima, como medicamento.

[073] Outro objeto da presente invenção é um processo para preparação da composição tal como descrita acima. Esse processo se caracteriza pelo fato de compreender a etapa de misturar em um veículo fisiologicamente aceitável compreendendo pelo menos um derivado de ácido naftóico com pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados, e o referido derivado de ácido naftóico está na forma dispersada na referida composição.

[074] Os outros eventuais excipientes e aditivos serão introduzidos em função da natureza química dos compostos e da forma galênica escolhida.

[075] A preparação de uma composição de acordo com a presente invenção é realizada em 2 ou 4 etapas de acordo com a forma galênica escolhida, e as 2 etapas adicionais são realizadas unicamente para a preparação de formas de tipos de emulsão tais como cremes, loções ou cremes-géis.

[076] A reintrodução do poliolprepolímero em uma ou outra das etapas depende da natureza lipófila ou hidrófila do poliolprepolímero. Assim, o poliolprepolímero do tipo PP-2 de natureza lipófila é introduzido na fase graxa para as emulsões e depois da etapa de neutralização para os géis. O poliolprepolímero do tipo PP-15, que é hidrófilo, é introduzido na fase aquosa ativa após a dispersão do(s) agente(s) gelificantes.

[077] A preparação da composição de acordo com a presente invenção é assim realizada de acordo com o seguinte processo:

a) o derivado de ácido naftóico é misturado com pelo menos um agente molhante, pelo menos um agente quelante, pelo menos um agente gelificante, eventualmente com emulsificantes e emolientes hidrófilos, em água, até que o referido derivado de ácido naftóico esteja totalmente dispersado, a fim de obter a fase ativa aquosa;

b) eventualmente, para produzir uma emulsão, pelo menos emulsificantes lipófilos, óleos e/ou substâncias graxas sólidas são misturados com os agentes conservantes, a fim de obter a fase graxa;

c) eventualmente, a referida fase graxa obtida em b) é introduzida na fase ativa aquosa obtida em a) a fim de obter uma emulsão;

d) se for preciso, um agente neutralizante R é introduzido na emulsão obtida em c) ou na fase aquosa obtida em a) a fim de obter o pH desejado, e a quantidade remanescente de água é adicionada; e o composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados são introduzidos na fase ativa aquosa obtida em a) ou na fase graxa obtida na etapa b) ou durante a etapa d) com função de sua natureza lipófila ou hidrófila.

[078] Mais especificamente, o processo para preparar a composição de acordo com a presente invenção compreende as seguintes etapas.

ETAPA A: PREPARAÇÃO DE UMA FASE ATIVA AQUOSA

[079] Água purificada, o princípio ativo (adapaleno),

eventualmente os emulsificantes hidrófilos (tais como Arlacel 165FL ou Tween 80) no caso da preparação de uma emulsão óleo-em- água, os emolientes (tais como o glicerol ou o propileno glicol), os agentes molhantes (tais como Synperonic PE/L62 ou Synperonic PE/L44), o agente quelante (tais como EDTA), o agente gelificante (s) (tais como Carbopol, Pemulen TRI, Xantural, Methocel ou Simulgel 600) são introduzidos com agitação usando-se um desfloculador em um béquer que vai servir como recipiente para o produto acabado. A mistura é então agitada sem aquecimento até a dispersão total. Quando a mistura estiver homogênea, a fase aquosa é levada a 60°C em um banho-maria e o agente conservante (tal como (tais como metilparabeno) é introduzido.

ETAPA B (OPCIONAL): PREPARAÇÃO DE UMA FASE GRAXA

[080] Os emulsificantes lipófilos (tais como Glucate SS, Glucamate SSE 20 ou Brij 721, Tefose 1500, Eumulgin B2 PH), os compostos oleosos (tais como olepal isoesteárico, Cetiol SN, Crodamol DA, Speziol C18, Miglyol 812 ou Cosbiol) e os agentes conservantes (tais como fenoxietanol e propil parabeno) são introduzidos com agitação usando-se um desfloculador em um béquer adicional A mistura é levada a 60°C em um banho-maria e, após homogeneização, o silicone volátil, se presente, é introduzido na composição.

ETAPA C (OPCIONAL): EMULSIFICAÇÃO

[081] A fase graxa é introduzida lentamente na fase aquosa a uma temperatura de 60°C e com agitação usando-se um desfloculador, a fim de realizar a emulsificação. O aquecimento é mantido durante 5 minutos e a placa quente é então removida para permitir que o produto resfrie lentamente. A agitação é ajustada em função da viscosidade.

[082] As etapas 2 e 3 são opcionais e são realizadas unicamente para a preparação de formas de tipos de emulsão como cremes, loções ou creme-géis.

ETAPA D: NEUTRALIZAÇÃO

[083] O neutralizante de agente gelificante (tais como a trietanolamina ou uma solução de hidróxido de sódio a 10%) é introduzida, se necessário, a 4°C, até um pH de $5,5 \pm 0,5$. O produto possui então uma consistência mais espessa. No fim da fabricação, o pH é verificado novamente. O produto é homogeneizado uma última vez a fim de assegurar uma boa dispersão do princípio ativo adapaleno (dispersão livre dos agregados observada ao microscópio) e o produto é embalado a seguir.

[084] O composto do tipo polímero poliuretano é de preferência um poliolprepolímero que é introduzido etapa a) (para as formulações em gel ou em emulsão que compreendem um polímero hidrófilo), ou durante a etapa d) (para as formulações em emulsão que compreendem um polímero lipófilo), ou durante a etapa d) (para as formulações em gel que compreendem um polímero lipófilo) em função de sua natureza lipófila ou hidrófila.

[085] A presente invenção trata do uso de uma nova composição tal como descrita acima em cosmética ou em dermatologia.

[086] Em particular, a presente invenção trata do uso de uma composição tal como descrita acima para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção das queixas dermatológicas associadas com um distúrbio da queratinização que têm influência na diferenciação e na proliferação celular, em particular para o tratamento da acne simples, da acne comedioniana, da acne papulopustular, da acne papulocomedônica, da acne nodulocística, da acne conglobata, da acne quelóide na nuca, da acne miliar recorrente, da acne necrótica, da acne neonatal, da acne ocupacional, da acne rosácea, da acne sinil, da acne solar e da acne medicamentosa.

[087] Mais particularmente, a presente invenção trata do uso de uma composição tal como descrita acima para a preparação de uma

composição farmacêutica para prevenir ou tratar a acne simples.

[088] As referidas composições de acordo com a presente invenção são de preferência administradas topicamente.

[089] Além disso, a presente invenção trata também do uso cosmético de uma composição de acordo com a presente invenção para o tratamento da pele propensa à acne, para combater a aparência oleosa da pele ou do cabelo, na proteção contra os aspectos danosos da luz solar ou no tratamento da pele fisiologicamente oleosa, ou para prevenir e/ou combater o envelhecimento fotoinduzido ou cronológico.

[090] A presente invenção será ilustrada por meio dos exemplos apresentados a seguir.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

FABRICAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO DO TIPO GEL QUE CONTÉM ADAPALENO E UM POLÍMERO POLIURETANO

[091] A fabricação é realizada em 4 etapas.

ETAPA 1, PREPARAÇÃO DA FASE AQUOSA

[092] Água purificada, EDTA e metilparabeno são introduzidos em um béquer. O béquer é então colocado em um banho-maria (ou em placa quente) a fim de levar a solução a 80°C + 5°C, permitindo a dissolução do parabeno. A seguir, o béquer é agitado em um misturador Rayneri dotado de uma pá desfloculadora até dispersão total. O Carbopol 980 NF é então adicionado em cascata e a mistura é então agitada até dispersão total.

ETAPA 2, PREPARAÇÃO DA FASE ATIVA

[093] O Propileno glicol e o Synperonic PE/L62 são introduzidos em um béquer adicional. O adapaleno é então introduzido e o béquer é agitado com um Misturador Ultra-Turrax (pá: 540 rpm; misturador-turbo 20 500 rpm). Quando o adapaleno estiver totalmente dispersado (a observação ao

microscópio revela uma dispersão uniforme isenta de agregadas), a fase é então adicionada ao resto da formulação.

ETAPA 3

NEUTRALIZAÇÃO

[094] Uma quantidade suficiente de uma solução de hidróxido de sódio a 10% (m/m) é adicionada à fase da fórmula a fim de levar a formulação a pH 5,5 ± 0,5.

ETAPA 4

[095] O polímero poliuretano (poliolprepolímero-2) é introduzido.

[096] A mistura é preparada até o volume desejado com uma quantidade suficiente de água.

EXEMPLO 2

FORMULAÇÃO DO TIPO GEL QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E

POLIOLPREPOLÍMERO-2

[097] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1.

Constituintes	Teor (% m/m)
Água purificada	80,00
Na2 EDTA	0,10
Metil parabeno	0,10
Carbopol 980 NF	1,00
Propileno glicol	4,00
Synperonic PE/L62	0,20
Adapaleno	0,10
Poliolprepolímero-2	1,00
Solução de hidróxido de sódio a 10%	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 3**FORMULAÇÃO DO TIPO GEL QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[098] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1.

Constituintes	Teor (% m/m)
Água purificada	80,00
Na ₂ EDTA	0,10
Metil parabeno	0,10
Carbopol 980 NF	1,00
Propileno glicol	4,00
Synperonic PE/L62	0,20
Adapaleno	0,10
Poliolprepolímero-2	1,00
10% Solução de hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 4**FORMULAÇÃO DO TIPO GEL QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[099] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1.

Constituintes	Teor (% m/m)
Água purificada	80,00
Na ₂ EDTA	0,10
Metil parabeno	0,10
Carbopol 980 NF	1,00
Propileno glicol	4,00
Synperonic PE/L62	0,20
Adapaleno	0,10
Poliolprepolímero-2	1,00

Constituintes	Teor (% m/m)
10% Solução de hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 5**ESTABILIDADE QUÍMICA DA FORMULAÇÃO DE ACORDO COM O****EXEMPLO 2**

T zero	T 1 mês	T 2 meses	T 3 meses	T 6 meses
0,9999 mg/g	1,008 mg/g	0,9913 mg/g	0,9852 mg/g	1,000 mg/g
± 0,3%	± 0,3%	± 0,5%	± 0,6%	± 0%
(100,0%)	(100,8%)	(99,1%)	(98,5%)	(100,0%)

[0100] A estabilidade química da formulação em gel descrita no Exemplo 2 é medida por HPLC durante 6 meses à temperatura ambiente (TA). Os resultados mostram que essa composição é quimicamente estável por 6 meses à temperatura ambiente.

