



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

(11) PI 0819026-7 B1



(22) Data do Depósito: 27/11/2008

(45) Data de Concessão: 05/05/2020

(54) Título: "MÉTODO PARA PRODUZIR UM GEL AQUOSO DE ADAPALENO E GEL AQUOSO DE ADAPALENO"

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 47/10; A61K 47/32; A61K 47/34; A61K 31/192.

(30) Prioridade Unionista: 27/11/2007 EP 07121665.9; 27/11/2007 US 60/996,618.

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

(72) Inventor(es): MAURICE EBEL; RICHARD DUGAT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008066339 de 27/11/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/068610 de 04/06/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/05/2010

(57) Resumo: MÉTODO PARA PRODUZIR UM GEL AQUOSO DE ADAPALENO E GEL AQUOSO DE ADAPALENO A presente invenção trata de um método para produzir um gel aquoso de adapaleno, método esse que compreende: preparar um meio gelificante A misturando água e propileno glicol e adicionando um agente gelificante; preparar um meio de adapaleno B dispersando o adapaleno em água, na presença de um tensoativo; adicionar o meio de adapaleno B ao meio gelificante A; e ajustar o pH a aproximadamente 4,7 - 5,3.

**“MÉTODO PARA PRODUZIR UM GEL AQUOSO DE ADAPALENO E GEL
AQUOSO DE ADAPALENO”**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção pertence ao campo dos processos de fabricação e trata da fabricação de um gel aquoso de adapaleno em escala industrial.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O adapaleno é um retinoide derivado do ácido naftoico. Ele é o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftanoico) e foi descrito no documento EP 0 199 636. Um método para sintetizar esse componente foi descrito no documento EP 0 358 574.

[003] O adapaleno é comercializado na forma de uma solução alcoólica, de um gel aquoso e de um creme, a uma concentração em peso de 0,1%. Essas composições são destinadas ao tratamento da acne.

[004] O documento WO 03/075908 descreve o uso de adapaleno a uma concentração em peso de 0,3% em um gel aquoso, para o tratamento dos distúrbios dermatológicos.

[005] Os processos de formulação clássicos são conhecidos pelo fato de necessitarem que os componentes sejam resfriados para obter uma mistura adequada de todos os ingredientes o que leva ao uso de equipamento industrial adicional.

[006] Assim, persiste uma necessidade para processos melhorados destinados à produção de gel aquoso de adapaleno em escala industrial.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[007] Os inventores relatam agora um método novo e vantajoso para produzir tais géis aquosos de adapaleno, em escala industrial.

[008] A presente invenção tem, portanto, por objeto um método

para produzir um gel aquoso de adapaleno, cujo método compreende as etapas de:

i) preparar um meio gelificante A misturando água e propileno glicol e adicionando um agente gelificante;

ii) preparar um meio de adapaleno B dispersando o adapaleno em água, na presença de um tensoativo;

sendo que as etapas (i) e (ii) são realizadas paralelamente ou qualquer uma das etapas (i) ou (ii) é realizada uma depois da outra;

iii) adicionar o meio de adapaleno B ao meio gelificante A;

iv) ajustar o pH pelo qual um gel é formado.

[009] Em uma realização particular, o agente gelificante na etapa (i) é adicionado após o propileno glicol. Em outra realização particular, o pH é ajustado a aproximadamente 4,7 – 5,3.

[010] Para os objetivos do referido método, cada etapa é vantajosamente realizada à temperatura ambiente. Consequentemente, os inconvenientes dos processos de formulação clássicos são superados com a presente invenção.

[011] Além disso, o meio A pode ainda conter um agente conservante que é dissolvido em propileno glicol à temperatura ambiente. O agente conservante é, de preferência, o metilparabeno.

[012] Adicionalmente, o meio A pode ainda conter um agente quelante e, de preferência, o EDTA dissódico que é dissolvido em água antes da adição de propileno glicol e do agente gelificante. O agente gelificante é, de preferência, o Carbopol 980.

