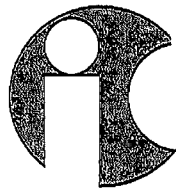




No. 14-139629- -00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:49:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS
QUE COMPRENDEN BEXAROTENO Y CORTICOSTEROIDES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALMIRALL, S.A.

DOMICILIO BARCELONA. ESPAÑA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-139629- -00000-0000 Fecha: 2014-06-27 16:49:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 48 50
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/005237	Fecha 2012//12/18
	Publicación Internacional No.	WO 2013/104399 A1	Fecha 2013/07/18
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS QUE COMPRENDEN BEXAROTENO Y CORTICOSTEROIDES		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/000, A61K 009/006, A61K 031/092, A61K 031/573, A61K 047/002, A61P 017/006		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	ALMIRALL, S.A.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Ronda del General Mitre 151, E-08022, Barcelona, España	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Barcelona	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	España	España
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. EVERS	Fritjof	Alemán
	2. FIELHAUER	Sabine	Alemán
	3. MALLWITZ	Henning	Alemán
	4. TROMMER	Hagen	Alemán
	5. WILLERS	Christoph	Alemán
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1 Alemania		Reinbek Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Alemania
	2. Alemania		Reinbek Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Alemania
	3 Alemania		Reinbek Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Alemania
	4 Alemania		Reinbek Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Alemania
	5. Alemania		Reinbek Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Alemania
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)		

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11	
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>	
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.EUROPA		EP	12000077.3	2012/01/09
2.U.S.A		US	61/585,786	2012/01/12
3. EUROPA		EP	12000909.7	2012/02/13
4.U.S.A		US	61/598,095	2012/02/13
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
		Micro, pequeñas y medianas empresas	☐	
		Universidades públicas o privadas	☐	
		Entidades sin ánimo de lucro	☐	
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0067746	Fecha 2014/06/27	
		N° 14-0067740	Fecha 2014/06/27	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia de Páez</i> <i>TP #23555</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 30 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de ALMIRALL, S.A. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales a 10. por \$186.000

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 July 2013 (18.07.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/104399 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/192 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/005237

(22) International Filing Date:

18 December 2012 (18.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

12000077.3	9 January 2012 (09.01.2012)	EP
61/585,786	12 January 2012 (12.01.2012)	US
12000909.7	13 February 2012 (13.02.2012)	EP
61/598,095	13 February 2012 (13.02.2012)	US

(71) Applicant: **ALMIRALL, S.A.** [ES/ES]; Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors: **EVERS, Fritjof**; Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek (DE). **FIELHAUER, Sabine**; Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek (DE). **MALLWITZ, Henning**; Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek (DE). **TROMMER, Hagen**; Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek (DE). **WILLERS, Christoph**; Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek (DE).

(74) Agent: **KIERDORF, Theodor**; Polypatent, Sattlerweg 14, 51429 Bergisch Gladbach (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2013/104399 A1

(54) Title: TOPICAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING BEXAROTENE AND A CORTICOSTEROIDS

(57) Abstract: Topical pharmaceutical compositions are described comprising: a) bexarotene, b) a corticosteroid, and c) a carrier or vehicle. Said compositions are useful for the treatment of skin disorders.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS QUE COMPRENDEN BEXAROTENO Y CORTICOSTEROIDES

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden bexaroteno y corticosteroides. La combinación de estos dos principios activos produce un efecto antipsoriásico significativo y una tolerancia mejorada. Las composiciones proporcionadas son estables y pueden aplicarse fácilmente sobre grandes áreas superficiales de la piel. La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de las composiciones y a métodos de tratamiento mediante la administración de las mismas.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La psoriasis es una enfermedad caracterizada por proliferación epidérmica que muestra queratinización prematura, alargamiento, dilatación y aumento de la permeabilidad de los capilares superficiales en la dermis. Existe una activación inmunitaria asociada con signos de inflamación. Las lesiones clínicamente activas son zonas enrojecidas, elevadas con escama superficial que se desprende fácilmente produciendo un aspecto plateado. Normalmente estas placas psoriásicas están diferenciadas y bien delimitadas, rodeadas por piel de aspecto normal.

En la mayor parte de los casos, las placas aparecen sólo en una zona limitada del cuerpo, tal como las superficies extensoras de las articulaciones, en particular codos y rodillas, y el tronco, en particular la zona del sacro. Sin embargo, no son infrecuentes en las uñas, el cuero cabelludo o las zonas intertriginosas en pliegues corporales y los genitales.

De la manera más común, la evolución clínica es crónica, con una tendencia a fluctuaciones en la gravedad de la enfermedad que puede estar asociada con factores externos tales como cambios estacionales o factores internos tales como estrés, aunque los pacientes pueden experimentar a veces periodos sin actividad o con actividad muy baja de la enfermedad.

Actualmente no está disponible ningún tratamiento curativo para la psoriasis. Los grados de leves a moderados de la enfermedad con afectación sólo de un área superficial corporal limitada se tratan principalmente con formulaciones tópicas que contienen corticosteroides, análogos de vitamina D, ácido salicílico y derivados de alquitrán, solos o en combinación. El producto líder en el mercado es la combinación de calcipotriol con dipropionato de betametasona, comercializado con el nombre comercial Daivobet. Los pacientes que responden bien inicialmente a uno de estos tratamientos pueden encontrar con el tiempo que disminuye la respuesta al tratamiento.

En el caso de lesiones psoriásicas extensas pueden usarse retinoides de manera sistémica. Sin embargo, sólo está disponible una preparación tópica que contiene un retinoide: Zorac®, un gel o crema de tazaroteno al 0,05 % o al 0,1%.

Por tanto, existe la necesidad de nuevos tratamientos tópicos para el tratamiento de psoriasis que tengan mejor eficacia que los regímenes usados actualmente como primera línea y también que aumenten las opciones terapéuticas para casos difíciles o que no responden al tratamiento.

La combinación de múltiples medicamentos tópicos es un enfoque común para la terapia de la psoriasis. Una ventaja obvia de combinar corticosteroides y retinoides es la posible capacidad de los corticosteroides para mejorar la eficacia de la terapia con retinoides y para reducir la incidencia de irritación cutánea inducida por retinoides.

Varios ensayos clínicos han establecido el beneficio del uso de un corticosteroide tópico en un tratamiento concomitante con gel de tazaroteno en el tratamiento sobre psoriasis en placas (Green et Sadoff, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2002, 6 (2), 95-102). El estudio notificado en este artículo describe la aplicación de diferentes corticosteroides por la mañana y gel de tazaroteno por la noche. Dhawan *et al.* describen un estudio con 10 pacientes que tenían psoriasis del tipo en placas localizadas, tratados con espuma de valerato de betametasona por la mañana y crema de tazaroteno tópica por la noche (*Journal of Drugs in Dermatology*, 2005, 4 (2), 228-230). Más recientemente, van de Kerkhof compara la combinación de tazaroteno con diversos corticosteroides tópicos con monoterapia con tazaroteno y muestra la superioridad del tratamiento de combinación (*Dermatologic Therapy*, 2006, 19, 252-263).

Además, algunas solicitudes de patente describen combinaciones tópicas de tazaroteno con corticosteroides (documentos CN1478478, CN1528313, WO98/36753 o WO03/030896). Sin embargo, hasta ahora no hay ninguna combinación aprobada de tazaroteno o cualquier otro retinoide con un corticosteroide para el tratamiento tópico de psoriasis. Esto se debe principalmente al hecho de que es muy difícil obtener formulaciones estables de dos principios activos con propiedades fisicoquímicas tan diferentes.

El bexaroteno es un retinoide que se comercializa como Targretin® Gel en los EE.UU. para el tratamiento de lesiones cutáneas de linfoma de células T crónico. Es un ligando específico de receptores X de retinoides (RXR), que se une a RXR (RXR α y RXR β), pero no al receptor de ácido retinoico (RAR).

Se han publicado datos preliminares de un estudio abierto sobre su uso en psoriasis por Breneman *et al.* (Breneman D, Shet P, Berger V, Naini V, Stevens V J Drugs Dermatol. Phase II clinical trial of bexarotene gel 1% in psoriasis. Mayo de 2007; 6(5):501-6), que notificaron cierta mejora inicial en pacientes con psoriasis tras tratamiento durante hasta 24 semanas.

Sorprendentemente, los datos experimentales proporcionados en esta solicitud muestran que la combinación de corticosteroides con bexaroteno produce un efecto antipsoriásico que es mayor que el efecto de la combinación de corticosteroides con calcipotriol (como en Daivobet®, el producto comercial de referencia) o con otros retinoides usados actualmente en monoterapia o en terapia concomitante como tazaroteno. Además, las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención son física y químicamente estables, fáciles de aplicar y bien aceptadas por los pacientes. Son particularmente adecuadas para la aplicación una vez al día.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se han desarrollado nuevas composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden:

a) bexaroteno,

b) un corticosteroide o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

c) un portador o vehículo.