EXEMPLO 6**ESTABILIDADE QUÍMICA DA FORMULAÇÃO DE ACORDO COM O****EXEMPLO 3**

T zero	T 1 mês	T 2 meses	T 3 meses	T 6 meses
1,0052 mg/g	1,008 mg/g	0,9972 mg/g	0,9863 mg/g	0,9872 mg/g
± 0,3%	± 0,7%	± 0 2%	± 0,1%	± 0,6%
(100,5%)	(100,8%)	(99,7%)	(98,6%)	(98,7%)

[0101] A estabilidade química da formulação em gel descrita no Exemplo 3 é medida por HPLC durante 6 meses à temperatura ambiente (TA). Os resultados acima mostram que essa composição é quimicamente estável por 6 meses à temperatura ambiente, e a pH constante.

[0102] Além disso, o pH das composições foi medido e apresenta boa estabilidade.

EXEMPLO 7**PROCESSO GERAL PARA A FABRICAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO DE UMA EMULSÃO
ÓLEO-EM-ÁGUA DO TIPO CREME-GEL, CREME OU LOÇÃO DE ACORDO COM A
PRESENTE INVENÇÃO**

[0103] A fabricação é realizada em 4 etapas.

ETAPA 1, PREPARAÇÃO DE UMA FASE ATIVA AQUOSA

[0104] Água purificada, o princípio ativo (adapaleno), os emulsificantes hidrófilos tais como Arlacel 165FL e Tween 80, os emolientes tais como glicerol e propileno glicol, os agentes molhantes tais como Synperonic PE/L44, o agente quelante tais como EDTA e.o(s) agente(s) gelificante(s) tais como Carbopol, Pemulen TRI, Xantural, Methocel ou Simulgel 600 são introduzidos sob agitação por meio de um desfloculador em um béquer que vai servir de recipiente para o produto dispersado. A mistura é agitada sem aquecimento até a dispersão completa. Quando a mistura estiver homogênea, a fase aquosa é trazida a 60 °C em um banho-maria e o metil parabeno é introduzido.

ETAPA 2: PREPARAÇÃO DA FASE GRAXA

[0105] Os emulsificantes lipófilos tais como Glucate SS/Glucamate SSE 20 ou Brij 721, Tefose 1500, Eumulgin B2 PH, os compostos oleosos tais como olepal isoesteárico, Cetiol SN, Crodamol DA, Speziol C18, Miglyol 812 ou Cosbiol e os agentes conservantes tais como o fenoxietanol e propil parabeno são introduzidos com agitação por meio de um desfloculador em um béquer adicional. A mistura é trazida a 60°C em um banho-maria e, após homogeneização, o silicone volátil, se presente, é introduzido na composição.

ETAPA 3: INTRODUÇÃO DO POLIOLPREPOLÍMERO

[0106] Se for o poliolprepolímero-2, que é lipófilo, ele será introduzido na fase graxa, no início da pesagem. Por outro lado, se o poliolprepolímero-15, for hidrófilo, ele será introduzido na fase aquosa, após

dispersão do(s) agentes gelificante (s).

ETAPA 4: EMULSIFICAÇÃO

[0107] A fase graxa é introduzida lentamente na fase aquosa à temperatura de 60°C e com agitação por meio de um desfloculador, para realizar a emulsificação.

[0108] O aquecimento é mantido por 5 minutos e a placa quente é então removida para permitir que o produto resfrie lentamente.

[0109] A agitação é regulada em função da viscosidade. A 40°C, o neutralizante de agente gelificante (tais como a trietanolamina ou uma solução de hidróxido de sódio a 10%) é introduzido, se necessário, até um pH de $5,5 \pm 0,5$. O produto possui então uma consistência bem mais espessa. No fim da fabricação, o pH é verificado novamente. Se estiver dentro dos padrões, a quantidade suficiente de água é adicionada. O produto é homogeneizado uma última vez a fim de assegurar boa dispersão do princípio ativo adapaleno a (observação ao microscópio revela uma dispersão uniforme isenta de agregados) e o produto é então embalado.

EXEMPLO 8

FORMULAÇÃO DO TIPO CREME QUE CONTÉM 0,1 DE ADAPALENO % E

POLIOLPREPOLÍMERO-2

[0110] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Glucamate SSE 20	3,50
Glucate SS	3,50
Propil parabeno	0,10
Fenoxietanol	0,50
Cosbiol	6,00

Constituintes	Teor (% m/m)
Poliolprepolímero-2	3,00
Mirasil CM5	13,00
Na2 EDTA	0,10
Carbopol 974P NF	0,40
Glicerol	3,00
Metilparabeno	0,10
Trietanolamina	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 9

FORMULAÇÃO DO TIPO CREME QUE CONTÉM 0,1 DE ADAPALENO % E

POLIOLPREPOLÍMERO-2

[0111]A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Glucamate SSE 20	3,50
Glucate SS	3,50
Propil parabeno	0,10
Fenoxietanol	0,50
Cosbiol	6,00
Poliolprepolímero-2	10,00
Mirasil CM5	13,00
Na2 EDTA	0,10
Carbopol 974P NF	0,40
Glicerol	3,00
Metilparabeno	0,10
Trietanolamina	qs pH 5,5 ± 0,5

Constituintes	Teor (% m/m)
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 10**FORMULAÇÃO DO TIPO CREME QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-15**

[0112] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Glucamate SSE 20	3,50
Glucate SS	3,50
Propil parabeno	0,10
Fenoxietanol	0,50
Cosbiol	6,00
Poliolprepolímero-15	3,00
Mirasil CM5	13,00
Na2 EDTA	0,10
Carbopol 974P NF	0,40
Glicerol	3,00
Metilparabeno	0,10
Trietanolamina	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 11**FORMULAÇÃO DO TIPO CREME QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-15**

[0113] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Glucamate SSE 20	3,50

Constituintes	Teor (% m/m)
Glucate SS	3,50
Propil parabeno	0,10
Fenoxietanol	0,50
Cosbiol	6,00
Poliolprepolímero-15	3,00
Mirasil CM5	13,00
Na2 EDTA	0,10
Carbopol 974P NF	0,40
Glicerol	3,00
Metilparabeno	0,10
Trietanolamina	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 12

FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E POLIOLPREPOLÍMERO-2

[0114] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Metil parabeno	0,15
Na2 EDTA	0,10
Methocel E4M Premium	0,10
Pemulen TR1	0,30
Olepal isoesteárico	2,00
Cosbiol	8,00
Poliolprepolímero-2	3,00
Cetiol SN PH	8,00
Propil parabeno	0,05

Constituintes	Teor (% m/m)
Hidróxido de sódio 10 m/m%	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 13**FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[0115] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Metil parabeno	0,15
Na2 EDTA	0,10
Methocel E4M Premium	0,10
Pemulen TR1	0,30
Olepal isoesteárico	2,00
Cosbiol	8,00
Poliolprepolímero-2	5,00
Cetiol SN PH	8,00
Propil parabeno	0,05
Hidróxido de sódio 10 m/m%	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 14**FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[0116] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10

Constituintes	Teor (% m/m)
Metil parabeno	0,15
Na2 EDTA	0,10
Methocel E4M Premium	0,10
Pemulen TR1	0,30
Olepal isoesteárico	2,00
Cosbiol	8,00
Poliolprepolímero-2	7,00
Cetiol SN PH	8,00
Propil parabeno	0,05
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 15

FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E

POLIOLPREPOLÍMERO-2

[0117] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Metil parabeno	0,15
Simulgel 600 PHA	1,00
Brj 721	3,00
Arlacel 165FL	3,00
Na2 EDTA	0,10
Propil parabeno	0,05
Poliolprepolímero-2	3,00
Cosbiol	5,00

Constituintes	Teor (% m/m)
Cetiol SN PH	5,00
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 16**FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E
POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[0118] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Metil parabeno	0,15
Simulgel 600 PHA	1,00
Brj 721	3,00
Arlacel 165FL	3,00
Na ₂ EDTA	0,10
Propil parabeno	0,05
Poliolprepolímero-2	5,00
Cosbiol	5,00
Cetiol SN PH	5,00
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 17**FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[0119] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Metil parabeno	0,15
Simulgel 600 PHA	1,00
Brj 721	3,00
Arlacel 165FL	3,00
Na2 EDTA	0,10
Propil parabeno	0,05
Poliolprepolímero-2	7,00
Cosbiol	5,00
Cetiol SN PH	5,00
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 18**FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E****POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[0120] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,10
Glicerol	7,00
Metil parabeno	0,20

Constituintes	Teor (% m/m)
Na ₂ EDTA	0,10
Carbopol 981NF	0,15
Propil parabeno	0,10
Eumulgin B2 BH	3,00
Arlacel 165 FL	3,00
Speziol C18 Pharma	2,00
Mygliol 812 N	7,00
Poliolprepolímero-2	3,00
Mirasil CM5	6,00
Synperonic PE/L44	0,20
Propileno glicol	4,00
Simulgel 600 PHA	0,80
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 19

FORMULAÇÃO DO TIPO CREME-GEL QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E POLIOLPREPOLÍMERO-2

[0121]A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,30
Na ₂ EDTA	0,10
Metil parabeno	0,20
Xantural 180	0,10
Glicerol	5,00

Constituintes	Teor (% m/m)
Pemulen TR1	0,35
Propil parabeno	0,10
Mygliol 812 N	7,00
Poliolprepolímero-2	3,00
Tween 80V Pharma	1,00
Synperonic PE/L44	0,20
Propileno glicol	5,00
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 20

FORMULAÇÃO DO TIPO CREME-GEL QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E POLIOLPREPOLÍMERO-2

[0122] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,30
Na2 EDTA	0,10
Metil parabeno	0,20
Glicerol	5,00
Propil parabeno	0,10
Mygliol 812 N	7,00
Poliolprepolímero-2	3,00
Synperonic PE/L44	0,20
Propileno glicol	5,00
Simulgel 100 PHA	2,20

Constituintes	Teor (% m/m)
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 21