[013] Em uma realização preferida da presente invenção, o tensoativo é um tensoativo não-iônico e preferencialmente um tensoativo de copolímero em bloco e mais preferencialmente um poloxâmero como, por exemplo, o poloxâmero 182, o poloxâmero 124 e é preferível o Poloxâmero 124

(Polietileno-Polipropileno Glicol, também conhecido como Pluronic® L44).

[014] A quantidade de adapaleno varia de 0,01% a 1%, de preferência de 0,1% a 0,3% e a razão em peso de adapaleno/água no meio de adapaleno B situa-se entre 6% e 23% e de preferência entre 6% e 20%.

[015] Em uma realização particular da presente invenção, o referido método compreende as etapas de:

i) preparar um meio gelificante A misturando e dissolvendo/solubilizando EDTA dissódico em água, adicionando propileno glicol e metilparabeno, misturando e adicionando Carbopol® 980, sendo que a proporção de propileno glicol/água situa-se entre 4% e 5% e de preferência em torno de 4,5%; separadamente;

ii) dispersar o adapaleno em água na presença de Poloxâmero 124, sendo que um meio de adapaleno B é obtido de modo que a proporção da razão em peso de fase ativa/adapaleno de adapaleno/água no meio de adapaleno B situa-se entre 6% e 23% e de preferência entre 6% e 20%;

iii) adicionar o meio de adapaleno B ao meio gelificante A;

iv) adicionar hidróxido de sódio para ajustar o pH.

[016] No referido método, o hidróxido de sódio é adicionado após a etapa (iii).

[017] Em uma realização específica, o pH é ajustado a aproximadamente 4,7 – 5,3.

[018] O objetivo da presente invenção engloba também um gel de adapaleno que pode ser obtido pelo referido método e o gel produzido de acordo com o método descrito anteriormente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[019] Na presente descrição, "um gel aquoso de adapaleno" designa uma composição aquosa gelificada, que é de preferência monofásica, e que contém adapaleno, de preferência como um ingrediente ativo único que

mostra um efeito cosmético ou terapêutico, e de preferência em um estado disperso.

[020] O adapaleno está presente no gel em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Ela varia de 0,001% a 5% e de preferência de 0,01% a 1% em peso, tipicamente entre 0,1% e 0,3% em peso, em relação ao peso total do gel aquoso. Em uma realização preferida, 0,3% é preferido.

[021] A adição de propileno glicol em um estágio bem inicial no processo é uma característica particular da presente invenção. Por estágio bem inicial, entende-se a primeira etapa e particularmente a etapa (i) do processo. Consequentemente, em uma realização particular, o agente gelificante na etapa (i) é adicionado após o propileno glicol.

[022] A presente invenção baseia-se em uma realização particular na solubilização do conservante no propileno glicol a 1 a 10%, de preferência aproximadamente 4-5%. Esse agente conservante está vantajosamente presente em uma quantidade suficiente para inibir o crescimento microbiano no gel durante o armazenamento e em particular a 0,01% a 3% em relação ao peso total do gel aquoso.

[023] O agente conservante é escolhido entre os seguintes agentes: cloreto de benzalcônio, bronopol, clorexidina, clorocresol e seus produtos derivados, álcool etílico, álcool fenético, fenoxietanol, sorbato de potássio, álcool benzílico, diazolidinilureia, parabenos, ou suas misturas.

[024] Esse agente conservante é de preferência escolhido entre a família dos parabenos. Ele pode ser, por exemplo, o metilparabeno.

[025] Essa solubilização é obtida vantajosamente à temperatura ambiente, com um equipamento comum de agitação em velocidade baixa ou moderada. Isso representa uma vantagem para o processo de fabricação, pois evita aquecer o meio gelificante A, de modo que, em escala industrial, esta invenção reduz vantajosamente o tempo de fabricação e a energia usada.