La invención se refiere además al uso de una composición tal como se definió anteriormente, para su uso tal como se definió anteriormente en el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel.

- 5 La invención también se refiere al uso de una composición tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel.

- 10 La invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto aquejado de un trastorno de la piel que comprende aplicar a la zona afectada de la piel una cantidad eficaz de una composición farmacéutica tópica tal como se definió anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

La invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) bexaroteno,
- b) al menos un corticosteroide o cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 20 c) un portador o vehículo.

Según la invención, el corticosteroide se selecciona de clobetasol, betametasona, mometasona, prednicarbato, metilprednisolona, triamcinolona, halobetasol, halcinonida, desoximetasona, fluocinonida, hidrocortisona, prednisolona, fluocortolona, 25 clorocortolona, fluocinolona, diflucortolona, desonida, dexametasona, alclometasona y desoximetasona, o cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el corticosteroide se selecciona de 17-propionato de clobetasol, 30 dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, furoato de mometasona, prednicarbato, aceponato de metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, halcinonida, desoximetasona, fluocinonida, hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, prednisolona, pivalato de fluocortolona, pivalato de clorocortolona, acetónido de fluocinolona, valerato de diflucortolona, 35 desonida, dexametasona y ésteres de la misma, dipropionato de alclometasona y desoximetasona, o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el corticosteroide se selecciona de 17-propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, furoato de mometasona, prednicarbato, aceponato de metilprednisolona y acetónido de triamcinolona, o mezclas de los mismos.

5

En una realización particularmente preferida, el corticosteroide es betametasona o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona y valerato de betametasona; preferiblemente la betametasona está en forma de dipropionato de betametasona.

10

La betametasona (n.º de registro CAS 378-44-9) tiene la fórmula empírica $C_{22}H_{29}FO_5$ y un peso molecular de 392,46.

El dipropionato de betametasona es el éster de 17,21-dipropionato de betametasona.

15

Químicamente, el dipropionato de betametasona es 17,21-dipropionato de 9-fluoro-11 β ,17,21-trihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona, con la fórmula empírica $C_{28}H_{37}FO_7$, y un peso molecular de 504,6.

El valerato de betametasona es 17-valerato de 9-fluoro-11 β ,17,21-trihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona, con la fórmula empírica $C_{27}H_{37}FO_6$ y un peso molecular de 476,59.

20

Normalmente, la concentración de corticosteroide está en el intervalo del 0,01% en peso al 0,3% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,05% en peso al 0,1% en peso, basado en el peso total de la composición.

25

La composición farmacéutica tópica según la invención puede formularse en forma de una crema, un gel, un oleogel, una pomada, una pasta, una suspensión, una loción, una espuma, una pulverización, un aerosol o una disolución, preferiblemente en forma de una crema, una pomada o una loción.

30

La Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Data Standards Manual, Dosage Form (versión 08) define pomada como "una forma de dosificación semisólida, que contiene habitualmente menos del 20% de agua y componentes volátiles y más del 50% de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo, que es generalmente para la aplicación externa a la piel o membranas mucosas".

35

La Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Data Standards Manual, Dosage Form (versión 08) define crema como “una forma de dosificación semisólida, en emulsión, que contiene habitualmente más del 20% de agua y componentes volátiles y/o menos del 50% de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo, que es generalmente para la aplicación externa a la piel o membranas mucosas”.

Normalmente, la concentración de betametasona está en el intervalo del 0,01% en peso al 0,3% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,05% en peso al 0,1% en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización particular, la concentración de betametasona es del 0,05% en peso (el 0,064% en peso como dipropionato de betametasona o el 0,061% en peso como valerato de betametasona) o el 0,1% en peso (el 0,128% en peso como dipropionato de betametasona o el 0,121% en peso como valerato de betametasona), basado en el peso total de la composición.

Normalmente, la concentración de bexaroteno está en el intervalo del 0,1% en peso al 2,0% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,25% en peso al 1% en peso, más preferiblemente del 1% en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización particular, la concentración de bexaroteno es del 0,25% en peso, el 0,5% en peso o el 1% en peso basado en el peso total de la composición.

También es una realización de la presente invención una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

- a) el 0,25% en peso de bexaroteno,
- b) el 0,05% en peso de betametasona, y
- c) un portador o vehículo.

En una realización particular la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 0,25% en peso de bexaroteno y el 0,05% en peso de betametasona basado en el peso total de la composición, está en forma de una crema, una pomada, una loción o un oleogel.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

- a) el 0,5% en peso de bexaroteno,

- b) el 0,05% en peso de betametasona, y
- c) un portador o vehículo.

5 En una realización particular la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 0,5% en peso de bexaroteno y el 0,05% en peso de betametasona basado en el peso total de la composición, está en forma de una crema, una pomada, una loción o un oleogel.

10 También es una realización de la presente invención una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

- a) el 0,5% en peso de bexaroteno,
- b) el 0,1% en peso de betametasona, y
- c) un portador o vehículo.

15 En una realización particular la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 0,5% en peso de bexaroteno y el 0,1% en peso de betametasona basado en el peso total de la composición, está en forma de una crema, una pomada, una loción o un oleogel.

20 Una realización preferida de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:
a) el 1,0% en peso de bexaroteno,
b) el 0,05% en peso de betametasona, y
c) un portador o vehículo.

25 En una realización particular preferida la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 1,0% en peso de bexaroteno y el 0,05% en peso de betametasona basado en el peso total de la composición, está en forma de una crema, una pomada, una loción o un oleogel.

30 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:
a) el 1,0% en peso de bexaroteno,
b) el 0,1% en peso de betametasona, y
35 c) un portador o vehículo.

En una realización particular preferida la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 1,0% en peso de bexaroteno y el 0,1% en peso de betametasona basado en el peso total de la composición, está en forma de una crema, una pomada, una loción o un oleogel.

5

Según una realización de la invención, en la composición según la invención la betametasona está en forma de dipropionato de betametasona.

10 En otra realización, la concentración de dipropionato de betametasona está en el intervalo del 0,01% en peso al 0,3% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,05% en peso al 0,1% en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización particular, la concentración de dipropionato de betametasona es del 0,05% en peso o el 0,1% en peso, basado en el peso total de la composición.

15

También es una realización de la presente invención una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

a) el 0,25% en peso de bexaroteno,

b) el 0,05% en peso de dipropionato de betametasona, y

20 c) un portador o vehículo.

En una realización particular la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 0,25% en peso de bexaroteno y el 0,05% en peso de dipropionato de betametasona basado en el peso total de la composición, está en forma de una crema, una pomada o una loción.

25

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

a) el 0,5% en peso de bexaroteno,

30 b) el 0,05% en peso de dipropionato de betametasona, y

c) un portador o vehículo.

En una realización particular la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 0,5% en peso de bexaroteno y el 0,05% en peso de dipropionato de betametasona basado en el peso total de la composición, está en forma de una crema, una pomada o una loción.

35

También es una realización de la presente invención una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

- a) el 0,5% en peso de bexaroteno,
- b) el 0,1% en peso de dipropionato de betametasona, y
- 5 c) un portador o vehículo.

En una realización particular la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 0,5% en peso de bexaroteno y el 0,1% en peso de dipropionato de betametasona basado en el peso total de la composición,
10 está en forma de una crema, una pomada o una loción.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

- a) el 1,0% en peso de bexaroteno,
- 15 b) el 0,05% en peso de dipropionato de betametasona, y
- c) un portador o vehículo.

En una realización particular preferida la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 1,0% en peso de bexaroteno y el 0,05% en peso de dipropionato de betametasona basado en el peso total de la composición,
20 está en forma de una crema, una pomada o una loción.

Otra realización preferida de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende, basado en el peso total de la composición:

- 25 a) el 1,0% en peso de bexaroteno,
- b) el 0,1% en peso de dipropionato de betametasona, y
- c) un portador o vehículo.

En una realización particular preferida la composición farmacéutica tópica descrita anteriormente, es decir que comprende el 1,0% en peso de bexaroteno y el 0,1% en peso de dipropionato de betametasona basado en el peso total de la composición,
30 está en forma de una crema, una pomada o una loción.

35 Normalmente, el portador o vehículo se selecciona de agua, hidrocarburos del petróleo, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos, alcoholes C₂-C₈ lineales o ramificados,

saturados o insaturados, polioles, alcoholes aromáticos, éteres de alquilenglicol, ésteres de alquilenglicol, ceras naturales, siliconas o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el portador o vehículo se selecciona de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos, alcoholes C₂-C₈ lineales o ramificados, saturados o insaturados, polioles, alcoholes aromáticos, éteres de alquilenglicol, ésteres de alquilenglicol y ceras naturales o mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención pueden opcionalmente comprender además otros aditivos farmacéutica y/o cosméticamente aceptables bien conocidos, tales como, por ejemplo antiirritantes, antioxidantes, agentes tamponantes (agentes de ajuste del pH), agentes quelantes, emolientes, agentes de potenciación de la penetración, agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes espesantes, agentes humectantes, y similares, o mezclas de los mismos.