**FORMULAÇÃO DO TIPO CREME-GEL QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E
POLIOLPREPOLÍMERO-2**

[0123] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Adapaleno	0,30
Na ₂ EDTA	0,10
Metil parabeno	0,20
Pemulen TR1	0,30
Glicerol	5,00
Carbopol 981 NF	0,20
Propil parabeno	0,10
Mygliol 812 N	7,00
Poliolprepolímero-2	3,00
Tween 80V Pharma	1,00
Propileno glicol	5,00
Synperonic PE/L44	0,20
Hidróxido de sódio 10 m/m%	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 22

FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,1% DE ADAPALENO E 3% DE PP-2

[0124] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Titriplex III	0,1
Nipagin M	0,2

Constituintes	Teor (% m/m)
Carbopol 981	0,2
Fenoxetol	1,0
Nipasol M	0,1
Speziol C18 Pharma	2,0
Tefose 1500	5,0
Mygliol 812 N	7,0
Poliolprepolímero-2	3,0
Adapaleno	0,1
Synperonic PE/L44	0,2
Propileno glicol USP /EP	4,0
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

EXEMPLO 23**FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E 3% DE PP-2**

[0125] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Constituintes	Teor (% m/m)
Titriplex III	0,1
Nipagin M	0,2
Carbopol 981	0,2
Fenoxetol	1,0
Nipasol M	0,1
Speziol C18 Pharma	2,0
Tefose 1500	5,0
Mygliol 812 N	7,0
Poliolprepolímero-2	3,0
Adapaleno	0,3
Synperonic PE/L44	0,2
Propileno glicol USP /EP	4,0

Constituintes	Teor (% m/m)
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

Especificações no tempo zero:

Aspecto macroscópico	leite branco brilhante muito fluido (<i>very fluid glossy white milk</i>)
pH a T=24 horas	5,4
Aspecto microscópico	glóbulos ≤ 2,5 a 12,5 µm Adapaleno bem distribuído em áreas (<i>lumps</i>) de 10 a 25 µm
Viscosidade: $\tau(4s-1)$ limiar de fluxo em Pa.s ⁻¹	12
Ensaio analítico a T0	99,6%

[0126] Foram medidas as estabilidades física e química dessa composição. Os resultados estão indicados a seguir:

		T1 mês	T 2 meses	T 3 meses
	Viscosidade: τ (4s-1) limiar de fluxo em Pa.s ⁻¹	13	12	12
TA	Aspecto macroscópico	De acordo 5,4	De acordo 5,4	De acordo /
	pH			
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	99,7%	98,6%	98,8%
4°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	pH			
	Aspecto	De acordo	De acordo	De acordo

		T1 mês	T 2 meses	T 3 meses
	microscópico			
40°C	Aspecto macroscópico pH	De acordo	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	98,9%	96,5%	98,7%

[0127] A composição é, portanto química e fisiologicamente estável.

EXEMPLO 24

FORMULAÇÃO DA LOÇÃO DO TIPO CREME- GEL QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E 3% DE PP-2

[0128] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Composição	Teor (% m/m)
Titriplex III	0,1
Nipagin M	0,2
Glicerol	7,0
Carbopol 981	0,15
Cloreto de benzalcônio	0,05
Nipasol M	0,1
Eumulgin B2 PH	3,0
Speziol C18 Pharma	2,0
Mygliol 812 N	7,0
Poliolprepolímero-2	3,0
Arlacel 165 FL	3,0

Composição	Teor (% m/m)
Mirasil CM5	6,0
Synperonic PE/L44	0,2
Propileno glicol USP /EP	4,0
Adapaleno	0,3
Simulgel 600	0,8
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

Especificações no tempo zero:

Aspecto macroscópico	leite branco brilhante espesso (<i>glossy thick white milk</i>)
pH a T=24 horas	5,7
Aspecto microscópico	glóbulos $\leq 2,5$ a $10\ \mu\text{m}$ Adapaleno bem distribuído em áreas (<i>lumps</i>) de 2,5 a $10\ \mu\text{m}$
Viscosidade: $\tau(4s-1)$ limiar de fluxo em Pa.s^{-1}	44
Ensaio analítico a T0	98,2%

[0129] As estabilidades físicas e químicas dessa composição foram medidas. Os resultados estão indicados a seguir:

		T1 mês	T 2 meses
	Viscosidade: $\tau(4s-1)$ limiar de fluxo em Pa.s^{-1}	42	NR
	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo
TA	pH	5,76	NR

		T1 mês	T 2 meses
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	98,2%	98,3%
4°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo
40°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	98,3%	104,8

[0130] A composição é portanto química e fisiologicamente aceitável estável.

EXEMPLO 25

FORMULAÇÃO O TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E 3% DE PP-2

[0131] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Composição	Teor (% m/m)
Titriplex III	0,1
Nipagin M	0,2
Carbopol 980 NF	0,15
Carbopol 981	0,15
Glicerol	3,0
Fenoxenol	1,0
Nipasol M	0,2

Composição	Teor (% m/m)
Glucate SS	1,0
Glucamate SSE20	5,0
Mygliol 812 N	6,0
Poliolprepolímero-2	3,0
Q7-9120 silicone fluid 20 cSt	1,0
Synperonic PE/L44	0,2
Propileno glicol USP /EP	4
Adapaleno	0,3
10 m/m% Hidróxido de sódio	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

Especificações no tempo zero:

Aspecto macroscópico	leite branco brilhante (<i>glossy white milk</i>)
pH a T=24 horas	5,4
Aspecto microscópico	glóbulos ≤ 2,5 Adapaleno distribuído em glóbulos de 2,5 µ m a 20 µ m
Viscosidade: τ (4s-1) limiar de fluxo em Pa.s ⁻¹	37
Ensaio analítico a T0	102,0%

[0132] As estabilidades físicas e químicas dessa composição foram medidas. Os resultados estão indicados a seguir:

		T1 mês	T 2 meses	T 3 meses
	Viscosidade: τ (4s-1) limiar de fluxo em Pa.s ⁻¹	40	42	NR
TA	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo	De acordo
		5,4	5,4	5,4
	Aspecto	De acordo	De acordo	De acordo

		T1 mês	T 2 meses	T 3 meses
	microscópico			
	Ensaio analítico	101,4%	102,0	102,7
4°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo	De acordo
40°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	102,8%	102,0	104,8

[0133] A composição é, portanto química e fisiologicamente aceitável estável.

EXEMPLO 26

FORMULAÇÃO DO TIPO CREME- GEL QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E 3% DE PP-2

[0134] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Composição	Teor (% m/m)
Titriplex III	0,1
Nipagin M	0,2
Propileno glicol	3,0
Glicerol	5,0
Nipabutil	0,2
Nipasol M	0,1
Mygliol 812 N	7,0

Composição	Teor (% m/m)
Poliolprepolímero-2	3,0
Álcool benzílico	1,0
Synperonic PE/L44	0,2
Propileno glicol USP /EP	4,0
Simulgel 600 PHA	2,0
Adapaleno	0,3
Água purificada	qs 100

Especificações no tempo zero:

Aspecto macroscópico	leite branco brilhante bastante fluido (<i>quite fluid glossy white milk</i>)
pH a T=24 horas	5,2
Aspecto microscópico	glóbulos $\leq 2,5$ a $12,5 \mu\text{m}$, Adapaleno distribuído em glóbulos de $2,5 \mu\text{m}$ a $20 \mu\text{m}$
Viscosidade: $\tau(4s-1)$ limiar de fluxo em Pa.s^{-1}	18
Ensaio analítico a T0	98,7%

[0135] As estabilidades físicas e químicas dessa composição foram medidas. Os resultados estão indicados a seguir:

		T1 mês	T 2 meses
	Viscosidade: $\tau(4s-1)$ limiar de fluxo em Pa.s^{-1}	NR	NR
TA	Aspecto macroscópico pH	De acordo	De acordo

		T1 mês	T 2 meses
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	98,5%	98,6
4°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo
40°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	98,8%	101,7%

[0136] A composição é, portanto química e fisiologicamente aceitável estável.

EXEMPLO 27

FORMULAÇÃO DO TIPO LOÇÃO QUE CONTÉM 0,3% DE ADAPALENO E 3% DE PP-2

[0137] A fórmula é preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7.

Composição	Teor (% m/m)
Titriplex III	0,1
Pemulen TR1 NF	0,3
Glicerol	5,0
Carbopol 981	0,2
Nipasol M	0,2
Nipabutil	0,2
Mygliol 812 N	7,0
Álcool benzílico	1
Poliolprepolímero-2	3,0
Synperonic PE/L44	0,2

Composição	Teor (% m/m)
Tween 80 V Pharma	1,0
Propileno glicol USP /EP	7,0
Adapaleno	0,3
Hidróxido de sódio 10 m/m%	qs pH 5,5 ± 0,5
Água purificada	qs 100

Especificações no tempo zero:

Aspecto macroscópico	leite branco brilhante gelificado (<i>gelled glossy white milk</i>)
pH a T=24 horas	5,6
Aspecto microscópico	glóbulos ≤ 2,5 a 7,5 µm Adapaleno em glóbulos de 2,5 µm a 12,5 µm
Viscosidade: $\tau(4s-1)$ limiar de fluxo em Pa.s ⁻¹	34
Ensaio analítico a T0	99,4

[0138] As estabilidades físicas e químicas dessa composição foram medidas. Os resultados estão indicados a seguir:

		T1 mês	T 2 meses	T 3 meses
TA	Viscosidade: $\tau(4s-1)$ limiar de fluxo em Pa.s ⁻¹	38	35	36
	Aspecto macroscópico	De acordo 5,7	De acordo 5,6	De acordo 5,6
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	99,7	99,2	100,2
4°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo	De acordo

		T1 mês	T 2 meses	T 3 meses
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo	De acordo
40°C	Aspecto macroscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Aspecto microscópico	De acordo	De acordo	De acordo
	Ensaio analítico	99,5	106,2	100,3

[0139] A composição é, portanto química e fisiologicamente aceitável estável.

EXEMPLO 28

ESTUDO DA LIBERAÇÃO-PENETRAÇÃO EM VITRO

[0140] A presente invenção visa comparar *em vitro* a liberação-penetração na pele humana sem oclusão do adapaleno formulado a 0,1% (m/m) em um gel que contém 1 % de adapaleno (formulação de acordo com o Exemplo 2), formulado a 0,1% (m/m) em um gel que contém 3% de PP-2 (formulação de acordo com o Exemplo 3) e em um gel de referência que contém 0,1% de adapaleno.

