

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU65908	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2016/052955	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 May 2016 (19-05-2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 21 May 2015 (21-05-2015)
Applicant GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 9
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/052955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/107 A61K9/113
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/059733 A1 (CHEN GENHUI [CA] ET AL) 17 March 2005 (2005-03-17) page 8, paragraph 0082 example 3	1-34
Y	WO 01/42231 A2 (WELICHEM BIOTECH INC [CA]; CHEN GENHUI [CA]; WEBSTER JOHN M [CA]; LI J) 14 June 2001 (2001-06-14) page 19, last paragraph - page 20, paragraph first page 20, last paragraph	1-34
Y	US 2010/221194 A1 (LOUPENOK LEON [AU]) 2 September 2010 (2010-09-02) the whole document	1-34
Y	US 2008/206155 A1 (TAMARKIN DOV [IL] ET AL) 28 August 2008 (2008-08-28) the whole document	1-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2016

Date of mailing of the international search report

26/07/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/052955

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005059733 A1	17-03-2005	US 2005059733 A1	17-03-2005
		US 2008139666 A1	12-06-2008
		US 2010094041 A1	15-04-2010

WO 0142231 A2	14-06-2001	AT 444960 T	15-10-2009
		AU 780700 B2	14-04-2005
		AU 2133001 A	18-06-2001
		CA 2393297 A1	14-06-2001
		CN 1407978 A	02-04-2003
		EP 1248774 A2	16-10-2002
		ES 2334635 T3	15-03-2010
		HK 1051691 A1	18-10-2007
		JP 4880847 B2	22-02-2012
		JP 2003516400 A	13-05-2003
		US 2003171429 A1	11-09-2003
		WO 0142231 A2	14-06-2001

US 2010221194 A1	02-09-2010	NONE	

US 2008206155 A1	28-08-2008	AU 2007356328 A1	15-01-2009
		EP 2073794 A2	01-07-2009
		US 2008206155 A1	28-08-2008
		US 2011097279 A1	28-04-2011
		WO 2009007785 A2	15-01-2009



(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/113 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2016/052955

(22) International Filing Date:

19 May 2016 (19.05.2016)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/165,097 21 May 2015 (21.05.2015) US
62/324,450 19 April 2016 (19.04.2016) US

(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED** [GB/GB]; 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS (GB).

(72) Inventors: **BEDARD, Mary**; 20 T. W. Alexander Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **DOHERTY, Michael Quinn**; 2206 Rhonda Road, Hillsborough, North Carolina 27278 (US). **LENN, Jon D.**; 4222 Emperor Boulevard, Suite 320, Durham, North Carolina 27703 (US). **SANTOS, Leandro L.**; 20 T. W. Alexander Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709

(US). **SONTI, Sujatha D.**; 20 T. W. Alexander Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **THOMAS, Joey Roger**; 5 Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709-3398 (US). **WHITEMAN, Justin E.**; 801 Capitola Drive, Suite 3, Durham, North Carolina 27713 (US).

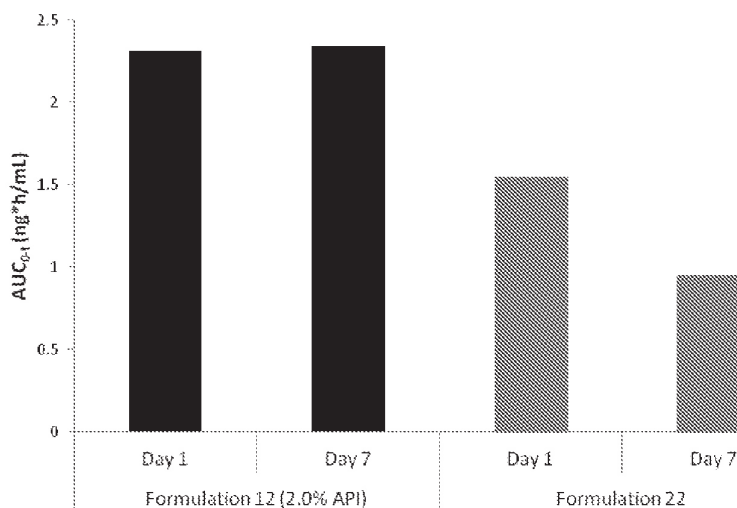
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, SZ, TJ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: TOPICAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

FIG. 9



(57) Abstract: The present invention relates to topical pharmaceutical emulsion compositions comprising a therapeutically effective amount of 3,5-Dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilbene or a pharmaceutically acceptable salt thereof, an oil phase, a water phase, a surfactant, and an antioxidant, and wherein the emulsion composition is homogeneous and/or the active is solubilized in the oil phase. The invention also relates to methods of treating a dermatological condition or disorder in a patient by administering the present compositions to the skin of the patient.