[026] Em uma realização particular, o meio A pode ainda compreender um agente quelante. O agente quelante é escolhido entre: o ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA), o ácido dietileno triamina penta-acético (DTPA), o ácido etilenodiamino di(O-hidroxifenil acético (EDDHA), o ácido hidroxí-2-etilenodiamino-triacético (HEDTA), o ácido etilenodiamino-di (O-hidroxí p-metil-fenil)-acético (EDDHMA) e o ácido etileno-diamino-di-(5-carboxi-2-hidroxifenil)-acético (EDDCHA).

[027] Em uma realização preferida, o agente quelante é o ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) ou um de seus sais, tais como o EDTA dissódico, como um ingrediente adicional. O EDTA ou um de seus sais é útil para quelar cátions de metais que podem estar presentes como impurezas na composição, o que permite evitar efeitos colaterais em certos pacientes. O EDTA inibe ainda o escurecimento da composição durante o armazenamento do gel. Os géis preparados de acordo com o método da presente invenção vantajosamente contêm EDTA, ou seus sais, de preferência EDTA dissódico, em uma quantidade de 0,05 a 0,5%, tipicamente aproximadamente 0,1%.

[028] Em uma realização preferida, o EDTA, ou o EDTA dissódico, é dissolvido em água antes da adição de propileno glicol e de agente gelificante.

[029] O agente gelificante é adaptado para fazer um gel fora de um meio aquoso. Ele é de preferência um polímero hidrodispersível que apresenta grande afinidade com a água. Esse polímero de preferência contém grupos carboxílicos livres que são neutralizados na totalidade ou parcialmente em uma forma de carboxilato através do uso de uma base. Como agentes gelificantes preferidos podem ser citados os polímeros vinílicos com grupos carboxilato hidrodispersíveis, tais como um gel de ácido poliacrílico, que é neutralizado por uma base, por exemplo, hidróxido de sódio. São também preferidos os polímeros que possuem um peso molecular de aproximadamente 1 250 000 a 4 000 000. Os

ácidos poliacrílicos reticulados tais como o ácido poliacrílico reticulado com polialquênil poliéteres estão também incluídos. For exemplo, os agentes gelificantes apropriados são escolhidos na seguinte lista: os carbômeros não sensíveis aos eletrólitos, vendidos sob a marca Ultrez 20[®], Carbopol 1382 ou Carbopol ETD2020[®] pela BF Goodrich, os polissacarídeos, entre os quais podem ser citados como exemplo não limitativo a goma de xantano tal como Xantura180[®] vendido pela Kelco, a goma de guar, as quitosanas, os carragenanos, a celulose e seus derivados tais como a hidroxipropilmetilcelulose em particular o produto vendido sob a marca Methocel E4 premium pela Dow Chemical ou a hidroxietilcelulose, em particular o produto vendido sob a marca Natrosol HHX 250[®] pela Aqualon, a família dos silicatos de alumínio ou de magnésio tais como o Veegum K vendido pela Vanderbilt, a família dos polímeros acrílicos acoplados com cadeias hidrófobas tais o copolímero PEG-150/decil/SMDI vendido sob a marca Aculyn 44 (policondensado que compreende pelo menos como elemento um polietilenoglicol com 150 ou 180 mols de óxido de etileno, ácido decílico e metileno bis(4-ciclo-hexi-lisocianato) (SMDI), 35% em peso em uma mistura de propileno glicol (39%) e água (26%)), a família dos amidos modificados tais como o amido de batatas vendido sob a marca Structure Solanace ou sua mistura, a família das poliacrilamidas tais como a mistura copolímero Sódio acriloldimetiltaurato / iso-hexadecano / polissorbato 80 vendido sob a marca Simulgel 600 pela Seppic, a poliacrilamida / isoparafina C13-14 / laureth-7 tal como o produto vendido sob a marca Sepigel 305 Seppic.