[0141] Os estudos de absorção foram realizados em fragmentos de pele humana montado em condições estáticas por um período de 16 horas. Foram utilizadas três amostras retiradas de mulheres (de 68 anos de idade). Uma quantidade de 10 mg de cada fórmula (10 µg de adapaleno) foi aplicada sobre uma área de 1 cm² de pele. As concentrações de adapaleno nas frações fluídas coletadas ao longo do tempo e remanescentes na pele foram avaliadas no fim do estudo pelo método HPLC com detecção de fluorescência (baseado em um método validado. Limite de quantificação: 1 ng.mIT¹).

[0142] Os resultados experimentais são apresentados na tabela a seguir:

	Gel de referência contendo 0,1% de adapaleno	Formulação de acordo com o Exemplo 2	Formulação de acordo com o Exemplo 3
Dose absorvida na epiderme + estrato córneo	0,11 µg	0,10 µg	0,21 µg
Dose absorvida na derme	0,013 µg	0,003 µg	0,009 µg
Razão epiderme / derme	9	33	23

[0143] Esses resultados mostram que, independentemente da fórmula testada, o adapaleno é distribuído principalmente na epiderme (extrato córneo inclusive) e em menor extensão na derme. As razões epiderme/derme para as formulações de acordo com os Exemplos 2 e 3 são significativamente mais elevadas do que a razão epiderme/derme para o gel de referência que contém 0,1% de adapaleno. Esses resultados sugerem que a presença de PP-2 nas formulações de acordo com a presente invenção modifica consideravelmente a distribuição do adapaleno na pele retendo o adapaleno principalmente no estrato córneo e nas camadas superiores da pele. Esse efeito demonstra, portanto, o “efeito de reservatório” das formulações de acordo com a presente invenção.

EXEMPLO 29

ESTUDO DE TOLERÂNCIA EM CAMUNDONGOS BALB/c

[0144] O presente estudo visa comparar o poder irritante de um gel de referência que contém 0,1% de adapaleno com o de três formulações com 0,1% de adapaleno na forma de gel que contém um polímero poliuretano em diversas concentrações, e também de seus placebos, na pele da orelha de um camundongo BALB/c após aplicações tópicas repetidas durante 6 dias.

[0145] A aplicação tópica diária (20 µl) dos produtos em teste é realizada na face interna da orelha dos camundongos BALB/c divididos em

10 grupos (camundongos fêmeas de cerca de 8 semanas de idade) à razão de uma aplicação por dia durante 6 dias. Os produtos testados são:

Grupo 1: acetona (veículo de controle)

Grupo 2: gel placebo de referência (veículo de controle)

Grupo 3: formulação placebo (sem 0,1% de adapaleno) do Exemplo 2 (1% PP-2) (veículo de controle)

Grupo 4: formulação placebo (sem 0,1% de adapaleno) do Exemplo 3 (3% PP-2) (veículo de controle)

Grupo 5: formulação placebo (sem 0,1% de adapaleno) do Exemplo 4 (10% PP-2) (veículo de controle)

Grupo 6: gel de referência que contém 0,1% de adapaleno

Grupo 7: formulação do Exemplo 2 (1% PP-2)

Grupo 8: formulação do Exemplo 3 (3% PP-2)

Grupo 9: formulação placebo do Exemplo 4 (10% PP-2)

Grupo 10: acetona + 0,1% (m/m) adapaleno

[0146] A avaliação é realizada pela medida da espessura da orelha por meio do Oditest e por observação clínica dos animais do 2º ao 19º dia.

[0147] Os resultados estão indicados na tabela abaixo e nas Figuras 1 a 4, nas quais:

- Figura 1 mostra a cinética da espessura média das orelhas dos camundongos entre o 2º e o 19º dias para os diversos produtos em teste:

- acetona (curva (IA))
- gel placebo de referência (curva (IB))
- placebo Ex. 2 (1% PP-2) (curva (1C))
- placebo Ex. 3 (3% PP-2) (curva (ID))
- placebo Ex. 4 (10% PP-2) (curva (IE))

[0148] Essas cinéticas dos placebos mostram que as diversas formulações placebo utilizadas são não irritantes e se comportam como a acetona.

- A Figura 2 mostra a cinética da espessura média das orelhas dos camundongos entre o 2 e o 19 dias para os diversos produtos em teste:

- acetona (curva (2A)) • acetona + 0,1% adapaleno (curva (2B))
- gel placebo de referência (curva (2C))
- gel de referência que contém 0,1% adapaleno (curva (2D))
- placebo Exemplo 2 (1% PP-2) (curva (2E)) • Exemplo 2 (1% PP-2) (curva (2F))

[0149] Essas cinéticas mostram que o gel de referência que contém 0,1% adapaleno é irritante a partir do sexto dia com um aumento de 31% na área sob a curva em relação ao seu placebo (gel placebo de referência). De modo similar, o produto acetona + 0,1% adapaleno é também irritante e mostra um aumento de 30% na área sob a curva relativa a seu placebo (acetona). Surpreendentemente, a formulação de acordo com o Exemplo 2 (1% PP-2) ocasiona apenas a metade da irritação do gel de referência que contém 0,1% adapaleno e mostra um aumento na área sob a curva de apenas 15% em relação a seu placebo (placebo Exemplo 2 (1% PP-2)).

[0150] A Figura 3 mostra a cinética da espessura média das orelhas dos camundongos entre o 2º e o 19º dias para os diversos produtos em teste:

- acetona (curva (3A))
- acetona + 0,1% adapaleno (curva (3B))
- gel placebo de referência (curva (3C))
- gel de referência que contém 0,1% adapaleno (curva (3D))

- placebo Exemplo 3 (3% PP-2) (curva (3E))
- Exemplo 3 (3% PP-2) (curva (3F))

[0151]Essas cinéticas também mostram, de modo surpreendente, que a formulação de acordo com o Exemplo 3 é menos irritante que o gel de referência que contém 0,1% adapaleno. Essa formulação de acordo com o Exemplo 3 (3% PP-2) também mostra um aumento na área sob a curva de apenas 19% em relação a seu placebo (placebo Exemplo 3 (3% PP-2)).

[0152]A Figura 4 mostra a cinética da espessura média das orelhas dos camundongos entre o 2º e o 19º dias para os diversos produtos em teste:

- acetona (curva (4A))
- acetona + 0,1% adapaleno (curva (4B))
- gel placebo de referência (curva (4C))
- gel de referência que contém 0,1% adapaleno (curva (4D))
- placebo Exemplo 4 (10% PP-2) (curva (4E))
- Exemplo 4 (10% PP-2) (curva (4F))

[0153]Essas cinéticas mostram que formulação de acordo com o Exemplo 4 é menos irritante que o gel de referência que contém 0,1% adapaleno. Essa formulação de acordo com o Exemplo 3 (3% PP-2) mostra similarmente um aumento na área sob a curva de 22% em relação a seu placebo (placebo Exemplo 4 (3% PP-2)).

[0154]Quando uma comparação é feita entre as cinéticas das diversas formulações descritas, respectivamente, nos Exemplos 2 a 4, vê-se que essas três formulações possuem cinéticas muito similares. É impossível diferenciá-las. Surpreendentemente, essas três formulações são menos irritantes que o gel de referência que contém 0,1% adapaleno e que 0,1% (m/m) adapaleno em acetona.

**TABELA DE RESUMO DOS RESULTADOS DAS ÁREAS SOB A CURVA (AUC) PARA A
CINÉTICA DA ESPESSURA DA ORELHA**

	AUC D2-D19		Aumento nas AUC versus placebo (%)
	Média	Desvio padrão da média (SEM)	
Grupo 2 (gel placebo de referência)	383,3	2,1	-
Grupo 3 (placebo Exemplo 2)	385,8	3,1	-
Grupo 4 (placebo Exemplo 3)	380,7	2,2	-
Grupo 5 (placebo Exemplo 4)	379,5	2,6	-
Grupo 6 (gel de referência que contém 0,1% de adapaleno)	502,0	30,2	31,0
Grupo 7 (Exemplo 2)	445,4	15,0	15,4
Grupo 8 (Exemplo 3)	453,6	11,7	19,2
Grupo 9 (Exemplo 4)	461,8	17,1	21,7

[0155] Os resultados do estudo mostram, que após repetidas aplicações tópicas de 20 µl de produto em teste do D1 ao D6 na orelha dos camundongos BALB/c:

- os placebos em teste (respectivamente, "gel placebo de referência", "placebo Exemplo 2", "placebo Exemplo 3" e "placebo Exemplo 4") são não irritantes e apresentam cinéticas que se superpõem completamente;
- as formulações em teste descritas nos Exemplos 2, 3 e 4

aumentam a espessura da orelha em 15%, 19% e 22%, respectivamente, em relação a seus placebos. Elas são todas menos irritantes que o "gel de referência que contém 0,1% adapaleno" e dificultam a diferenciação entre elas.

[0156] Esse exemplo demonstra que as fórmulas de acordo com a presente invenção mostram melhor tolerância em vivo que o "gel de referência que contém 0,1% adapaleno".

[0157] A tabela a seguir compara as diversas formulações que contêm 0,1% de adapaleno com o placebo não tratado de modo a demonstrar o efeito do polímero poliuretano sobre a tolerância.

	AUC D2-D19		Aumento nas AUC versus placebo (%)	Comparação gel de referência contendo 0,1% de adapaleno / fórmula em teste
	Média	Desvio padrão da média (SEM)		
Grupo 2 (gel placebo de referência)	383,3	2,1	-	-
Grupo 3 (placebo Exemplo 2)	385,8	3,1	-	-
Grupo 4 (placebo Exemplo 3)	380,7	2,2	-	-
Grupo 5 (placebo Exemplo 4)	379,5	2,6	-	-
Grupo 6 (gel de referência que contém 0,1% de adapaleno)	502,0	30,2	31,2	1,0
Grupo 7 (Exemplo 2)	445,4	15,0	16,4	1,9

	AUC D2-D19		Aumento nas AUC versus placebo (%)	Comparação gel de referência contendo 0,1% de adapaleno / fórmula em teste
	Média	Desvio padrão da média (SEM)		
Grupo 8 (Exemplo 3)	453,6	11,7	18,6	1,7
Grupo 9 (Exemplo 4)	461,8	17,1	17,2	1,8

[0158] Assim, independentemente do teor do polímero poliuretano 1: 3% ou 10%, as formulações são duas vezes mais bem toleradas do que na ausência de polímero poliuretano.