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica tópica tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel.

Otra realización de la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica tópica tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel.

Una realización adicional de la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto aquejado de un trastorno de la piel que comprende aplicar a la zona afectada de la piel de dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición tal como se definió anteriormente.

El método de uso de la composición farmacéutica tópica de la invención es mediante su aplicación para cubrir completamente la zona afectada, formando una barrera oclusiva. La frecuencia de aplicación habitual es una vez al día, aunque puede lograrse una terapia de mantenimiento adecuada para algunos pacientes con una aplicación menos frecuente.

Tal como se usa en el presente documento, el término trastorno de la piel se refiere a trastornos de la piel con patrones de inflamación y/o infiltración. Ejemplos de estos

trastornos son psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico), dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, eccema xerótico, eccema del cuero cabelludo, eccema de manos, dishidrosis, eccema discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis, autoeccematización, acné, rosácea y linfomas cutáneos de células T (CTL) tales como micosis fungoide (MF) y síndrome de Sézary (SS).

Preferiblemente, trastorno de la piel se refiere a psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico), eccema de manos y linfomas cutáneos de células T; más preferiblemente trastorno de la piel se refiere a psoriasis.

10

Tal como se usa en el presente documento, el término corticosteroide se refiere a principios activos farmacéuticos que se asemejan estrechamente al cortisol, una hormona producida en la corteza suprarrenal.

En general, los corticosteroides se agrupan en cuatro clases, basándose en la estructura química:

15

- Grupo A – de tipo hidrocortisona: hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona y prednisona

- Grupo B - acetónidos: acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, acetónido de

20

fluocinolona y halcinonida.

- Grupo C – de tipo betametasona: betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona y fluocortolona.

- Grupo D - ésteres (ésteres de profármacos marcados y halogenados)

25

Tal como se usa en el presente documento, el término “portador” o “vehículo” se refiere a material portador adecuado para la administración dérmica de fármacos e incluye cualquier material de este tipo conocido en la técnica, por ejemplo cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizador o similar, que no interacciona con otros componentes de la composición de manera perjudicial. Pueden encontrarse ejemplos de portadores adecuados distintos de agua en Martindale – The complete drug reference, 32ª edición, 1999.

30

Hidrocarburos del petróleo adecuados, es decir aceites minerales, parafinas y ceras del petróleo según la presente invención, son: parafina dura, parafina líquida (petrolato líquido o *paraffinum liquidum*), parafina líquida ligera (petrolato líquido ligero o *Paraffinum perliquidum*), parafina blanda blanca (petrolato blanco), parafina blanda amarilla (petrolato amarillo), ceras de parafina macrocristalinas (que son mezclas que

35

consisten principalmente en hidrocarburos C_{18} - C_{30} saturados y menores cantidades de iso-alcanos y cicloalcanos con un peso molecular comprendido entre 250 y 450 g/mol y, aunque son sólidos a temperatura ambiente, tienen bajos puntos de fusión, comprendidos habitualmente entre 40°C y 60°C), ceras de parafinas microcristalinas

- 5 (que consisten en compuestos C_{40} - C_{55} que contienen, además de hidrocarburos normales, grandes cantidades de iso-alcanos y naftenos con largas cadenas laterales de alquilo, formando los iso-alcanos microcristales, teniendo las ceras de parafinas microcristalinas pesos moleculares medios comprendidos entre 500 y 800 g/mol, siendo sólidas a temperatura ambiente, y teniendo puntos de fusión comprendidos
- 10 entre 60°C y 90°C), o mezclas de los mismos.

Hidrocarburos del petróleo preferidos son parafina dura, parafina líquida, parafina líquida ligera, parafina blanda blanca o mezcla de las mismas, prefiriéndose particularmente parafina líquida, parafina blanda blanca o mezclas de las mismas.

- 15 Ácidos grasos adecuados según la presente invención son ácidos carboxílicos C_6 - C_{24} , saturados o insaturados, purificados o sintéticos, procedentes de grasas y aceites vegetales y animales, tales como ácido 2-etilhexanoico, ácido araquídico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido de aceite de ricino, ácido de coco, ácido de maíz, ácido de semilla de algodón, ácido
- 20 elaídico, ácido erúrico, ácido gadoleico, ácido isoesteárico, ácido láurico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido de linaza, ácido mirístico, ácido oleico, oleína, ácido de oliva, orujo de oliva, ácido de palma, ácido de palmiste, ácido palmítico (ácido cetílico), ácido palmitoleico, ácido de cacahuate, ácido pelargónico, ácido petroselinico, ácido de colza, ácido de salvado de arroz, ácido ricinoleico, ácido de cártamo, ácido de soja,
- 25 ácido esteárico, ácido de semilla de girasol, ácido de aceite de resina, ácido de sebo, ácido undecanoico, ácido undecilénico, ácido de germen de trigo o mezclas de los mismos.

- Ésteres de ácidos grasos tal como se usa en el presente documento representan los
- 30 compuestos covalentes formados entre los ácidos grasos descritos anteriormente y cualquier alcohol adecuado. Ésteres de ácidos grasos adecuados según la presente invención se seleccionan preferiblemente de (i) grasas y aceites, (ii) ésteres grasos alquílicos, (iii) ésteres alcoxilados de ácidos grasos y (iv) ésteres de sorbitano de ácidos grasos. (i) Grasas y aceites son los ésteres de glicerilo de ácidos grasos
- 35 (triglicéridos) que se encuentran normalmente en tejidos de animales y plantas, incluyendo los que se han hidrogenado para reducir o eliminar la insaturación. También se incluyen ésteres preparados de manera sintética de glicerina y ácidos

grasos (mono, di y triglicéridos). Los ácidos grasos que esterifican las diferentes posiciones de la glicerina pueden ser diferentes, dando lugar a una gran cantidad de combinaciones posibles, incluyendo combinaciones posicionales. La posición de los diferentes ácidos grasos en triglicéridos naturales no es al azar, sino que más bien depende del origen de la grasa. Los triglicéridos más sencillos son los constituidos por un único ácido graso. Los ésteres de glicerilo de ácidos grasos pueden elegirse ventajosamente, por ejemplo, del grupo que consiste en aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, como por ejemplo, grasas y aceites animales tales como sebo de vaca, manteca de cerdo, aceite de huesos, grasas y aceites animales acuáticos (peces, tales como arenque, bacalao o sardina; cetáceos; etc.); y grasas y aceites vegetales tales como aceite de aguacate, aceite de almendras, aceite de avellanas, aceite de palma babasú, aceite de borraja, aceite de cacahuete, aceite de canola, aceite de cáñamo, aceite de cardo mariano, aceite de cártamo, aceite de chufa, aceite de coco, aceite de colza, aceite de neguilla, aceite de germen de trigo, aceite de girasol, aceite de linaza, aceite de nuez de macadamia, aceite de maíz, aceite de nueces, aceite de oliva y sus subproductos tales como aceite de orujo de oliva, aceite de palma y sus fracciones tales como oleína de palma y estearina de palma, aceite de onagra, aceite de rosa mosqueta, aceite de ricino, aceite de salvado de arroz, aceite de hueso de albaricoque, aceite de semilla de algodón, aceite de pipas de calabaza, aceite de palmiste y sus fracciones tales como oleína de palmiste y estearina de palmiste, aceite de pepitas de uva, aceite de sésamo, aceite de soja, manteca de cacao, manteca de shea y similares. Otros ejemplos de los ésteres de glicerilo son monobehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monopalmitoestearato de glicerilo y dipalmitoestearato de glicerilo. (ii) Ésteres grasos alquílicos representan ésteres de ácidos grasos descritos anteriormente y alcoholes C_1 - C_{30} lineales o ramificados, saturados o insaturados, etilenglicol o propilenglicol. Estos ésteres de ácidos grasos pueden seleccionarse ventajosamente del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isooctilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, laurato de 2-etilhexilo, palmitato de 2-etilhexilo, cocoato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, isoestearato de 2-etilhexilo, palmitato de 2-octildodecilo, palmitato de cetilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo, monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, monopalmitoestearato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, alginato de propilenglicol, monopalmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de etilenglicol, así como mezclas

sintéticas, semisintéticas y naturales de tales ésteres, tales como aceite de jojoba (una mezcla natural de ésteres de ácidos monocarboxílicos monoinsaturados con una cadena C_{18} - C_{24} también con monoalcoholes monoinsaturados y con una cadena C_{18} - C_{24} larga). (iii) Se forman ésteres alcoxilados de ácidos grasos cuando se hace

5 reaccionar un ácido graso con un óxido de alquileo o con un éter polimérico formado previamente. El producto resultante puede ser un monoéster o un diéster o una mezcla de los dos, dependiendo de las condiciones de reacción. Los representantes típicos incluyen isoesteareato de PEG-6, estearato de PEG-2, estearato de PEG-4, estearato de PEG-8, estearato de PEG-12, estearato de PEG-20, estearato de PEG-40,
10 estearato de PEG-50, estearato de PEG-100 y dioleato de PPG-17. (iv) Ésteres de sorbitano de ácidos grasos son el producto de reacción de la esterificación de sorbitano y uno o más ácidos grasos tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de ésteres de sorbitano de ácidos grasos adecuados incluyen monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano y triestearato de sorbitano y
15 polisorbatos tales como polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80 o polisorbato 85.