[030] Os agentes gelificantes preferidos são a família dos polímeros e de preferência os que são chamados polímeros carbômeros que são um polímero de poliacrilato reticulado tal como o carbômero 940, por exemplo carbopol[®] 980 (ácido 2-propenoico, polímero com 2,2-bis(hidroximetil)propano-1,3-diol 2-propenil éter) vendido pela Goodrich ou a família das poliacrilamidas e de preferência os que são chamados Simulgel 600

ou Sepigel 305.

[031] Os géis preparados de acordo com a presente invenção contêm de preferência de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% do agente gelificante, de preferência aproximadamente 1%, por exemplo, 1,1%. A razão em peso do agente gelificante/água em meio A pode variar de 1% a 1,5%.

[032] O meio de adapaleno B, que é vantajosamente preparado paralelamente, é tipicamente um meio em que o adapaleno está disperso.

[033] Vantajosamente, a razão em peso de adapaleno/água no meio de adapaleno B situa-se entre 6% e 23% e de preferência entre 6% e 20%. O meio B de preferência compreende um tensoativo. O tensoativo pode de preferência ser escolhido entre os copolímeros em bloco de óxido de etileno e de óxido de propileno, e suas misturas, e, de preferência, o gel é desprovido de qualquer tensoativo diferente dos copolímeros em bloco de óxido de etileno e de óxido de propileno. Os copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno que podem ser utilizados como tensoativo na nanoemulsão da presente invenção podem ser escolhidos, em particular, entre os copolímeros em bloco de fórmula (I) $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$, em que x, y, e z são inteiros tais que $x+z$ varia de 2 to 100 e y varia de 14 a 60, e suas misturas, e mais particularmente a entre os copolímeros em bloco acima que possuem um HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) que varia de 2 a 16.

[034] Esses copolímeros em bloco podem ser escolhidos, in particular, entre os poloxâmeros e em particular entre o Poloxâmero 231, tal como o produto vendido pela ICI com o nome Pluronic® L81, de fórmula (I) em que $x=z=6$ e $y=39$ (HLB 2); Poloxâmero 282, tal como o produto vendido pela ICI com o nome Pluronic® L92, de fórmula (I) em que $x=z=10$ e $y=47$ (HLB 6); e mais preferencialmente Poloxâmero 124, tal como o produto vendido pela ICI com o nome Pluronic® L44, de fórmula (I) em que $x=z=11$ e $y=21$ (HLB 16).

[035] Em uma realização preferida, os tensoativos apropriados possuem um HBL de 7 a 9, ou vários copolímeros não-iônicos de tipo polioxietileno e/ou polioxipropileno. Eles precisam ser líquidos de modo a serem facilmente incorporados na composição sem que seja preciso aquecê-los.

[036] O tensoativo pode ser classificado, de acordo com sua estrutura, sob os termos genéricos "iônico" (ânion, cátion, anfótero) ou "não-iônico". Os tensoativos não-iônicos são aqueles que não dissociam em íons em água e são, portanto, insensíveis às variações de pH.

[037] Entre os tensoativos, são usados preferencialmente, sem que essa lista seja limitativa, os tensoativos da família dos Poloxâmeros e mais particularmente Poloxâmero 124 e/ou Poloxâmero 182 ou tal como o propileno glicol, o dipropileno glicol, o dipelargonato de propileno glicol, o lauroglicol, o etoxidiglicol, o docussato de sódio.

[038] Os géis preparados de acordo com a presente invenção podem compreender esse tensoativo em uma quantidade de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, de preferência aproximadamente 0,2%.

[039] A quantidade de tensoativo no meio B pode variar, for exemplo, de 0,01% a 0,4% em peso em relação ao peso total do meio B.

[040] A neutralização dos grupos carboxílicos nos polímeros gelificantes pode ser realizada adicionando um agente neutralizante escolhido entre uma base, tal como amônia, hidróxido de sódio, aminas orgânicas tais como a alquilamina, ou dialquilamina, trialquilamina, alcanolamina, ou dialcanolamina. A referida alquilamina pode ser escolhido entre a metilamina, etilamina. O pH da mistura final, ou seja, após misturar meio de adapaleno B no meio gelificante A, é ajustado em aproximadamente 4,7-5,3.