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas.

5

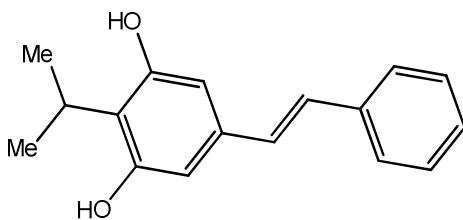
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un desafío para los técnicos de formulación es preparar una composición farmacéutica tópica físicamente estable en la que se ha encontrado que el ingrediente activo es también químicamente estable. Dichas composiciones farmacéuticas deben:

- 10 (i) no irritar la piel,
- (ii) estar específicamente adaptadas para liberar el ingrediente activo sobre o dentro de la piel para tratar así una afección o trastorno dermatológico particular o,
- (iii) ser cosméticamente elegantes para asegurar que el paciente cumple con el
- 15 régimen de tratamiento prescrito,
- (iv) proporcionar la penetración del ingrediente activo a las capas apropiadas de la piel y llegar al objetivo deseado, y
- (v) minimizar la exposición sistémica mientras se alcanza la liberación dérmica/epidérmica local.

20

Un ingrediente activo de interés para ser formulado en una composición tópica física y químicamente estable es el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno que tiene la siguiente fórmula:



25

Este compuesto es conocido también como 5-[(E)-2-fenileténil]-2-(propan-2-il)benceno-1,3-diol o 2-(1-metiletil)-5-[(1E)-2-fenileténil]-1,3-bencenodiol.

Se cree que el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno fue originalmente descrito por Paul et al., *Journal of Chemical Ecology* 1981 7(3): 589-597 como un antibiótico. Li et al,

30 *Aplied and Environmental Microbiology* 1995 61(12): 4329-4333 aislaron también el

compuesto, pero a partir de una cepa bacteriana diferente y demostraron además su actividad fungicida. La actividad fungicida del compuesto fue descrita también en el documento WO 1995/003695 (Agro-Biotech Corporation). El compuesto está descrito además en el documento WO 2001/042231 (Welichem Biotech Inc.) y en el documento U.S. 7,868,047

5 como adecuado para el tratamiento de diferentes afecciones dermatológicas incluyendo psoriasis e inflamación. El ejemplo 3 de la patente U.S. 7,868,047 describe una formulación de una crema con un ingrediente activo que se prepara con Galax Base. Los solicitantes no han establecido ninguna información de farmacopea ni la disponibilidad comercial de una base de crema denominada “Galax” y por lo tanto su composición permanece desconocida.

10 Se sabe que el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno es sensible a la oxidación y a la fotodegradación (véase *p. ej.* Gao et al., *Journal of Polymer Research* 2011 18: 1501-1508). Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad en la técnica de una composición tópica que comprenda 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno que sea tanto químicamente como físicamente estable, que libere el ingrediente activo al sitio de acción deseado en la

15 epidermis y/o en la dermis, y que no irrite la piel al utilizarla.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra el aspecto de una emulsión no uniforme que fue característico de las formulaciones 2-14.

20 La Figura 2 ilustra el aspecto de una emulsión no uniforme que fue característico de las formulaciones 2-14 comparado con la formulación físicamente estable caracterizada por la formulación 15-40.

La Figura 3 ilustra la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberado a la epidermis y dermis desde las formulaciones 1, 12, 17 y 21-24.

25 La Figura 4 **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** ilustra la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberado al fluido receptor durante 15 horas desde las formulaciones 1, 12, 17, y 21-24.

La Figura 5 ilustra la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberado a la dermis a las 3, 6, 9, 12 y 15 horas desde las formulaciones 12 y 21.