EXEMPLO 30

ESTUDO DA ATIVIDADE COMEDOLÍTICA EM CAMUNDONGOS RHINO

[0159] A presente invenção visa avaliar a atividade comedolítica do gel de referência que contém 0,1% adapaleno e de duas formulações de 0,1% adapaleno na forma de gel com um polímero poliuretano em diferentes concentrações, e também seus placebos, na pele das costas de camundongos RHINO FVB/N RJ-hr^{rh} (Rhino) após aplicações repetidas durante 18 dias.

[0160] A aplicação tópica diária (50 µl) dos produtos em teste é realizada na pele das costas de camundongos Rhino divididos em sete grupos (camundongos com aproximadamente 7 semanas de idade) a uma frequência de uma aplicação por dia durante 18 dias. Os produtos em teste são:

Grupo 1: acetona (veículo de controle)

Grupo 2: formulação placebo (sem 0,1% adapaleno) do Exemplo 3 (3% PP-2) (veículo de controle)

Grupo 3: acetona + 0,01% (m/m) ácido 2- (5, 5, 8, 8-tetrametil-5,6,7, 8-tetraidronaftalen-2-il)benzo [b] tiofeno-6- carboxílico (controle positivo)

Grupo 4: acetona + 0,1% (m/m) adapaleno

Grupo 5: gel de referência que contém 0,1% adapaleno

Grupo 6: formulação do Exemplo 2 (1% PP-2)

Grupo 7: formulação do Exemplo 3 (3% PP-2)

[0161] A avaliação da tolerância é feita por observação clínica da epiderme dorsal com os seguintes parâmetros de observação: edema, eritema e escamas 3 três vezes por semana durante 19 dias.

[0162] A atividade comedolítica é avaliada pela medição da perda de água transepidermal (TWL) nos dias D4, D11 e D19, pela medição da espessura da epiderme, pela contagem do número de comedões/cm e por pesagem dos animais nos dias D1, D4, D11 e D19.

[0163] A Figura 5 mostra os resultados das áreas sob a curva para a observação da tolerância entre o 1° e 19° dia para os diversos produtos em teste:

- acetona (veículo de controle) (curva (5A))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) sem 0,1% adapaleno (veículo de controle) (curva (5B))
- acetona + 0,01% (m/m) ácido 2- (5, 5, 8, 8-tetrametil- 5,6,7, 8-tetraidronaftalen-2-il) benzo [b] tiofeno-6-carboxílico (controle positivo) (curva (5C))
- acetona + 0,1% (m/m) adapaleno (curva 5D))
- gel de referência que contém 0,1% adapaleno (curva (5E))
- formulação do Exemplo 2 (1% PP-2) (curva (5F))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) (curva (5G))

[0164] Os resultados desse estudo mostram que as formulações de acordo com os Exemplos 2 e 3 são irritantes do que o gel de referência que contém 0,1% adapaleno. Essas formulações de acordo com os Exemplos 2 (1% PP-2) e 3 (3% PP-2) mostram efetivamente uma redução na área sob a curva de 45% e 22%, respectivamente, em relação ao gel de referência que

contém 0,1% adapaleno.

[0165] A Figura 6 mostra os resultados das áreas sob a curva (AUC) para a perda de água transepidermal (TWL) após 18 dias de tratamento tópico para os diversos produtos em teste:

- acetona (veículo de controle) (curva (6A))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) sem 0,1% adapaleno (veículo de controle) (curva (6B))
- acetona + 0,01% (m/m) ácido 2- (5, 5, 8, 8-tetrametil- 5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) benzo [b] tiofeno-6-carboxílico (controle positivo) (curva (6C))
- acetona + 0,1% (m/m) adapaleno (curva 6D))
- gel de referência que contém 0,1% adapaleno (curva (6E))
- formulação do Exemplo 2 (1% PP-2) (curva (6F))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) (curva (6G))

[0166] A TWL quantifica o prejuízo sofrido pela função de barreira da pele, medindo o gradiente de vapor de água que é estabelecido em uma camada de 10 mm de espessura acima da superfície da pele.

[0167] Os resultados desse estudo mostram que as formulações do Exemplos 2 e 3 de acordo com a presente invenção aumentam a TWL em 129% e 118%, respectivamente. Esses valores são significativamente inferiores aos aumentos de TWL observados para as formulações acetona + 0,01% (m/m) ácido 2- (5, 5, 8, 8-tetrametil- 5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) benzo [b] tiofeno-6- carboxílico (332%) e acetona + 0,1% (m/m) adapaleno (299%) e inferiores ao aumento TWL observado para a formulação de gel de referência que contém 0,1% adapaleno (152%). A Figura 6 mostra, portanto que as formulações de acordo com a presente invenção permitem melhor proteção da função de barreira do que o gel de referência que contém 0,1% adapaleno.

[0168] A Figura 7 mostra os resultados da medida da espessura

da epiderme após 18 dias de tratamento tópico para os diversos produtos em teste:

- acetona (veículo de controle) (curva (7A))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) sem 0,1% adapaleno (veículo de controle) (curva (7B))
- acetona + 0,01% (m/m) ácido 2- (5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) benzo [b] tiofeno- β -carboxílico (controle positivo) (curva (7C))
- acetona + 0,1% (m/m) adapaleno (curva 7D))
- gel de referência que contém 0,1% adapaleno (curva (7E))
- formulação do Exemplo 2 (1% PP-2) (curva (7F))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) (curva (7G))

[0169] Os resultados desse estudo mostram que um aumento equivalente da espessura da epiderme é observada para todas as formulações que contêm adapaleno.

[0170] A Figura 8 mostra os resultados da contagem do número de comedões por centímetros (cm) nas costas de camundongos Rhino após 18 dias de tratamento tópico para os diversos produtos em teste:

- acetona (veículo de controle) (curva (8A))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) sem 0,1% adapaleno (veículo de controle) (curva (8B))
- acetona + 0,01% (m/m) de ácido 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) benzo [b] tiofeno- β -carboxílico (controle positivo) (curva (8C))
- acetona + 0,1% (m/m) adapaleno (curva 8D))
- gel de referência que contém 0,1% adapaleno (curva (8E))
- formulação do Exemplo 2 (1% PP-2) (curva (8F))
- formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) (curva (8G))

[0171] Os resultados desse estudo mostram que as peles tratadas com os placebos (acetona ou formulação do Exemplo 3 (3% PP-2) sem 0,1% adapaleno) mostram um número similar e elevado de comedões por centímetro, entre 58 e 60. Por outro lado, as peles tratadas com formulações que contêm o princípio ativo adapaleno (acetona + 0,1% (m/m) adapaleno, gel de referência que contém 0,1% adapaleno, formulações dos Exemplos 2 e 3) mostram um número comparável e baixo de comedões por centímetro, entre 25 e 27. Constata-se, em relação à Figura 8, que as formulações de acordo com a presente invenção possuem uma atividade comedolítica comparável ao gel de referência que contém 0,1% adapaleno.

[0172] A tabela a seguir mostra as alterações no peso dos camundongos dos 7 dias de estudo, entre o 19º dia e o 1º dia:

Alterações no peso dos camundongos (%)		
D19-D1		
	Média	Desvio-padrão da média
Grupo 1: acetona (veículo controlado)	13,2	1,41
Grupo 2: Exemplo 3 sem 0,1% de adapaleno (veículo de controle)	11,0	2,42
Grupo 3: acetona + 0,01% (m/m) de ácido 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)benzo(b) tiofen-6-carboxílico (controle positivo)	10,4	5,97
Grupo 4: acetona + 0,1% (m/m) de adapaleno	9,2	1,54
Grupo 5: gel de referência contendo adapaleno a 0,1%	11,0	2,20
Grupo 6: formulação do Exemplo 2	0,1	1,70

Alterações no peso dos camundongos (%)		
D19-D1		
	Média	Desvio-padrão da média
(1% de PP-2)		
Grupo 7: formulação do Exemplo 3 (3% de PP-2)	8,6	2,18

[0173] Os resultados desse estudo mostram que após 18 dias de tratamento tópico, os animais não apresentarem qualquer perda de peso. Além disso, a tabela acima mostra que não há diferença significativa entre os animais testados com os controles e os animais tratados com as diversas formulações de adapaleno.

[0174] Esse exemplo, e os estudos feitos a partir dele, demonstram que as fórmulas de acordo com a presente invenção apresentam melhor tolerância em vivo que o gel de referência que contém 0,1% de adapaleno, e que possuem ao mesmo tempo uma atividade comedolítica equivalente à do gel de referência que contém 0,1% de adapaleno.

EXEMPLO 31

ESTUDO DA LIBERAÇÃO-PENETRAÇÃO EM VITRO

[0175] O presente estudo visa comparar em vitro a liberação-penetração na pele humana sem oclusão de adapaleno formulado a 0,3% (m/m) em uma loção que contém 3% de PP-2 (formulação de acordo com Exemplo 23), formulado a 0,3% (m/m) em uma loção que contém 3% de PP-2 (formulação de acordo com Exemplo 25) e em um gel de referência que contém 0,1% de adapaleno.

[0176] Os estudos de absorção foram realizados em fragmentos de pele humana montados em condições estáticas por um período de 16 horas. Foram usadas três amostras de pele retiradas de mulheres (de 68 anos de idade). Uma quantidade de 30 mg de cada fórmula (30 µg de adapaleno) foi

aplicada em uma área de 1 cm² de pele. As concentrações de adapaleno nas frações fluídas coletadas ao longo do tempo e remanescentes na pele no fim do estudo foram avaliadas pelo método HPLC com detecção de fluorescência (baseado em um método validado. Limite de quantificação: 1 ng.mL⁻¹).