[041] Em uma realização preferida, a presente invenção propõe um método que compreende as etapas de:

i) preparar um meio gelificante A misturando e opcionalmente dissolvendo/solubilizando o agente quelante tal como EDTA dissódico em água, adicionando propileno glicol e opcionalmente o agente conservante tal como metilparabeno, misturando, e adicionando o agente gelificante tal como Carbopol® 980 (ou Carbômero 940), em que a proporção de propileno glicol/água situa-se entre 4% e 5% e de preferência em torno 4,5%;

separadamente

ii) dispersar adapaleno em água na presença de um tensoativo tal como Poloxâmero 124, em que um meio de adapaleno B é obtido em que a proporção da razão entre adapaleno/fase ativa de adapaleno/água situa-se entre 6% e 20%;

iii) adicionar o meio de adapaleno B ao meio gelificante A;

iv) ajustar o pH a aproximadamente 4,7 – 5,3 pela adição de agentes neutralizantes tais com o hidróxido de sódio.

[042] Outro objeto da presente invenção é um gel de adapaleno que pode ser obtido pelo método de fabricação descrito aqui. Em particular, o objeto da presente invenção é que o gel é produzido de acordo com esse método. De preferência, o gel compreende 0,3% de adapaleno.

[043] Esse gel tem um interesse particular para o tratamento de doenças dermatológicas com um componente inflamatório ou proliferativo, escolhidas entre:

- a acne comum (acne vulgar), os comedões, a acne polimórfica, a acne nodulocística, a acne conglobata, a acne secundária a acne solar, a acne medicamentosa ou a acne ocupacional,

- as formas alaistradas e/ou severas de psoríase, ictioses e estados ictiosiformes;

- a doença de Darier;

- as queratoses actínicas;

- a queratodermia palmoplantar e a queratose pilar;
- as leucoplasias e os estados leucoplasiformes, o líquen plano;
- quaisquer preparações dermatológicas benignas ou malignas, severas e extensas.

[044] O gel é particularmente apropriado para o tratamento da acne, tal como a acne comum, e em particular para o tratamento da acne comum de intensidade moderada a moderadamente severa.

[045] O exemplo a seguir é dado para fins ilustrativos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[046] A Figura 1 é um diagrama de fluxo que ilustra o processo de fabricação de gel de adapaleno.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE GEL DE ADAPALENO A 0,3% (2000KG)

[047] O processo de fabricação para a produção comercial de Gel de Adapaleno a 0,3% está descrito a seguir. Ver também a Figura 1.

I. MEIO DE CARBÔMERO

a) Em um recipiente de aço inoxidável de tamanho adequado, para fazer a mistura inicial, é adicionada água purificada (88,92%);

b) Ela é colocada em um dissolvedor e misturada;

c) A quantidade pré-pesada de Edetato Dissódico (0,10%) é adicionada e misturada;

d) Em um recipiente de aço inoxidável, usando um dissolvedor, as quantidades pré-pesadas de propileno glicol (4%) e metilparabeno (0,2%) são adicionadas e misturadas até dissolução completa;

e) A solução de propileno glicol/metilparabeno é adicionada ao recipiente que contém a composição inicial e misturada;

f) Sob agitação, a quantidade pré-pesada de Carbômero 940

(Carbopol 980) é adicionada (1,10%);

g) A mistura é mantida até que o meio esteja homogêneo.

II. MEIO DE ADAPALENO

a) Em outro recipiente de aço inoxidável, a quantidade especificada de água purificada (1%) é adicionada e misturada;

b) As quantidades pré-pesadas de Poloxâmero 124 (0,2%) e Adapaleno (0,3%) são adicionadas;

c) A mistura é mantida até que o adapaleno esteja disperso;

d) O meio de adapaleno é misturado com um dissolvedor.