30 La Figura 6 ilustra la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberado al fluido receptor durante 72 horas desde las formulaciones 12 y 21.

La Figura 7 ilustra el cambio en porcentaje de mRNA Cyp1A1 en la piel humana ex vivo después de la estimulación de Th17 de las formulaciones 12, 17, 21 y 22.

La Figura 8 ilustra la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberado a la piel de minicerditos Gottingen después de 7 días de dosis repetidas.

La Figura 9 ilustra la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno en el plasma de minicerditos Gottingen después de 7 días de dosis repetidas. Como se indica aquí, la “Formulación 12 (2,0 %)” como se usa en todo el documento, incluyendo las Figuras 8 y 9 corresponde a la formulación 14.

SUMARIO DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea.

En otra realización, el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, o $\leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos hay presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde la composición en emulsión es homogénea y el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y con la condición de que si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene ≤ 3

%, o ≤ 2 %, o ≤ 1 % de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, de modo adecuado un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, la composición en emulsión es homogénea.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea y/o el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 35 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 25 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 15 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 10 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 5 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente o es inferior a aproximadamente 1 micra. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 micra. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente 0,5 micras.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el tamaño medio de partícula de la fase oleosa es inferior a aproximadamente 10 micras, y la composición en emulsión es homogénea y/o el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una afección o trastorno dermatológico en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea. En otra realización, el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, o $\leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una afección o trastorno dermatológico en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y con la condición de que si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la

fase oleosa contiene $\leq 3 \%$, o $\leq 2 \%$, o $\leq 1 \%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que comprende un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media. En otra
5 realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media. En una realización, la afección o trastorno dermatológico es una afección o trastorno dermatológico inflamatorio. En otra
10 realización, la afección o trastorno dermatológico inflamatorio es dermatitis atópica y/o psoriasis, y/o acné.

En otra realización, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la emulsión es homogénea,
15 para uso en el tratamiento o profilaxis de una afección o trastorno dermatológico en un paciente humano.

En otra realización, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa,
20 una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y con la condición de que si la fase oleosa comprende aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer
25 componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización la fase oleosa contiene $\leq 3 \%$, o $\leq 2 \%$, o $\leq 1 \%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En otra
30 realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-

trans-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y con la condición de que si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa, para uso en el tratamiento o profilaxis de una afección o trastorno dermatológico en un paciente humano. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, $0 \leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media.

En otra realización, la invención se refiere a un método para reducir la capacidad de irritación en una composición farmacéutica tópica en emulsión que contiene el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en uso en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar al paciente una composición farmacéutica en emulsión que comprende una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y con la condición de que si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, $0 \leq 2\%$, $0 \leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media.

En una realización, la composición en emulsión de la presente invención se compara con la composición de la formulación 1 o 12 (con % p/p de ingrediente activo comparable).

En otra realización, la invención se refiere a un método para mejorar el tiempo de residencia del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la piel de un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde la composición en emulsión es homogénea.

En otra realización, la invención se refiere a un método para mejorar el tiempo de residencia del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la piel de un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y con la condición de que si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, $\leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En una realización, la composición en emulsión de la presente invención se compara con la composición de la formulación 1 o 12 (con % p/p de ingrediente activo comparable).

En otra realización, la invención se refiere a un método para mejorar el tiempo de residencia del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la piel de un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica en emulsión que

comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la emulsión es homogénea y/o el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es
5 aproximadamente 5 micras o menos. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente 1 micra o menos.

En otra realización, la invención se refiere a un método para reducir los efectos secundarios en un paciente al que se administra una composición que contiene 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo
10 el método administrar al paciente una composición farmacéutica en emulsión que comprende una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la emulsión es homogénea y/o el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente 5 micras o menos. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente 1
15 micra o menos.