Alcoholes grasos adecuados según la presente invención son alcoholes C_6 - C_{24} de y
20 grasas y aceites vegetales y animales, tales como 2-octildodecanol, alcohol 2-etilhexanoílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol caprílico, alcohol caproílico, alcohol cáprico, alcohol de aceite de ricino, alcohol cetearílico, alcohol palmitílico (cetílico), alcohol de coco, alcohol de algodón, alcohol decílico, alcohol elaidílico, alcohol erucílico, alcohol gadoleílico, alcohol isoestearílico, alcohol laurílico,
25 alcohol linoleílico, alcohol de linaza, alcohol miristílico, alcohol de oleína, alcohol de orujo de oliva, alcohol oleílico, alcohol de oliva, alcohol de palma, alcohol de palmiste, alcohol palmitoílico, alcohol petroselinico, alcohol de colza, alcohol ricinoleílico, alcohol de cártamo, alcohol de soja, alcohol estearílico, alcohol de girasol, alcohol de aceite de resina, alcohol de sebo, alcohol tridecílico, o mezclas de calidad técnica de los mismos
30 tales como alcohol cetoestearílico.

Éteres de alcoholes grasos adecuados según la presente invención son éteres formados a partir de la reacción de un alcohol graso tal como se definió anteriormente con un óxido de alquileo, generalmente óxido de etileno u óxido de propileno. Los
35 éteres de alcoholes grasos pueden seleccionarse ventajosamente del grupo que consiste en ceteth-20, isosteareth-10, myreth-10, laureth-16, oleth-16, cetoestearil éter de polioxilo 6, cetoestearil éter de polioxilo 20, cetoestearil éter de polioxilo 25, cetil

éter de polioxilo 2, cetil éter de polioxilo 10, cetil éter de polioxilo 20, lauril éter de polioxilo 4, lauril éter de polioxilo 9, lauril éter de polioxilo 23, oleil éter de polioxilo 2, oleil éter de polioxilo 10, oleil éter de polioxilo 20, estearil éter de polioxilo 2, estearil éter de polioxilo 10, estearil éter de polioxilo 21 o estearil éter de polioxilo 100.

5

Ésteres de alcoholes grasos adecuados son el producto de la reacción de un alcohol graso tal como se definió anteriormente y un ácido carboxílico C_1-C_5 lineal o ramificado, saturado o insaturado. Ejemplos de ésteres de alcoholes grasos son acetato de laurilo, acetato de miristilo, acetato de cetilo, acetato de estearilo y propionato de estearilo.

10

Alcoholes aromáticos adecuados según la presente invención se seleccionan preferiblemente (i) arilalcanoles, (ii) ariloxialcanoles (monoaril éteres de glicol) y (iii) aril éteres de oligoalcohol. Los (i) arilalcanoles usados según la invención tienen la fórmula $Ar-(CHR)_n-OH$ en la que R representa independientemente H o alquilo C_1-C_6 , siendo n un número entero, y preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, y en particular 1, 2, 3 ó 4. El grupo Ar puede ser un grupo arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo fenilo o naftilo. Arilalcanoles a modo de ejemplo son alcohol bencílico, 3-fenilpropan-1-ol, alcohol fenetílico, alcohol veratrílico (alcohol 3,4-dimetoxifenilmetílico) y 2-metil-1-fenil-2-propanol. Los (ii) ariloxialcanoles usados según la invención tienen la fórmula $Ar-O-(CHR)_n-OH$ en la que R representa independientemente H o alquilo C_1-C_6 , siendo n un número entero, y preferiblemente de 2 a 10, más preferiblemente de 2 a 6, y en particular 2 ó 3. El grupo Ar puede ser un grupo arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo fenilo o naftilo. Ariloxialcanoles a modo de ejemplo usados según la invención son fenoxietanol, 1-fenoxipropan-2-ol, 2-fenoxipropan-1-ol, 3-fenoxipropan-1-ol, o mezclas de los mismos. Los (iii) aril éteres de oligoalcohol incluyen, por ejemplo, fenoxidietanol, trietanol y oligoetanol, y fenoxidipropanol, tripropanol y oligopropanol.

15

20

25

30

35

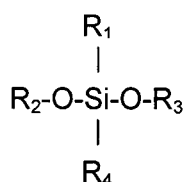
Polioles adecuados según la presente invención son preferiblemente polioles solubles en agua tales como alcoholes polihidroxilados con dos o más grupos hidroxilo en su molécula. Los ejemplos específicos pueden incluir etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,4-butilenglicol, hexilenglicol, dipropilenglicol, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, ribosa, eritrosa, maltosa, maltitosa, maltotriosa, sacarosa, xilitol, sorbitol, treitol, eritritol, glicerol, poliglicerol y alcoholes de almidón. Polioles preferidos son etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,4-butilenglicol, dipropilenglicol, hexilenglicol, glicerol, poliglicerol, y mezclas de los mismos.

Ésteres de alquilenglicol adecuados son ésteres de etilenglicol o propilenglicol con los ácidos grasos C₆-C₂₄ definidos anteriormente. Los ésteres de alquilenglicol pueden seleccionarse ventajosamente del grupo que consiste en monopalmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, dicaprilocaprato de propilenglicol, monopalmitoestearato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol o alginato de propilenglicol.

Éteres de alquilenglicol adecuados son polímeros de óxido de etileno (monometil éter de polietilenglicol) u óxido de propileno (monometil éter de polipropilenglicol). Los éteres de alquilenglicol pueden seleccionarse ventajosamente del grupo que consiste en PEG 200, PEG 400, PEG 540, PEG 600, PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1540, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 8000, PPG-9, PPG-10, PPG-17, PPG-20, PPG-26, PPG-30 o PPG-55.

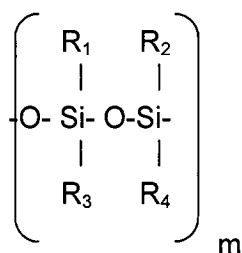
Ceras naturales adecuadas según la presente invención son la cera candelilla, cera carnauba, cera japonesa, cera de esparto, cera de corcho, cera guaruma, cera de arroz, cera de caña de azúcar, cera Ouricury, cera montana, cera de abejas, cera de goma laca, blanco de ballena, lanolina (cera), cera de grasa uropigia, ceras de ceresina, ceras de turba, ozokerita, así como ceras químicamente modificadas (ceras duras) por ejemplo, ésteres de cera montana, ceras obtenidas mediante el proceso de Fischer-Tropsch, ceras de jojoba hidrogenadas y ceras sintéticas.

Siliconas adecuadas según la presente invención son siliconas cíclicas y/o lineales, que pueden encontrarse como monómeros caracterizados generalmente por elementos estructurales tales como:



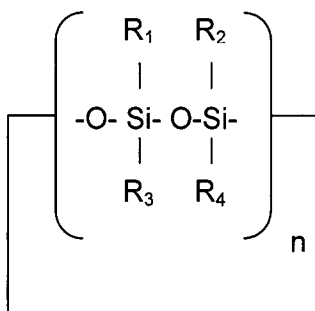
en los que los átomos de silicio pueden estar sustituidos con radicales alquilo o arilo iguales o diferentes, representados en este caso de manera general por los grupos R₁-R₄.

Siliconas lineales con unidades siloxano adecuadas según la presente invención se caracterizan de manera general por elementos estructurales tales como:



5 en los que los átomos de silicio pueden estar sustituidos con radicales alquilo o arilo iguales o diferentes, que se representan en este caso en general por los grupos R_1 - R_4 (lo que significa el número de radicales diferentes no se limita necesariamente a 4), m puede tomar valores de desde 2 hasta 200.000.