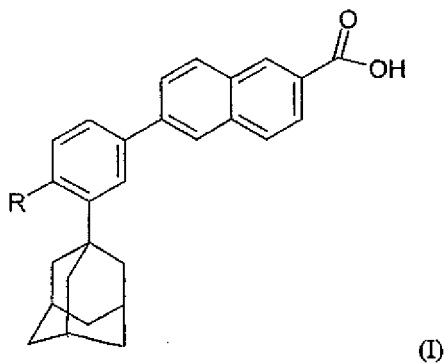
[0177] Os resultados experimentais são apresentados na tabela a seguir:

	Gel de referência com 0,1% de adapaleno	Formulação do exemplo 23	Formulação do exemplo 25
Dose absorvida no estrato córneo	0,14 µg	0,39 µg	0,41 µg
Dose absorvida na epiderme	0,05 µg	0,08 µg	0,10 µg
Dose absorvida na derme	0,004 µg	0,005 µg	0,01 µg
Dose absorvida na epiderme + estrato córneo + derme	0,194 µg	0,47 µg	0,52 µg

[0178] Esses resultados mostram que na fórmula da invenção testada, o adapaleno é principalmente distribuído no estrato córneo. Esses resultados sugerem que a presença de PP-2 nas formulações da presente invenção não interfere com a penetração do ativo principal.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO, caracterizada por compreender, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um derivado de ácido naftóico e pelo menos um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados, sendo que o referido derivado de ácido naftóico está na forma dispersada na referida composição, e a referida composição é isenta de qualquer extrato de bagas de Palmetto da serra, em que o derivado de ácido naftóico é um composto de fórmula (I):



na qual R representa um átomo de hidrogênio, um radical hidroxila, um radical alquila ramificado ou não ramificado que contém de 1 a 4 átomos de carbono, um radical alcóxi que contém de 1 a 10 átomos de carbono ou um radical cicloalifático.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela concentração do derivado de ácido naftóico estar situada entre 0,001% e 10%, preferivelmente entre 0,01% e 5% e mais preferivelmente entre 0,05% e 2% em peso, em relação ao peso total da composição.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada pelo derivado de ácido naftóico ser escolhido a partir de ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2 naftóico, ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftóico, ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-deciloifenil]-2- naftóico e ácido 6-[3-(1-adamantil-4-hexiloifenil]-2- naftóico.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo derivado de ácido naftóico ser ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pela concentração de ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico ser de aproximadamente 0,1% em peso em relação ao peso total da composição.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pela concentração de ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico ser de aproximadamente 0,3% em peso em relação ao peso total da composição.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo derivado de ácido naftóico ser o único princípio ativo presente.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo composto do tipo polímero poliuretano ser escolhido a partir de poliolprepolímero do tipo 2, poliolprepolímero do tipo 14 e poliolprepolímero do tipo 15, considerados sozinhos ou em mistura.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo composto do tipo polímero poliuretano ser poliolprepolímero do tipo 2.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pela concentração do composto do tipo polímero poliuretano estar situada entre 0,5% e 20% em peso e preferivelmente entre 1% e 10% em peso, em relação ao peso total da composição.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pela concentração do composto do tipo polímero poliuretano ser de 1%, 3%, 7% ou 10% em peso, em relação ao peso total da composição,

preferivelmente inferior ou igual a 7%.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada por estar na forma de uma dispersão aquosa, aquosa-alcoólica ou oleosa, uma dispersão do tipo loção, um gel aquoso, anidro ou lipófilo, uma emulsão de consistência líquida ou semilíquida do tipo leite, obtida por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa ou vice versa, ou uma suspensão ou emulsão de consistência macia, semilíquida ou sólida do tipo creme, gel, creme-gel ou pomada, ou ainda uma dispersão de microemulsão, de microcápsulas, de micropartículas ou vesiculares do tipo iônica e/ou não-iônicas.

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por estar na forma de um gel.

14. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por estar na forma de um creme.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por estar na forma de uma loção.

16. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por estar na forma de um creme-gel.

17. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por compreender em água:

- de 0,1% a 0,3% de um derivado de ácido naftóico;
- de 1% a 10% de um ou mais polímero poliuretano ou derivados;
- de 0,1% a 3% de agente gelificantes;
- de 0,01% a 1,5% de agente quelantes;
- de 1% a 10% de um agente molhante; e
- de 0,01% a 3% de agentes conservantes.

18. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizada por compreender em água:

- de 0,1% a 0,3% de um derivado de ácido naftóico;
- de 1% a 10% de um ou mais polímeros poliuretanos ou derivados;

- de 0,1% a 3% de agentes gelificantes ou agentes de suspensão;
- de 0,01% a 1,5% de agente quelantes;
- de 1% a 10% de um agente molhante;
- de 0,1% a 20% de um emoliente;
- de 0,1% a 30% de fase graxa;
- de 0,01% a 3% de agentes conservantes;
- de 0 a 10% de emulsificantes.

19. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por compreender em água:

- 0,1% de um derivado de ácido naftóico;
- 3% de um ou mais polímeros poliuretanos ou derivados, preferivelmente o poliolprepolímero do tipo 2;

- 0,2% de agentes gelificantes ou agentes de suspensão;
- 0,1% de agentes quelantes;
- de 2% a 6%, preferivelmente 4% de um agente molhante;
- de 0,1% a 20% de um emoliente;
- 7% de fase graxa;
- de 1% a 1,5% de agentes conservantes;
- de 4% a 6% de emulsificantes.

20. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada por ser como medicamento.

21. PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado por compreender a etapa de misturar um veículo fisiologicamente aceitável compreendendo pelo menos um derivado de ácido naftóico com pelo menos

um composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados, e pelo fato do referido derivado de ácido naftóico estar em uma forma dispersada na referida composição.

22. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

a) o derivado de ácido naftóico ser misturado com pelo menos um agente molhante, pelo menos um agente quelante, pelo menos um agente gelificante, opcionalmente emulsificantes hidrófilos e emolientes, em água, até que o referido derivado de ácido naftóico esteja totalmente dispersado, a fim de obter a fase ativa aquosa;

b) opcionalmente, para produzir uma emulsão, pelo menos emulsificantes lipófilos, óleos e/ou substâncias graxas sólidas serem misturadas com agentes conservantes, a fim de obter uma fase graxa;

c) opcionalmente, a referida fase graxa obtida em b) ser introduzida na fase ativa aquosa obtida em a) a fim de obter uma emulsão;

d) se necessário, um neutralizante de agente gelificante ser introduzido na emulsão obtida em c) ou na fase aquosa obtida em a) a fim de obter o pH desejado, e a quantidade remanescente de água ser adicionada;

e o composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados serem introduzidos na fase ativa aquosa obtida em a) ou na fase graxa obtida na etapa b) ou durante a etapa d) em função de sua natureza lipófila ou hidrófila.

23. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 22, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

etapa a): preparação da fase ativa aquosa:

a água purificada, o derivado de ácido naftóico, opcionalmente os emulsificantes hidrófilos no caso da preparação de uma emulsão óleo-em-água, os emolientes, os agentes molhantes, o agente quelante e o(s) agente(s)

gelificante (s) serem introduzidos em um béquer com agitação por meio de um desfloculador;

a mistura ser agitada sem aquecimento até a dispersão completa;

quando a mistura estiver homogênea, a fase aquosa ser levada a 60°C em banho-maria e o agente conservante metilparabeno ser introduzido;

etapa opcional b): preparação da fase graxa:

os emulsificantes lipófilos, os compostos oleosos e os agentes conservantes serem introduzidos em um béquer adicional com agitação por meio de um desfloculador;

a mistura ser levada a 60°C em banho-maria e o silicone volátil ser introduzido, se necessário, após homogeneização;

etapa opcional c): emulsificação:

a fase graxa ser introduzida lentamente na fase aquosa à temperatura de 60°C e com agitação por meio de um desfloculador, a fim de realizar a emulsificação;

prossegue-se o aquecimento por 5 minutos, deixa-se que o produto resfrie;

a agitação ser regulada em função da viscosidade;

etapa d): neutralização:

o neutralizante de agente gelificante é introduzido, se necessário, a 40°C, até um pH de $5,5 \pm 0,5$;

o pH é verificado novamente e o volume é completado com água;

o produto é homogeneizado e depois embalado;

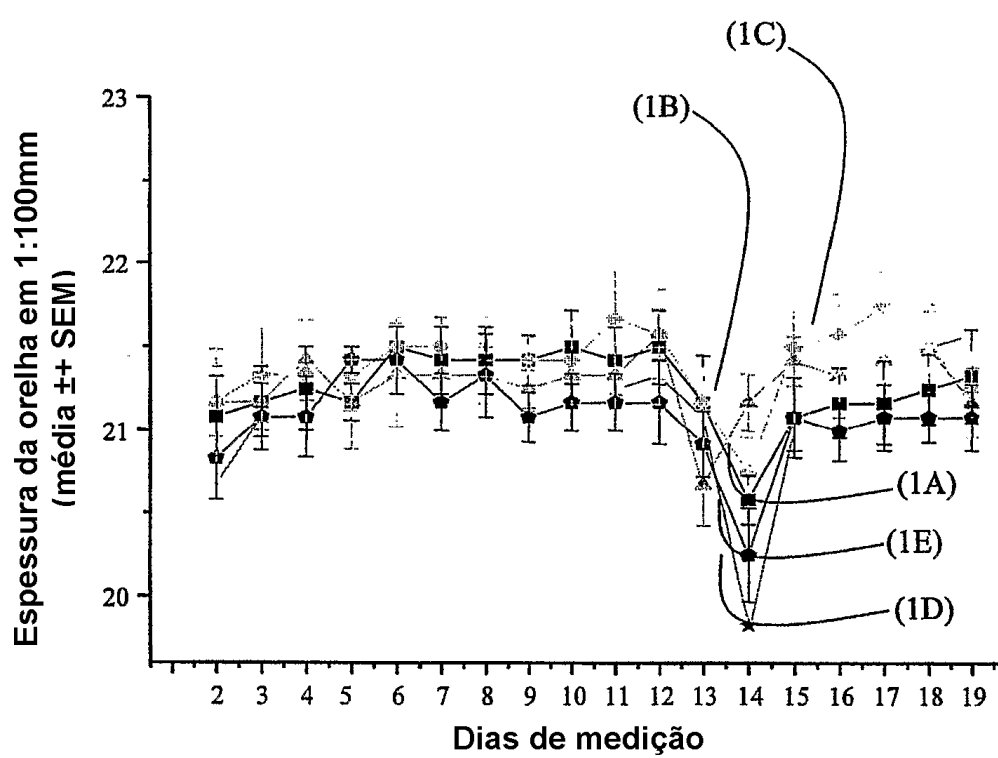
o composto do tipo polímero poliuretano ou seus derivados são introduzidos durante a etapa a) ou durante a etapa b) ou durante a etapa d) em função de sua natureza lipófila ou hidrófila.