En otra realización, la invención se refiere a un método para reducir los efectos secundarios en un paciente al que se administra una composición que contiene 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el método administrar al paciente una composición farmacéutica en emulsión que comprende
20 una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y con la condición de que si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente
25 un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, o $\leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o y éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena
30 media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o y éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En una realización, la composición en emulsión de la presente invención se compara con la composición de la formulación 1 o 12, o una formulación similar con un ingrediente activo equivalente.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y en donde si la fase oleosa contiene aceite mineral, entonces un segundo componente en la fase oleosa distinto de la vaselina está presente en la composición.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y en donde si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces un segundo componente en la fase oleosa distinto de la vaselina está presente en la composición, o si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa. En otra realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de aceite mineral y/o vaselina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Además de crear una formulación farmacéutica física y químicamente estable, la presente invención proporciona también una formulación farmacéutica que no es irritante para la piel en su aplicación y uso, o es una formulación que es menos irritante que cualquiera de las formulaciones anteriores utilizadas en el desarrollo del ingrediente activo hasta la fecha. Otro aspecto de la invención es una formulación que no solamente tiene superior penetración en la piel y superior compromiso con el objetivo de los receptores apropiados, sino que también tiene una significativa exposición no sistémica del ingrediente activo al paciente en su aplicación y uso.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea. En una realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en

la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, o $\leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media. El segundo componente en la fase oleosa y el tercer componente en la fase oleosa se usan como co-disolventes para el ingrediente activo en la fase oleosa de la composición en emulsión. Esto es, el segundo y tercer componentes de la fase oleosa actúan como co-disolventes miscibles.

En una realización, la cantidad del ingrediente activo solubilizada en la fase oleosa de la composición en emulsión está presente en una cantidad de $\geq 50\%$ p/p, o $\geq 60\%$ p/p, o $\geq 70\%$ p/p, o $\geq 80\%$ p/p, o $\geq 90\%$ p/p o $\geq 95\%$ p/p o $> 98\%$ p/p, basada en el tanto por ciento en peso del ingrediente activo. En una realización preferida $\geq 95\%$ o $\geq 98\%$ p/p del ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la emulsión, produciendo una composición homogénea.

En una realización alternativa, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se solubiliza en la fase acuosa de la composición en emulsión. Puesto que el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno no es soluble en agua, se puede utilizar un disolvente orgánico miscible en agua (esto es, un co-disolvente miscible en agua) para solubilizar el ingrediente activo en la fase acuosa de la emulsión. De modo adecuado, el ingrediente activo solubilizado en la fase acuosa de la composición en emulsión está presente en una cantidad $\geq 10\%$ p/p, o $\geq 20\%$ p/p, o $\geq 30\%$ p/p, o $\geq 40\%$ p/p, o $\geq 50\%$ p/p, o $\geq 60\%$ p/p, o $\geq 70\%$ p/p, o $\geq 80\%$ p/p, o $\geq 90\%$ p/p o $\geq 95\%$ p/p, basada en el tanto por ciento en peso del ingrediente activo.

Cuando se usa en este documento, el término "*D90*" se refiere al diámetro del tamaño de las gotas de aceite de las cuales el 90 % de las gotas son inferiores a un tamaño particular. Alternativamente, el término "*D90*" se define como el tamaño en micras por debajo del cual están el 90 por ciento de las gotas de aceite en base a volumen. En una realización, el *D90* del tamaño medio de las gotas de la fase discontinua en la composición es inferior a 15 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua según la presente invención tiene un *D90* inferior a 5 micras.

Cuando se usa en este documento, el término "D50" se refiere a la mediana o percentil 50 en el que las gotas son inferiores a un tamaño particular. Alternativamente, el término "D50" se define como el tamaño en micras por debajo del cual están el 50 por ciento de las gotas de aceite expresado en base a volumen. En una realización, la D50 del tamaño medio de las gotas de la fase discontinua en la composición es inferior a 5 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua según la presente invención tiene una D50 inferior 1 micra.

Los métodos para medir la distribución del tamaño de gotas de aceite son bien conocidos en la técnica. En una realización, la distribución del tamaño de gotas de aceite por diámetro de tamaño de las gotas de aceite en la composición según la presente invención se puede medir utilizando técnicas de difracción de láser. Los aparatos adecuados para difracción de láser incluyen, por ejemplo, el Sympatec HELOS/QUIXEL, o el Malvern Laser Diffractonamer obtenible de Malvern Instruments, Malvern, UK, así como otros.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 35 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 25 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 15 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 10 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 5 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es aproximadamente o menos que aproximadamente 1 micra. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 micras. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 micra. En otra realización, el tamaño medio de las gotas de la fase discontinua es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75 micras.