Siliconas cíclicas adecuadas según la presente invención se caracterizan de manera general por elementos estructurales tales como:



10 en los que los átomos de silicio pueden estar sustituidos con radicales alquilo o arilo iguales o diferentes, representados en este caso de manera general por grupos R_1 - R_4 (lo que significa el número de radicales diferentes no se limita necesariamente a 4), n puede tomar valores de $3/2$ a 20. Valores fraccionales de n indican que puede haber números impares de grupos siloxano presentes en el anillo.

15

Los ejemplos específicos incluyen un metil-siloxano cíclico que tiene la fórmula $[(CH_3)_2SiO]_x$ en la que x es 3-6, o metil-siloxanos lineales de cadena corta que tienen la fórmula $((CH_3)_2SiO[(CH_3)_2SiO]_ySi(CH_3)_3)$ en la que y es 0-5.

20 Algunos metil-siloxanos cíclicos adecuados son hexametilciclotrisiloxanos (D3), un sólido con un punto de ebullición de $134^\circ C$ y la fórmula $[(Me_2)SiO]_3$; octametilciclotetrasiloxano (D4) con un punto de ebullición de $176^\circ C$, una viscosidad de $2,3 \text{ mm}^2/s$ y la fórmula $[(Me_2)SiO]_4$; decametilciclopentasiloxano (D5) (ciclometicona) con un punto de ebullición de $210^\circ C$, una viscosidad de $3,87 \text{ mm}^2/s$ y la fórmula $[(Me_2)SiO]_5$; y dodecametilciclohexasiloxano (D6) con un punto de ebullición de $245^\circ C$, una viscosidad de $6,62 \text{ mm}^2/s$ y la fórmula $[(Me_2)SiO]_6$.

25

Algunos metil-siloxanos lineales cortos adecuados son hexametildisiloxano (MM) con un punto de ebullición de 100°C, una viscosidad de 0-65 mm²/s y la fórmula Me₃SiOMe₃; octametiltrisiloxano (MDM) con un punto de ebullición de 152°C, una viscosidad de 1,04 mm²/s y la fórmula Me₃SiOMe₂SiOSiMe₃; decametiltetrasiloxano (MD2M) con un punto de ebullición de 194°C, una viscosidad de 1,53 mm²/s y la fórmula Me₃SiO(MeSiO)₂SiMe₃; dodecametilpentasiloxano (MD3M) con un punto de ebullición de 229°C, una viscosidad de 2,06 mm²/s y la fórmula Me₃SiO(Me₂SiO)₃SiMe₃; tetradecametilhexasiloxano (MD4M) con un punto de ebullición de 245°C, una viscosidad de 2,63 mm²/s y la fórmula Me₃SiO(Me₂SiO)₄SiMe₃; y hexadecametilheptasiloxano (MD5M) con un punto de ebullición de 270°C, una viscosidad de 3,24 mm²/s y la fórmula Me₃SiO(Me₂SiO)₅SiMe₃.

Además, también se incluyen siloxanos lineales de cadena larga tales como feniltrimeticona, bis(fenilpropil)dimeticona, dimeticona, dimeticonol, ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano), hexametilciclotrisiloxano, poli(dimetilsiloxano), cetildimeticona y behenoxidimeticona.

Además, también son siliconas adecuadas según la invención mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo y de ciclometicona e isoestearato de 2-etilhexilo.

Las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención pueden comprender además opcionalmente otros aditivos farmacéutica y/o cosméticamente aceptables bien conocidos, tales como, por ejemplo antiirritantes, antioxidantes, agentes tamponantes (agentes de ajuste del pH), agentes quelantes, emolientes, agentes de potenciación de la penetración, agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes espesantes, agentes humectantes, y similares, o mezclas de los mismos.

Ejemplos de antiirritantes adecuados son áloe vera, manzanilla, alfa-bisabolol, extracto de *Cola nitida*, extracto de té verde, aceite del árbol del té, extracto de regaliz, alcohol batílico (α -octadecil gliceril éter), alcohol selaquílico (α -9-octadecenil gliceril éter), alcohol quimílico (α -hexadecil gliceril éter), pantenol, alantoína, cafeína u otras xantinas, ácido glicirrónico y derivados del mismo, y mezclas de los mismos.

Los antioxidantes usados pueden ser cualquier antioxidante que sea adecuado o habitual para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Los antioxidantes

adecuados se seleccionan ventajosamente del grupo que consiste en aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (por ejemplo ácido urocánico) y derivados de los mismos, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos (por ejemplo anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y derivados de los mismos, ácido lipoico y derivados del mismo (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y los ésteres glicosílico, N-acetílico, metílico, etílico, propílico, amílico, butílico y laurílico, palmitólico, oleílico, γ -linoleílico, colesterílico y glicerílico de los mismos) y sales de los mismos, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, ácido tiodipropiónico y derivados del mismo (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) y compuestos de sulfoximina (por ejemplo sulfoximinas de butionina, sulfoximina de homocisteína, sulfonas de butionina, sulfoximina de penta, hexa, heptationina) en dosis toleradas muy pequeñas (por ejemplo de pmol a μ mol/kg), también agentes quelantes (de metal) (por ejemplo α -hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos (por ejemplo ácido γ -linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y derivados del mismo, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de Mg, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), y coniferilbenzoato de benzoína, ácido rutínico y derivados del mismo, ácido ferúlico y derivados del mismo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido de resina nordihidroguayaca, ácido nordihidroguayarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados de la misma, zinc y derivados del mismo (por ejemplo ZnO, ZnSO₄), selenio y derivados del mismo (por ejemplo selenometionina), estilbenos y derivados de los mismos (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y los derivados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de dichos principios activos que son adecuados según la invención.

Puede usarse cualquier agente tamponante farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH de las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención para que esté dentro de un intervalo aceptable para la administración tópica, preferiblemente en el intervalo de 3,0 a 6,0, más preferiblemente en el intervalo de 3,5 a 5,0. Por ejemplo la

inclusión en la composición de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácidos acético, cítrico, fumárico, fosfórico, clorhídrico, láctico o nítrico o similar, o una mezcla de los mismos. También se entenderá que determinadas composiciones de la invención pueden tener un pH en el intervalo deseado sin la inclusión de un agente de ajuste del pH específicamente para ese fin. Sin embargo, normalmente está presente un sistema de tampón ácido en la composición para lograr el pH deseado. Un sistema de tampón ácido comprende un acidulante y un agente tamponante. Los expertos en la técnica conocerán acidulantes adecuados e incluyen de manera ilustrativa los ácidos acético, cítrico, fumárico, clorhídrico, fosfórico, láctico y nítrico y similares, y mezclas de los mismos. Los expertos en la técnica conocerán asimismo agentes tamponantes adecuados e incluyen de manera ilustrativa metafosfato de potasio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio y similares, y mezclas de los mismos.

Los emolientes adecuados que pueden usarse en la composición de la presente invención incluyen, por ejemplo, dodecano, escualano, colesterol, isohexadecano, isononanoato de isononilo, éteres de PPG, petrolato, lanolina, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de soja, ésteres de ácido carboxílico de poliol, derivados de los mismos, y similares, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes de potenciación de la penetración adecuados pueden incluir, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidina, dimetilformamida (DMF), alantoína, urazol, N,N-dimetilacetamida (DMA), decilmetilsulfóxido, monolaurato de polietilenglicol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de glicerol, lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona, alcoholes, glicerina, ácido hialurónico, transcitol, y similares, y combinaciones de los mismos. Determinados componentes de aceite (por ejemplo, determinados aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz) también pueden presentar propiedades de potenciación de la penetración.

Ejemplos de conservantes adecuados para impedir la contaminación microbiana son los alquilparabenos, particularmente metilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; benzoato de sodio; hidroxitolueno butilado; hidroxianisol butilado; ácido etilendiaminatetraacético; clorobutanol; alcohol bencílico; alcohol feniletílico; ácido deshidroacético; ácido sórbico; sorbato de potasio; cloruro de benzalconio; cloruro de

bencetonio; y mezclas de los mismos. La cantidad de conservante generalmente utilizada variará dependiendo del conservante seleccionado.