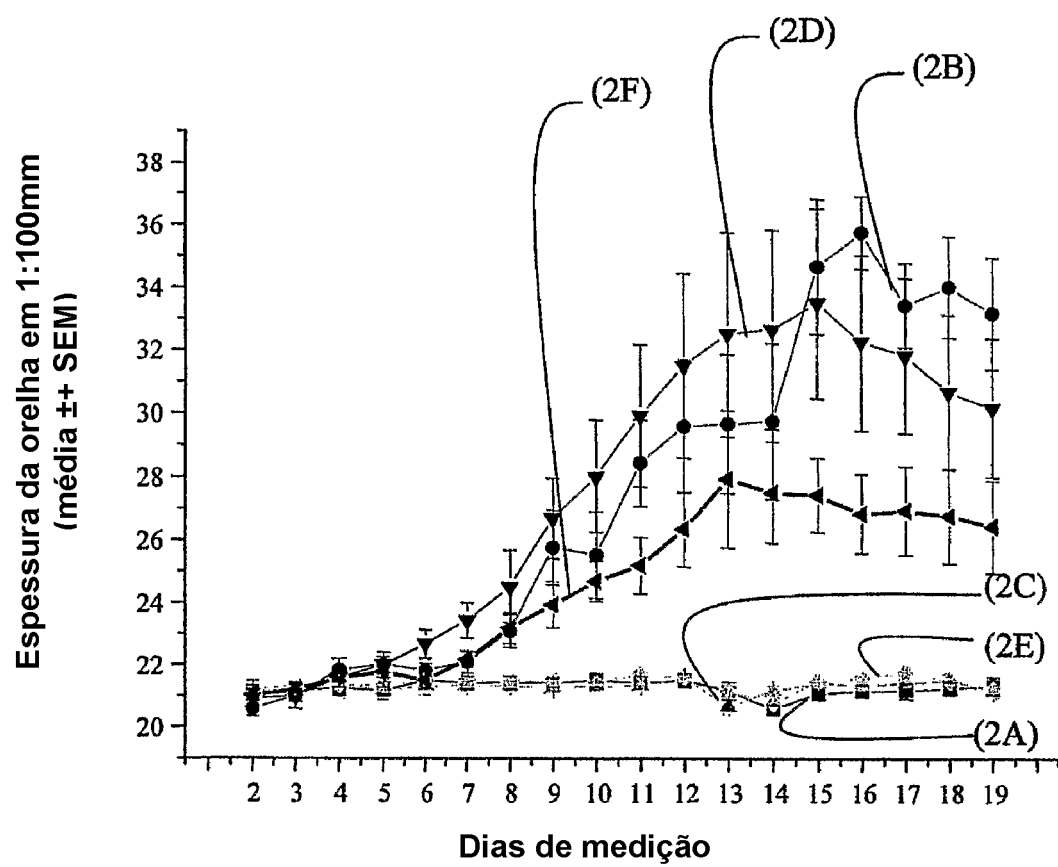
24. USO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser para a

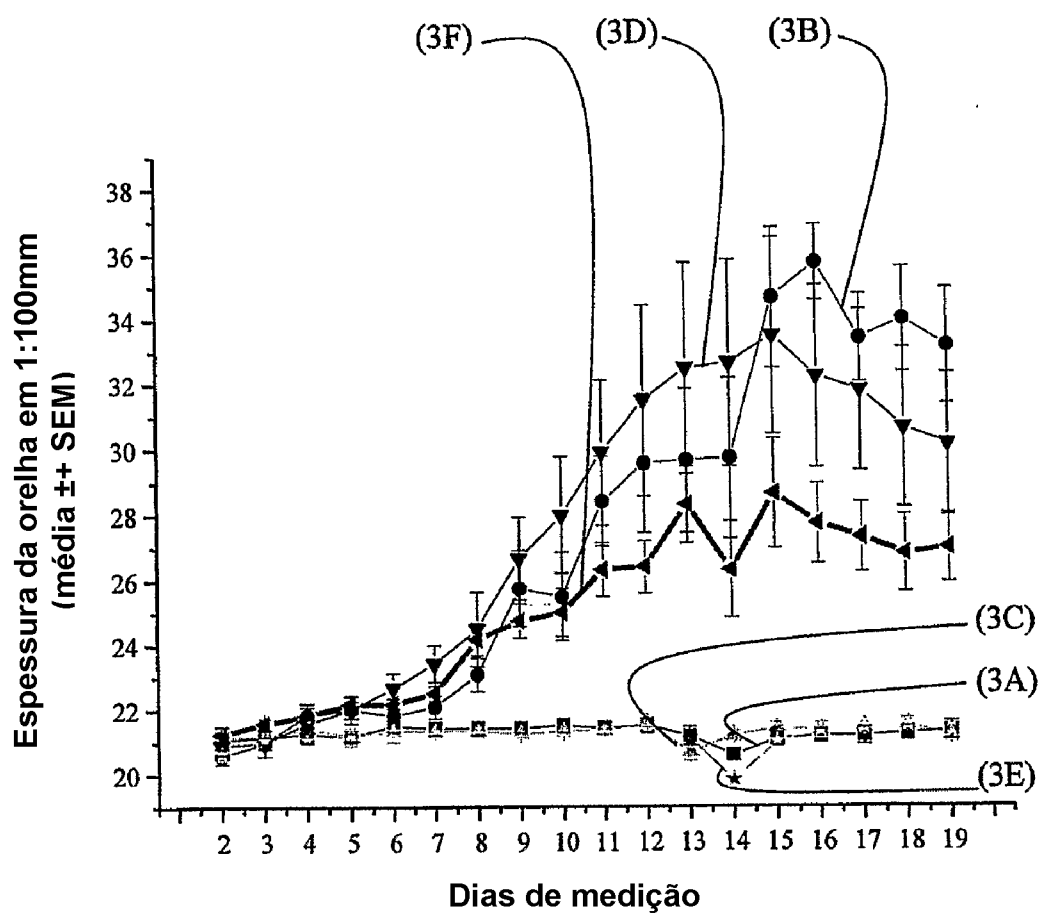
preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir queixas dermatológicas associadas com um distúrbio da queratinização que tem influência na diferenciação e na proliferação celular, em particular para tratar acne simples, acne comedoniana, acne papulopustular, acne papulocomedônica, acne nodulocística, acne conglobata, acne quelóide na nuca, acne miliar recorrente, acne necrótica, acne neonatal, acne ocupacional, acne rosácea, acne senil, acne solar e acne medicamentosa.

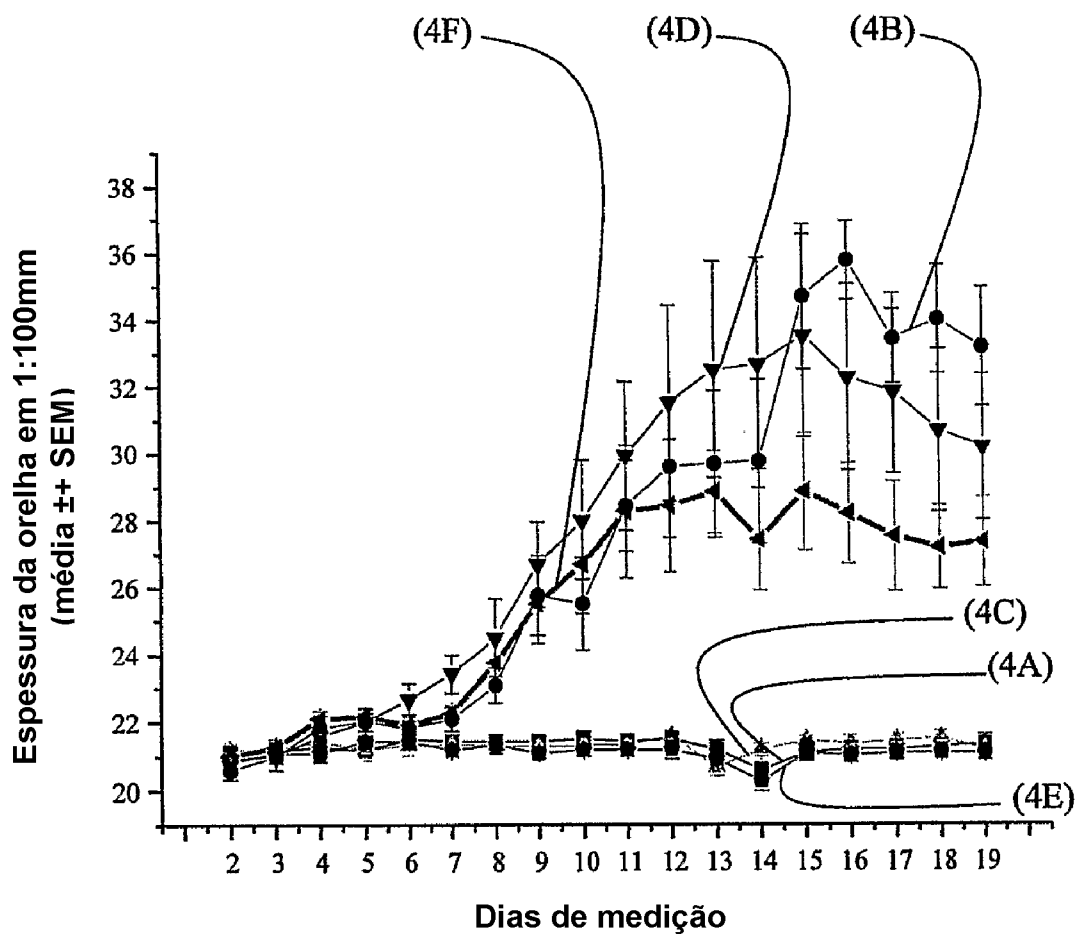
25. USO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado por ser para a preparação de uma composição farmacêutica destinada a prevenir ou a tratar acne simples.