En una realización, al menos el 90 % de las gotas en la fase oleosa de la emulsión aceite en agua (p. ej. la fase discontinua) tienen un tamaño de gotas de aproximadamente o menos de 1 micra. En otra realización al menos 95, 97, 98, o 99 % de las gotas son aproximadamente o menos de 1 micra.

Alternativamente, o al menos en adición a, al menos aproximadamente 75 %, o al menos aproximadamente 85 %, o al menos aproximadamente 90 %, del tamaño de las gotas del aceite de la fase discontinua en la emulsión aceite en agua, tienen un tamaño inferior a

aproximadamente 10 micras, o inferior a aproximadamente 5 micras o inferior a aproximadamente 1 micra, o inferior a aproximadamente 0,75 micras. Cualquier combinación de los anteriores porcentajes y tamaños de las gotas se puede utilizar para definir las gotas de aceite en una composición de la presente invención.

5 En una realización, la composición en emulsión de la presente invención tiene adecuadamente al menos una de las siguientes características: una D50 de diámetro medio de las gotas inferior a 1 micra cuando se mide a 2-8 °C; y/o cuando se mide a 25 °C y 60 % de humedad relativa, y/o cuando se mide a 30 °C a los 6 meses; o las dos, una D50 de diámetro medio de las gotas inferior a 1 micra cuando se mide a 30 °C a los 6 meses.

10 En otra realización, una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el tamaño medio de las gotas de la fase oleosa es inferior a aproximadamente 5 micras y opcionalmente la emulsión es homogénea. En otra realización
15 el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa.

 En otra realización, una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el tamaño medio de las gotas de la fase oleosa es inferior a
20 aproximadamente 1 micra y opcionalmente la emulsión es homogénea. En otra realización el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa.

 Los términos "emulsión" y "emulsión tipo aceite en agua " como se usan en este documento, y a menos que se indique otra cosa o se entienda del contexto utilizado, se refiere a un sistema de dispersión coloidal en el cual el aceite líquido se dispersa como gotas (la fase
25 discreta, denominada también "la fase no acuosa discontinua" o "la fase discontinua") en un medio acuoso continuo (la fase continua, denominada también "la fase acuosa continua" o "la fase continua"). En algunas realizaciones, al menos 50 % del ingrediente activo (p/p) se disuelve y permanece en la emulsión. En algunas realizaciones, al menos 75 % del ingrediente activo (p/p) se disuelve y permanece en la emulsión. En ciertas realizaciones,
30 como se describe adicionalmente en este documento, más del 85 % del ingrediente activo está presente en la fase discontinua.

3,5-Dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno

En una realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en la composición en emulsión, en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso, tal como de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 2 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad de aproximadamente 0,25 %, 0,30 %, 0,40 %, 0,50 %, 0,75 %, 1 % o 2 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 0,50 % en peso.

Fase oleosa

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión comprenden una fase oleosa. De modo adecuado, la fase oleosa comprende uno o más aceites y/o grasas.

Los aceites y grasas a modo de ejemplos, incluyen ácidos grasos, ésteres, ésteres de glicerina, alcoholes grasos, ceras, esteroides, insaponificables, siloxanos, silanos, lanolina, hidrocarburos, aceites esenciales, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales y aceites comestibles, y mezclas de los mismos.

En una realización, el aceite y/o la grasa se selecciona del grupo que consiste en un éster y un éster de glicerina, y mezclas de los mismos. En otra realización, el aceite y/o la grasa es al menos un éster de glicerina.

En una realización, la fase oleosa comprende un ácido graso. Los ácidos grasos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido ricinoleico y ácido araquídico, y mezclas de los mismos.

En una realización, la fase oleosa comprende un éster. Los ésteres a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, coco-caprilato/caprato, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, dilinoleato de diisopropilo, oleato de etilo, hidroxiestearato de etilhexilo, diestearato de glicol, estearato de glicol, hidroxiestearato de hidroxiocetanosilo, isoestearato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, sesquiesterato de metil-glucosa, laurato de metilo, salicilato de metilo, estearato de metilo,

lactato de miristilo, salicilato de octilo, oleato de oleilo, PPG-20 metil glucosa éter diestearato, diacetato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monopalmitoestearato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol, triacetina y diestearato de sacarosa, y mezclas de los mismos. En una realización, el éster es
5 sebacato de dietilo o adipato de diisopropilo.