- Ejemplos de agentes solubilizantes son, por ejemplo, tensioactivos no iónicos de al menos uno de los siguientes grupos: productos de la adición de 1 a 30 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno sobre alcoholes grasos C_8-C_{22} lineales, ácidos grasos $C_{12}-C_{22}$ y alquilfenoles que contienen de 8 a 15 carbonos en el grupo alquilo; alquil y/o alquenil-oligoglicósidos que contienen de 8 a 22 carbonos en el grupo alquilo y análogos etoxilados de los mismos; productos de adición de 1 a 15 moles de óxido de etileno con aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado; productos de adición de 15 a 60 moles de óxido de etileno con aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado; ésteres parciales de glicerol y/o sorbitano con ácidos grasos insaturados o saturados, lineales o ramificados que contienen de 12 a 22 carbonos y/o ácidos hidroxicarboxílicos que contienen de 3 a 18 átomos de carbono y productos de adición de los mismos con de 1 a 30 moles de óxido de etileno; mezclas de glicéridos alcoxilados y glicerina alcoxilada, ésteres parciales de poliglicerol (grado de autocondensación promedio de 2 a 8), polietilenglicol (peso molecular promedio en peso de 400 a 5000), trimetilolpropano, pentaeritritol, alcoholes de azúcar (por ejemplo sorbitol), alquil-glucósidos (por ejemplo metil-glucósido, butil-glucósido, lauril-glucósido) y poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con ácidos grasos saturados y/o insaturados, lineales o ramificados que contienen de 12 a 22 carbonos y/o ácidos hidroxicarboxílicos que contienen de 3 a 18 carbonos y productos de adición de los mismos con de 1 a 30 moles de óxido de etileno; ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso y/o ésteres mixtos de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 carbonos, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerol o poliglicerol; fosfatos de mono, di y trialquilo y fosfatos de mono, di y/o tri-PEG-alquilo y sales de los mismos; copolímeros de bloque, por ejemplo dipolihidroxiestearato de polietilenglicol-30; emulsionantes de polímero; polialquilenglicoles y alquil gliceril éteres. Agentes solubilizantes particularmente preferidos son productos de la adición de 1 a 30 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno sobre alcoholes grasos C_8-C_{22} lineales tales como alcoholes laurílico, miristílico, cetílico (palmitílico), estearílico, oleílico y ricinoleílico, o mezclas de calidad técnica de los mismos tales como alcohol cetoestearílico o alcohol palmitoleílico.
- Puede incluirse un agente espesante o agente de potenciación de la viscosidad para espesar generalmente las composiciones farmacéuticas líquidas. Aunque puede incluirse cualquier agente espesante adecuado en las composiciones de la presente

invención, un agente espesante preferido, cuando se usa, incluye uno o más de goma arábica, ácido algínico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárilico, metilcelulosa, etilcelulosa, glicerina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, poli(alcohol vinílico), povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, almidón-goma tragacanto y goma xantana, y cualquier combinación de los mismos. Agentes espesantes más preferidos son glicerina, hidroxipropilmetilcelulosa y goma xantana, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de agentes humectantes (sustancias químicas que aumentan las propiedades de extensión y penetración de un líquido disminuyendo su tensión superficial) incluyen uno o más tensioactivos catiónicos, tales como cloruro de benzalconio; tensioactivos no iónicos tales como copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno; glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno (tales como mono y diglicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (6)), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); ésteres polioxietilén-sorbitano, tales como polisorbato 20 y polisorbato 80; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, tales como laureato de propilenglicol; ésteres de glicerilo de ácidos grasos, tales como monoestearato de glicerilo; ésteres de sorbitano, tales como monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano y monoestearato de sorbitano; ésteres de glicerilo de ácidos grasos, por ejemplo monoestearato de glicerilo; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, lauril éter sulfato de sodio; o ácidos grasos y sales de los mismos, tales como ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina.

La viscosidad de la composición farmacéutica tópica de la invención dependerá de la forma de la composición. Por ejemplo, en el caso de una crema, la viscosidad está normalmente en el intervalo de 2.000 a 15.000 mPa.s, preferiblemente en el intervalo de 2.500 a 10.000 mPa.s, más preferiblemente en el intervalo de 3.000 a 7.000 mPa.s medido a 20°C usando un reómetro DIN-Rotations (Paar Physica); sistema de medición Z 3 DIN; D= 57 1/s.

En el caso de un gel, la viscosidad está normalmente en el intervalo de 300 a 1.500 mPa.s, preferiblemente en el intervalo de 500 a 1.200 mPa.s, más preferiblemente en el intervalo de 600 a 900 mPa.s medido a 20°C usando un reómetro DIN-Rotations (Paar Physica); sistema de medición Z 3 DIN; D= 57,2/s.

Se facilitan los siguientes ejemplos para proporcionar a un experto en la técnica una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deben considerarse como limitativos de los aspectos esenciales de su objeto, tal como se expuso en las partes precedentes de esta descripción.

5

EJEMPLOS

Ejemplos 1-6

Se prepararon composiciones según la invención tal como se indica en la tabla 1 (% en peso basado en el peso total de la composición)

10

Tabla 1

Componentes		% en peso					
		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
Bexaroteno		0,5	1,00	1,00	0,5	0,25	1,00
Dipropionato de betametasona		0,10	0,10	0,05	0,05	0,05	0,10
Octildodecanol		35	35	35	35	35	60
Parafina blanda blanca		61,35	60,85	60,90	61,40	61,65	35,85
Palmitoestearato de propilenglicol		3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Tampón citrato, 8 mM		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Se prepararon dichas composiciones de la siguiente manera:

15

- 1) Se añadió octildodecanol a un recipiente de acero inoxidable y se calentó hasta 80°C mientras se agitaba. Se añadió bexaroteno y se disolvió mientras se agitaba para obtener una disolución transparente.
- 2) Se añadieron parafina blanda blanca y monopalmitoestearato de propilenglicol a un recipiente de acero inoxidable. Se calentaron los componentes hasta 60°C y se fundieron mientras se agitaba. La mezcla fundida de compuestos lipófilos era homogénea y transparente.
- 3) Se transfirió dipropionato de betametasona a la mezcla fundida de compuestos lipófilos y se suspendió (distribuido exhaustivamente) mientras se homogeneizaba.
- 4) Se transfirió la disolución de bexaroteno al lote mientras se agitaba.
- 5) Se disolvieron ácido cítrico anhidro y citrato de sodio en el agua purificada y se transfirió esta disolución al lote mientras se homogeneizaba.
- 6) Se enfrió el lote hasta 30°C mientras se agitaba.

20

25

7) Entonces se llenó el lote directamente en los frascos de vidrio.

Ejemplos 7-9

Se prepararon composiciones según la invención tal como se indica en la tabla 2 (% en peso basado en el peso total de la composición).

Tabla 2

Componentes	% en peso		
	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9
Bexaroteno	0,25	0,5	1,00
Dipropionato de betametasona	0,05	0,05	0,10
Paraffinum liquidum	5,00	5,00	5,00
Parafina blanda blanca	91,65	91,40	90,85
Palmitoestearato de propilenglicol	3,00	3,00	3,00
Tampón citrato, 8 mM	0,05	0,05	0,05

Se prepararon dichas composiciones de la siguiente manera:

- 1) Se añadieron parafina líquida, parafina blanda blanca y monopalmitoestearato de propilenglicol a un recipiente de acero inoxidable. Se calentaron los componentes hasta 60°C y se fundieron mientras se agitaba. La mezcla fundida de compuestos lipófilos era homogénea y transparente.
- 2) Se transfirieron bexaroteno y dipropionato de betametasona a la mezcla fundida de compuestos lipófilos y se suspendieron (distribuidos exhaustivamente) mientras se homogeneizaba.
- 3) Se disolvieron ácido cítrico anhidro y citrato de sodio en el agua purificada, y se transfirió esta disolución al lote mientras se homogeneizaba.
- 4) Se enfrió el lote hasta 30°C mientras se agitaba.
- 5) Entonces se llenó el lote directamente en los frascos de vidrio.

Ejemplo 10 - Eficacia

También se usó un ensayo biológico de psoriasis para determinar la actividad de corticosteroides tópicos, prueba de placas de psoriasis (ensayo descrito por Dumas y Scholtz, Acta Dermatovener (Stockh), 52, 43-48 (1972)), para determinar la eficacia de las siguientes composiciones:

- a) Composición del ej. 2,

- b) Pomada Daivobet ®, que contiene calcipotriol (50 microgramos/g) y dipropionato de betametasona (0,5 miligramos/g), y
- c) Pomada de tazaroteno (al 0,2% en peso) + dipropionato de betametasona (al 0,1% en peso).

5

Población de estudio: se incluyeron veintidós sujetos masculinos o femeninos o con psoriasis en placas crónica en el tronco y/o las extremidades.

10

Realización de la prueba: aplicación semioclusiva de las composiciones de prueba durante 10 días a lo largo de un periodo de tiempo de 14 días, con lectura final tras 1 día después.

15

Se evaluó la eficacia mediante la reducción del área bajo la curva (AUC) de la anchura de la banda ecolucente (ELB) ubicada en la unión dermoepidérmica (que representa la combinación del engrosamiento epidérmico acantósico e inflamación en psoriasis) tal como se mide mediante ultrasonidos de 20 MHz en las visitas 1, 4, 8 y 11. Se indican los resultados en la tabla 3.