III. FASE DE MISTURA INICIAL

a) O meio de adapaleno é transferido para o meio de carbômero;

b) O meio recém obtido é misturado.

IV. FASE DE MISTURA FINAL

a) O lote é transferido para um misturador com movimento contrário e misturado;

b) Uma solução de hidróxido de sódio pré-pesado (0,18%) é preparada com água purificada (1%) em um recipiente separado e adicionada à fase de mistura inicial;

c) O lote é misturado;

d) O pH é verificado e registrado (Faixa: 4,7 – 5,3);

e) Se o pH estiver dentro da faixa, o volume restante de água purificada é adicionado qsp 100%. Se o pH estiver abaixo ou acima da faixa especificada, o lote é ajustado com uma solução de ácido hidrocloreto ou hidróxido de sódio a pH $5,0 \pm 0,3$.

V. TESTE DO PRODUTO, PREENCHIMENTO, E EMBALAGEM

a) Usando uma bomba de transferência, o produto é filtrado em um filtro de tela com malha 80 para o excipiente;

b) O produto a granel é colocado nos tubos especificados. O

código do lote e a data de validade são aplicados sobre o lacre no final do tubo durante a operação de lacramento do tubo;

c) As amostras representativas do produto embalado são submetidas a teste;

d) A embalagem secundária é realizada, para obter o produto acabado.

EXEMPLO 2

PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE GEL DE ADAPALENO A 0,1% (2000KG)

[048] O processo de fabricação para a produção comercial de Gel de Adapaleno a 0,1% é descrita a seguir. Ver também a Figura 1.

I. MEIO DE CARBÔMERO

a) Em um recipiente de aço inoxidável de tamanho adequado, para fazer a mistura inicial, é adicionada água purificada (88,92%);

b) Ela é colocada em um dissolvedor e misturada;

c) A quantidade pré-pesada de Edetato Dissódico (0,10%) é adicionada e misturada;

d) Em um recipiente de aço inoxidável, usando um dissolvedor, as quantidades pré-pesadas de propileno glicol (4%), fenoxietanol e metilparabeno (0,1%) são adicionadas e misturadas até dissolução completa;

e) A solução de propileno glicol/metilparabeno é adicionada ao recipiente que contém a composição inicial e misturada;

f) Sob agitação, a quantidade pré-pesada de Carbômero 940 (Carbopol 980) é adicionada (1,10%);

g) A mistura é mantida até que o meio esteja homogêneo.

II. MEIO DE ADAPALENO

a) Em outro recipiente de aço inoxidável, a quantidade especificada de água purificada (1%) é adicionada e misturada;

b) As quantidades pré-pesadas de Poloxâmero 182 (0,2%) e

Adapaleno (0,1%) são adicionadas;

- c) A mistura é mantida até que o adapaleno esteja disperso;
- d) O meio de adapaleno é misturado com um dissolvedor.

III. FASE DE MISTURA INICIAL

- a) O meio de adapaleno é transferido para o meio de carbômero;
- b) O meio recém obtido é misturado.

IV. FASE DE MISTURA FINAL

a) O lote é transferido para um misturador com movimento contrário e misturado;

b) Uma solução de hidróxido de sódio pré-pesado (0,18%) é preparada com água purificada (1%) em um recipiente separado e adicionada à fase de mistura inicial;

c) O lote é misturado;

d) o pH é verificado e registrado (Faixa: 4,7 – 5,3);

e) Se o pH estiver dentro da faixa, o volume restante de água purificada é adicionado qsp 100%. Se o pH estiver abaixo ou acima da faixa especificada, o lote é ajustado com uma solução de ácido hidrocloreto ou hidróxido de sódio a pH $5,0 \pm 0,3$.