En una realización, la fase oleosa comprende un éster de glicerina. Los ésteres de glicerina a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicéridos caprílico/cáprico, triglicérido caprílico / cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/succínico, glucósido caprílico, glucósido cetearílico, cocoglicéridos, glucósido decílico, glucósido laurílico, citrato de
10 glicerilo, isoestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, oleato de glicerilo, palmitato de glicerilo, ricinoleato de glicerilo, estearato de glicerilo, mono y diglicéridos, laurato de glicerilo PEG-12, estearato de glicerilo PEG-120, oleato de poliglicerilo-3, estearato de polioxilo glicerilo, glicéridos del sebo y triglicéridos de cadena media (MCT), y mezclas de los mismos. En una realización, la fase oleosa de la emulsión
15 comprende triglicéridos de cadena media. En una realización, la longitud de carbonos del triglicérido de cadena media es de C6 a C12. En otra realización, la longitud de carbonos del triglicérido de cadena media es de C6 a C8.

En una realización, la fase oleosa comprende un alcohol graso. Los alcoholes grasos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol caprílico, alcohol decílico, alcohol
20 laurílico, alcohol miristílico, alcohol behenílico, alcohol de lanolina, alcohol araquidílico, alcohol oleílico, alcohol de palma, alcohol isocetílico, alcohol cetílico y alcohol estearílico, y mezclas de los mismos. En una realización, el alcohol graso es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico. De modo adecuado, la relación de alcohol cetílico a alcohol estearílico es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:9.

En una realización, la fase oleosa comprende una cera. Las ceras a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abejas, cera carnauba, dimeticona PEG-1 cera de abejas, dimeticonol cera de abejas, cera lanolina, cera microcristalina, cera blanca, cera
25 candelilla, cera parafina, cera emulsionante, PEG-8 cera de abejas, cera amarilla, cera de ésteres cetílicos, cera shellac y cera de abejas sintética, y mezclas de los mismos.

En una realización, la fase oleosa comprende un esteroil. Los esteroides a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, esteroides de Brassica Campestris, ésteres de
30 colesterol C₁₀-C₃₀ /lanosterol, esteroides de canola, colesterol, lanolina esteroides, esteroides de glicina de soja, PEG-20 fitosterol y fitosteroides, y mezclas de los mismos.

En una realización, la fase oleosa comprende un siloxano y/o silano. Los siloxanos y silanos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dimeticona, ciclometicona, simeticona, fenil-dimeticona, ciclopentasiloxano, ciclotetrasiloxano, dimetil-siloxano y dimeticona polímero cruzado, y mezclas de los mismos.

5 En una realización, la fase oleosa comprende un hidrocarburo. Los hidrocarburos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dodecano, vaselina, escualano, escualeno y parafina, y mezclas de los mismos.

 En una realización, la fase oleosa comprende un aceite esencial. Los aceites esenciales a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de prímula, aceite de
10 rosa, aceite de eucalipto, aceite de borraja, aceite de bergamota, aceite de camomila, aceite de citronela, aceite de lavanda, aceite de menta, aceite de pino, aceite de agujas de pino, aceite de menta verde, aceite del árbol del té y aceite de gaulteria, y mezclas de los mismos.

 En una realización, la fase oleosa comprende un aceite vegetal. Los aceites vegetales a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de almendras, aceite de anís, aceite
15 de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de aguacate, aceite de semillas de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de palma, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de azafrán y aceite de soja, y mezclas de los mismos.

 En una realización, la fase oleosa puede comprender un aceite mineral. Los aceites minerales a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y aceite mineral
20 ligero. Si la fase oleosa comprende aceite mineral, hay otro componente de la fase oleosa presente en la formulación. En una realización, el segundo componente de fase oleosa no será vaselina. En una realización, el segundo componente en la fase oleosa no será un derivado de vaselina. En una realización, la composición en emulsión comprende una fase oleosa que está sustancialmente libre de aceite mineral. En otra realización, la fase oleosa
25 está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de un derivado de vaselina. En otra realización, la composición en emulsión comprende una fase oleosa que está sustancialmente libre de aceite mineral y vaselina. En otra realización, la composición en emulsión comprende una fase oleosa que está sustancialmente libre de aceite mineral, vaselina y un derivado de vaselina.