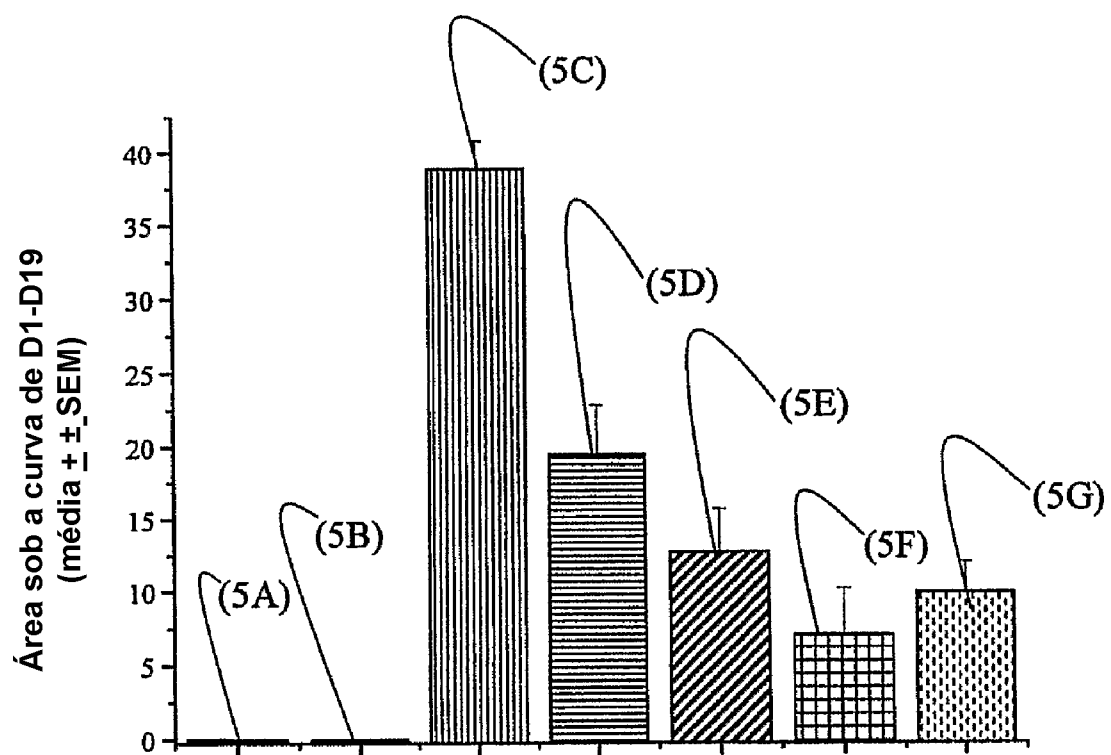
26. USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado por ser em uma pele propensa à acne, para combater a aparência oleosa da pele ou dos cabelos, na proteção contra os aspectos danosos da luz solar, ou em uma pele fisiologicamente oleosa, ou para prevenir e/ou combater o envelhecimento fotoinduzido ou cronológico.

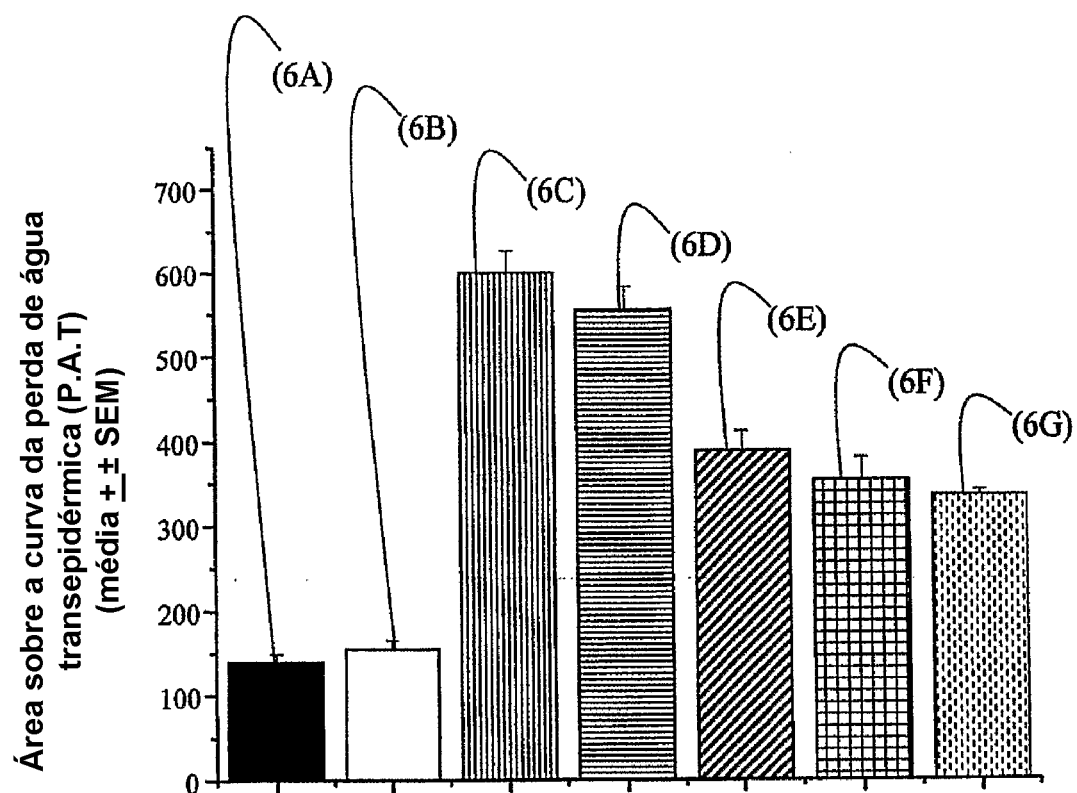
**Fig. 1**

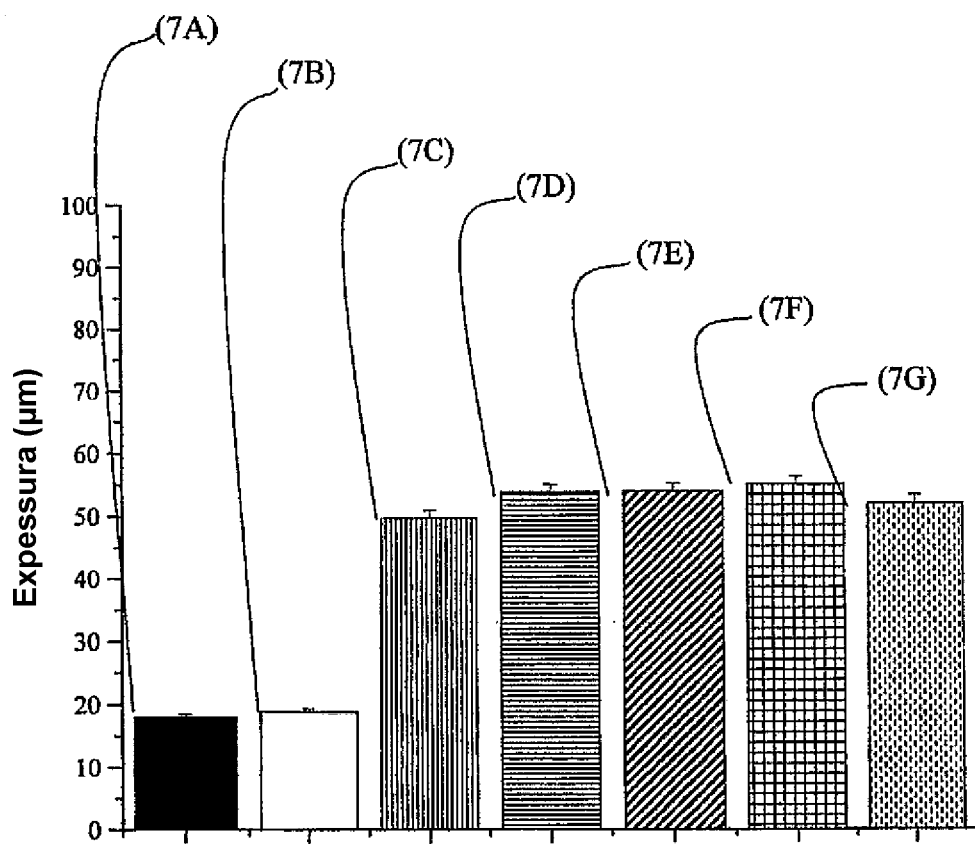
**Fig. 2**

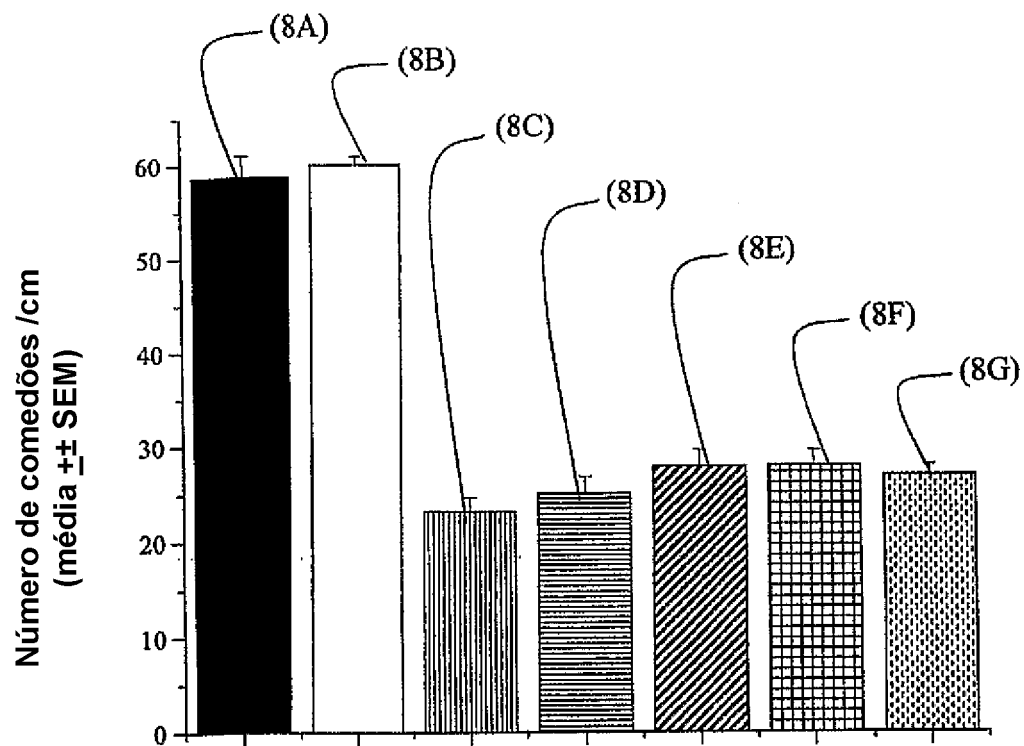
**Fig. 3**

**Fig. 4**

**Fig. 5**

**Fig. 6**

**Fig. 7**

**Fig. 8**