V. TESTE DO PRODUTO, PREENCHIMENTO, E EMBALAGEM

a) Usando uma bomba de transferência, o produto é filtrado em um filtro de tela com malha 80 para o excipiente;

b) O produto a granel é colocado nos tubos especificados. O código do lote e a data de validade são aplicados sobre o lacre no final do tubo durante a operação de lacramento do tubo;

c) As amostras representativas do produto embalado são submetidas a teste;

d) A embalagem secundária é realizada, para obter o produto acabado.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA PRODUIR UM GEL AQUOSO DE ADAPALENO, caracterizado por compreender as etapas de:

i) formular um meio gelificante A misturando água, propileno glicol, um agente conservante, e adicionando um agente gelificante;

ii) formular um meio de adapaleno B dispersando o adapaleno em água, na presença de um tensoativo;

com a condição de que as etapas (i) e (ii) são realizadas paralelamente ou qualquer das etapas (i) ou (ii) é realizada uma depois da outra;

iii) adicionar o meio de adapaleno B ao meio gelificante A; e

iv) ajustar o pH pela adição de um agente neutralizante no mesmo;

em que um gel é formado, estando referido adapaleno em um estado disperso em referido gel; referido adapaleno sendo o único ingrediente ativo que exibe um efeito cosmético ou terapêutico em referido gel; e todas as etapas em referido método sendo conduzidas à temperatura ambiente.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo agente gelificante ser adicionado na etapa (i) após o propileno glicol.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo pH ser ajustado a aproximadamente 4,7 a 5,3.

4. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo agente conservante ser dissolvido em propileno glicol à temperatura ambiente.

5. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo agente conservante compreender metilparabeno.

6. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo meio A conter ainda um agente quelante.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo agente quelante ser dissolvido em água antes da adição do propileno glicol e do agente gelificante.

8. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 4 a 7, caracterizado pelo agente gelificante compreender ácido 2-propenoico, polímero com 2,2- bis(hidroximetil)propano-1,3-diol 2-propenil éter.

9. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 4 a 8, caracterizado pelo tensoativo compreender um poloxâmero.

10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo poloxâmero compreender Poloxâmero 124.

11. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 4 a 10, caracterizado pelo gel compreender adapaleno em uma quantidade que varia de 0,01% a 1%.

12. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 4 a 11, caracterizado pela razão em peso de adapaleno/água no meio de adapaleno B situar-se entre 6% e 23%.

13. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 4 a 12, caracterizado por compreender as etapas de:

i) formular um meio gelificante A misturando e dissolvendo EDTA dissódico em água, adicionando propileno glicol e metilparabeno, misturando e adicionando ácido 2-propenoico, polímero com 2,2- bis(hidroximetil)propano-1,3-diol 2-propenil éter, sendo que a proporção de propileno glicol/água situa-se entre 4% e 5%;

ii) dispersar separadamente o adapaleno em água na presença de Poloxâmero 124, sendo que um meio pastoso de adapaleno B é obtido, em que a proporção da razão em peso de fase ativa/adapaleno de adapaleno/água no meio pastoso de adapaleno B situa-se entre 6% e 23%;

iii) adicionar o meio pastoso de adapaleno B ao meio gelificante A;

iv) adicionar hidróxido de sódio para ajustar o pH a aproximadamente 4,7 a 5,3; em que um gel é formado, estando dito adapaleno em um estado disperso em dito gel; dito adapaleno sendo o único ingrediente ativo que exibe um efeito cosmético ou terapêutico em dito gel; e todas as etapas em dito método sendo conduzidas à temperatura ambiente.

14. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 4 a 11, caracterizado pelo hidróxido de sódio ser adicionado após a etapa (iii).

15. GEL AQUOSO DE ADAPALENO, caracterizado por ser obtido pelo método, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 4 a 14.

16. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 12, caracterizado pelo agente quelante compreender EDTA dissódico.

17. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 12, caracterizado pelo gel compreender adapaleno em uma quantidade que varia de 0,1% a 0,3%.

18. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pela razão em peso de adapaleno/água no meio de adapaleno B estar entre 6% e 20%.