Tabla 3

Composición	% de cambio de la anchura de ELB de la visita 11 en comparación con la visita 1
Ej. 2	94,9
Pomada Daivobet	85,8
Pomada de tazaroteno + dipropionato de betametasona*	70,9
Nivel de referencia (Parafina blanda blanca)	49,0

20

* Se sometieron a prueba diferentes concentraciones de tazaroteno (desde el 0,05 hasta el 0,2% en peso) y dipropionato de betametasona (desde el 0,05 hasta el 0,1% en peso) en la combinación. En todos los casos, se observó aproximadamente el 70% de reducción en el AUC de la ELB. El resultado para la mayor dosis de ambos compuestos se muestra en la tabla 3.

25

Estos resultados demuestran una mejor de la composición de la invención en comparación con productos de referencia actuales para el tratamiento tópico de

psoriasis tales como Daivobet o con la combinación de tazaroteno y un corticosteroide tal como betametasona.

Ejemplos 11-16

5

Se describen otras composiciones farmacéuticas de la invención en las tablas 4-9 a continuación (% en peso basado en el peso total de la composición).

Tabla 4

Componentes	% en peso
	Ej. 11
Bexaroteno	1,00
Furoato de mometasona	0,10
Petrolato	62,10
Paraffinum liquidum	15,00
Alcohol cetoestearílico + ceterarilsulfato de sodio	5,00
Cera de abejas	4,00
Hexilenglicol	10,00
Estearato de propilenglicol	2,50
Tampón citrato	c.s.
Agua	hasta 100

10

Se preparó esta composición de la siguiente manera:

- (1) Se calienta la fase de aceite hasta 75°C hasta que se funde por completo.
- (2) Se disuelve el tampón en el agua calentando hasta 70°C y luego se añade a la fase de aceite.
- (3) Se enfría el sistema hasta 52°C con agitación, luego se suspenden de manera homogénea furoato de mometasona y bexaroteno mediante homogenización breve por medio de una máquina de dispersión de alto rendimiento (Ultra turrax).

15

20 Tabla 5

Componentes	% en peso
	Ej. 12
Bexaroteno	1,00

Furoato de mometasona	0,10
<i>Paraffinum liquidum</i>	17,50
Petrolato	25,50
Alcohol cetosteárilico + ceterarilsulfato de sodio	7,20
Cetareth-25	2,80
Alcohol cetílico	1,00
Hexilenglicol	10,00
Glicerol	1,00
Goma xantana	0,10
Agua	33,36%
Tampón citrato	c.s.
Agua	Hasta 100

Se preparó esta composición de la siguiente manera:

- 5
- 10
- (1) Se fundió la fase de aceite (*paraffinum liquidum*, petrolato, alcohol cetosteárilico + ceterarilsulfato de sodio y Cetareth-25) a 70°C.

(2) Se dispersó la goma xantana en hexilenglicol.

(3) Se disolvió el tampón cítrico en agua caliente y se añadió a (2). Luego, se añadieron (2)/(3) a (1), se homogeneizó y luego se enfrió hasta 30°C.

(4) Se dispersaron de manera homogénea furoato de mometasona y bexaroteno en glicerol, y luego se añadió agua. Se añadió esta mezcla a la mezcla anterior (1/2/3) y se homogeneizó por medio de una máquina de dispersión de alto rendimiento (Ultra turrax).

Tabla 6

Componentes	% en peso ¹⁵
	Ej. 13
Polisorbato 80	9,00
Etanol	30,00
Glicerina	10,00
Bexaroteno	0,20 ²⁰
Dipropionato de betametasona	0,05
Sal de sodio del ácido hialurónico	2,00
Tampón fosfato (pH 8)	Hasta 100

Se preparó esta composición de la siguiente manera:

- 5
- Se disolvieron bexaroteno y dipropionato de betametasona en etanol y luego se añadió polisorbato 80. Se añadió la premezcla de glicerina / tampón fosfato a la mezcla anterior con agitación. Finalmente, se añadió ácido hialurónico con agitación y se homogeneizó la mezcla final por medio de una máquina de dispersión de alto rendimiento (Ultra turrax).

10

Tabla 7

Componentes	% en peso
	Ej. 14
Valerato de betametasona	0,15
Bexaroteno	1,00
Etilhexildodecanol	45,50
Etilcelulosa	8,00
Adipato de diisopropilo	45,40
	20

Se disolvieron bexaroteno y valerato de betametasona a 80°C en etilhexildodecanol. Se añadió etilcelulosa a esta mezcla con agitación. Se mantuvo la agitación durante 2 h a 80°C. Se enfrió la mezcla hasta 40°C y se añadió adipato de diisopropilo con agitación hasta que la mezcla final fue homogénea.

25

Tabla 8

Componentes	% en peso
	Ej. 35
Valerato de betametasona	0,10
Bexaroteno	1,00
Etilhexildodecanol	40,50
Etilcelulosa	8,00
Triglicérido caprílico/cáprico	45,35
Alcohol oleílico	5,00

33

Se preparó esta composición de la siguiente manera:

- 5
- Se disolvieron bexaroteno y valerato de betametasona a 80°C en etilhexildodecanol. Se añadió etilcelulosa a esta mezcla con agitación. Se mantuvo la agitación durante 2 h a 80°C. Se enfrió la mezcla hasta 40°C y se añadieron triglicérido caprílico/cáprico y alcohol oleílico con agitación hasta que la mezcla final fue homogénea.

10

Tabla 9

Componentes	% en peso
	Ej. 16
Acetónido de triamcinolona	0,10
Bexaroteno	1,00
Sorbitol al 70% en agua	5,00
Glicerol	4,00
Alcohol bencílico	1,00
Palmitato de isopropilo	2,00
Cera emulsionante (cera mixta JPE de cetanol y monoestearato de polietilenglicol)	12,50
Ácido láctico	0,01
Agua purificada	c.s.

Se preparó esta composición de la siguiente manera:

- 15
- (1) Se mezclaron sorbitol, glicerol y alcohol bencílico, se añadió agua y se calentó esta premezcla hasta 75°C.

(2) Se calentaron palmitato de isopropilo y la cera emulsionante hasta 75°C.

(3) Se mezclaron (1) y (2) y se homogeneizaron.

(4) Se enfrió la mezcla hasta 60°C y se añadió ácido láctico.
- 20
- (5) Se enfrió la mezcla hasta 25°C con agitación.

(6) Finalmente, se añadieron acetónido de triamcinolona y bexaroteno con agitación hasta que la mezcla se distribuyó de manera homogénea.

Tabla 10

Componentes	% en peso	% en peso
	Ej. 17	Ej. 18
Dipropionato de betametasona	0,064	0,064
Bexaroteno	1,000	0,500
Octildodecanol	40,500	40,500
Etilcelulosa	8,000	8,000
Triglicéridos de cadena media	45,436	45,936
Alcohol oleílico	5,000	5,000

10

Se prepararon estas composiciones de la siguiente manera:

Se disolvieron bexaroteno y dipropionato de betametasona a 80°C en octildodecanol.

15 Se añadió etilcelulosa a esta mezcla con agitación. Se mantuvo la agitación durante 2 h a 80°C. Se enfrió la mezcla hasta 40°C y se añadieron triglicérido de cadena media y alcohol oleílico con agitación hasta que la mezcla final fue homogénea.

20 Las modificaciones, que no afecten, alteren, cambien ni modifiquen los aspectos esenciales de las composiciones farmacéuticas descritas, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica tópica que comprende:

a) bexaroteno,

5 b) al menos un corticosteroide o cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

c) un portador o vehículo.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el corticosteroide se selecciona de
10 clobetasol, betametasona, mometasona, prednicarbato, metilprednisolona, triamcinolona, halobetasol, halcinonida, desoximetasona, fluocinonida, hidrocortisona, prednisolona, fluocortolona, clorocortolona, fluocinolona, difluocortolona, desonida, dexametasona, alclometasona y desoximetasona, o cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o mezclas de los mismos.

3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el corticosteroide se selecciona de 17-propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, furoato de mometasona, prednicarbato, aceponato de metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, propionato de
20 halobetasol, halcinonida, desoximetasona, fluocinonida, hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, prednisolona, pivalato de fluocortolona, pivalato de clorocortolona, acetónido de fluocinolona, valerato de difluocortolona, desonida, dexametasona y ésteres de la misma, dipropionato de alclometasona y desoximetasona, o mezclas de los mismos.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el corticosteroide se selecciona de 17-propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, furoato de mometasona, prednicarbato, aceponato de metilprednisolona y acetónido de triamcinolona, o mezclas de los
30 mismos.

5. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el corticosteroide es betametasona o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

6. Composición según la reivindicación 5, en la que la betametasona está en forma de dipropionato de betametasona.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de corticosteroide está en el intervalo del 0,01% en peso al 0,3% en peso, basado en el peso total de la composición.

5 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de bexaroteno está en el intervalo del 0,1% en peso al 2,0% en peso basado en el peso total de la composición.

10 9. Composición según la reivindicación 1 que comprende, basado en el peso total de la composición:

- a) el 1,0% en peso de bexaroteno,
- b) el 0,05% en peso de betametasona, y
- c) un portador o vehículo.

15 10. Composición según la reivindicación 1 que comprende, basado en el peso total de la composición:

- a) el 1,0% en peso de bexaroteno,
- b) el 0,1% en peso de betametasona, y
- c) un portador o vehículo.

20 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el portador o vehículo se selecciona de agua, hidrocarburos del petróleo, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos, alcoholes C₂-C₈ lineales o ramificados, saturados o insaturados,
25 polioles, alcoholes aromáticos, éteres de alquilenglicol, ésteres de alquilenglicol, ceras naturales, siliconas o mezclas de los mismos.

30 12. Composición según la reivindicación 11, en la que el portador o vehículo se selecciona de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos, alcoholes C₂-C₈ lineales o ramificados, saturados o insaturados, polioles, alcoholes aromáticos, éteres de alquilenglicol, ésteres de alquilenglicol y ceras naturales o mezclas de los mismos.

35 13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende además agentes antiirritantes, agentes antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, emolientes, agentes de potenciación de la

penetración, agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes espesantes, agentes humectantes o mezclas de los mismos.

5 14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel.

15. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel.

10

16. Método para tratar a un sujeto aquejado de un trastorno de la piel que comprende aplicar a la zona afectada de la piel de dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

RESUMEN

Se describen composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden:

- a) bexaroteno,
- 5 b) un corticosteroide, y
- c) un portador o vehículo.

Dichas composiciones son útiles para el tratamiento de trastornos de la piel.

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 13/Mayo/2010

2518

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS:
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

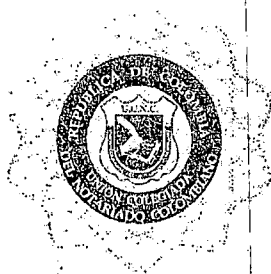


AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518

DOS MIL QUINIENTOS DIECIOCHO

DE FECHA: TRECE (13) DE MAYO

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010)

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL

DE: CAVELIER ABOGADOS

Nit. 860.041.367-3

A : LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LÓPEZ

C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA

C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY

C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL

C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, **AMARO QUINTERO - ARTURO** ----- Notaria sexta (6a.) ----- de éste círculo notarial, se otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

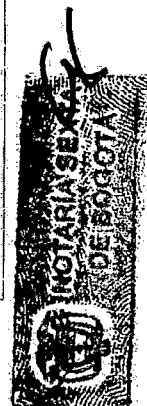
COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES: -----

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** -----

SEGUNDA: Que **ALMIRALL, S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **ALMIRALL, S.A.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquén, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número



39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO.- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Octubre de 2009** -----

25421
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA



REPRESENTACION

ALMIRALL, S.A., domiciliado en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

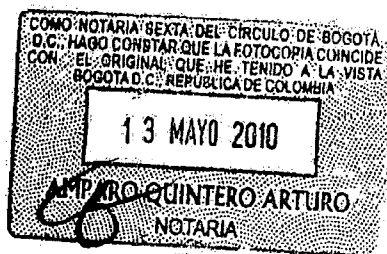
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circulo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado en Barcelona, - 2 OCT. 2009

Pío Orviz. Pedro Berga
Apoderados





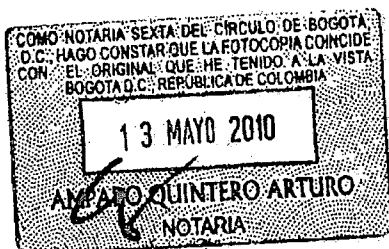
LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1544.

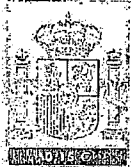
Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 880. -----

En Barcelona, a - 2 OCT. 2009



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OCE EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO EN EL LIBRO 54881/2009, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA.

901525858



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**
2. El presente documento público
3. ha sido firmado por **DON SALVADOR CARBALLO CASADO**
4. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pío Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de representación, en representación de **ALMIRALL, S.A.**, conforme a Acta, número 1544/2009, de fecha 2 de octubre de 2009.
5. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de **BARCELONA**

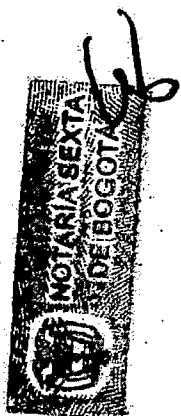
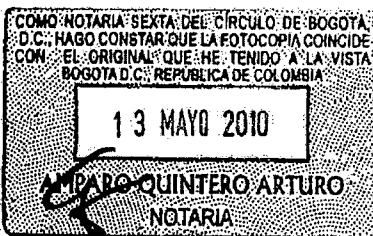
CERTIFICADO

5. en **BARCELONA**
6. el día 13 de octubre de 2009
7. por **DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ**, Vicedecano de la Junta Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.
8. bajo el número: -54881/2009-
9. Sello/timbre:
10. Firma:



[Handwritten signature]

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano



ESPACIO

EN

BLANCO



01



* 9 1 8 9 9 9 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899. *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974, INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983, INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA:

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).--.

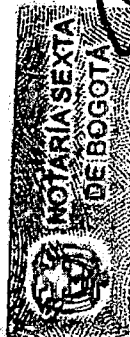
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU

COMO NOTARIA SEXTA DE CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

13 MAYO 2010

ESPINO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO. 215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

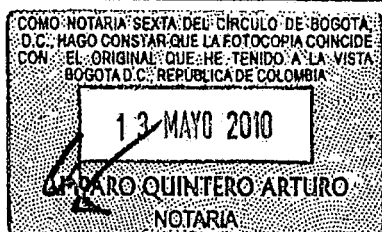
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL





01



* 9 1 8 9 9 9 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 2 de 3

MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 0000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 0000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

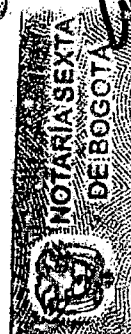
CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

13 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **
QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

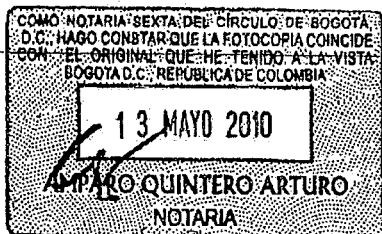
NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDINO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.





01



* 9 1 8 9 9 9 3 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

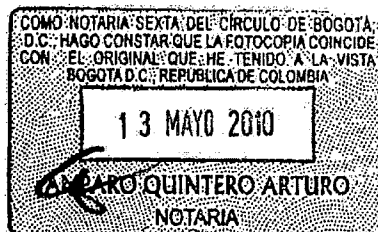
PAGINA: 3 de 3

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Josepina Esteban R





por **ALMIRALL, S.A.**, documento que está debidamente legalizado -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública -----

----- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoselos hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860 -----

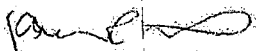
IVA 16% \$ 11.575 -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7 700034 726350 - 7 700034 726343 -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19066928

TEL 3473811

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS

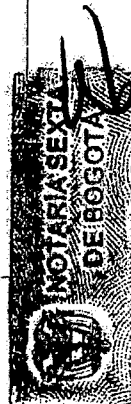


AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.

T2683/10.PG.Angelica

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL. NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 2518 DE FECHA 13 DE MAYO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 07 HOJAS RUBRICADAS
EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA,
MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER
EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA D.C. MAYO 14 DE 2010.

RESOLUCION 01 DE 2009

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0067746

Bogotá D.C., Junio 27 de 2014 - 10:19:16

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039211	27/06/2014	7.425.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-139629- -00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:49:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

150

Código: 17153- 841-324

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 27 de 2014 - 10:19:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0067740

Bogotá D.C., Junio 27 de 2014 - 10:19:16

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039211	27/06/2014	7.425.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
6 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	186.000.00
			<u>\$186.000.00</u>

SON: **CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-139629- -00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:49:09
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 49

50

0010: 17153- 841- 32-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 27 de 2014 - 10:19:18

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/192	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ALMIRALL, S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	12000077.3	2012/01/09	EP
	61/585,786	2012/01/12	US
	12000909.	2012/02/13	EP
	61/598,095	2012/02/13	US
		(72) Inventor(es) FRITJOF EVERS Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/08/09		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/07/18
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/12/18		N° publicación: WO 2013/104399 A1
	No. de solicitud PCT/EP2012/005237		
(54) Titulo: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS QUE COMPRENDEN BEXAROTENO Y CORTICOSTEROIDES			

Resumen:

Se describen composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden:

- a) bexaroteno,
- b) un corticosteroide, y
- c) un portador o vehículo.

Dichas composiciones son útiles para el tratamiento de trastornos de la piel.



No. 14-139629- 00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:49:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40/50

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decision 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