30 En una realización, la fase oleosa comprende un aceite comestible. Los aceites comestibles a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de limón y aceite de menta, y mezclas de los mismos.

 En una realización, la fase oleosa de la emulsión comprende un éster de glicerina que es un triglicérido de cadena media (MCT). De modo adecuado, el MCT está presente en una

cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 % en peso, basado en el peso total de la composición, tal como aproximadamente 2 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 % o aproximadamente 30 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra
5 realización, la fase oleosa de la emulsión comprende MCT en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la fase oleosa de la emulsión comprende MCT en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, el MCT está presente en una cantidad de
10 aproximadamente 10 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización, la fase oleosa comprende un aceite y/o una grasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 45 % en peso, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra
15 realización, la fase oleosa comprende un aceite y/o una grasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso, basado en el peso total de la composición. Todavía en otra realización, la fase oleosa comprende un aceite y/o una grasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso, basado en el peso total de la composición

20 ***Fase acuosa***

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión comprenden una fase acuosa que comprende agua. De modo adecuado, el agua está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 25 % a aproximadamente 85 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el agua está presente en la composición en una
25 cantidad de aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 55 % a aproximadamente 75 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Tensioactivo

Las composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión, comprenden un tensioactivo. En una realización, el tensioactivo es una mezcla de dos o más tensioactivos. Como se usa en este documento, un tensioactivo es un compuesto que disminuye la tensión superficial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos pueden actuar también como detergentes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes espumantes, y dispersantes. Como se usa además en este documento, un emulsionante es equivalente a un tensioactivo.

De modo adecuado, el tensioactivo está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso, basado en el peso total de la composición.

El balance hidrófilo/lipófilo de un tensioactivo (HLB) describe la afinidad del tensioactivo hacia el agua o el aceite. La escala de HLB varía de 1 (totalmente lipófilo) a 20 (totalmente hidrófilo), y 10 representa un equilibrio igual de las dos características. Los tensioactivos lipófilos tienden a formar emulsiones agua en aceite (w/o), y los tensioactivos hidrófilos tienden a formar emulsiones aceite en agua (o/w). El HLB de una mezcla de dos tensioactivos es igual a la fracción en peso del tensioactivo A multiplicada por su valor de HLB más la fracción en peso del tensioactivo B multiplicada por su valor de HLB (media ponderada).

En una realización, el tensioactivo comprende uno o más tensioactivos no iónicos. En otra realización, el tensioactivo comprende dos o más tensioactivos no iónicos y la media ponderada de los valores HLB de los dos o más tensioactivos no iónicos es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20. En otra realización más, el tensioactivo comprende dos o más tensioactivos no iónicos y la media ponderada de los valores HLB de los dos o más tensioactivos no iónicos es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.

Los tensioactivos no iónicos adecuados según la invención incluyen, pero no se limitan a, éteres de alcoholes grasos etoxilados, PEG aceites de ricino, PEG ésteres, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerilo y derivados, éteres poliméricos, derivados de sorbitán, alcoholes grasos, ceras emulsionantes, y mezclas de los mismos.

En una realización, el tensioactivo no iónico es un éter de alcohol graso etoxilado. Los éteres de alcoholes grasos etoxilados a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, steareth-2, steareth-10, steareth-20, steareth-21, steareth-40, steareth-100, beheneth-10, cetareth-2, cetareth-3, cetareth-5, cetareth-6, cetareth-10, cetareth-12, cetareth-15, cetareth-20, cetareth-21, cetareth-22, cetareth-25, cetareth-30, cetareth-31, cetareth-32, cetareth-33, ceteth-2, ceteth-10, ceteth-20, ceteth-23, choleth-24, isoceteth-20, laureth-2,

laureth-3, laureth-4, laureth-5, laureth-9, laureth-10, laureth-12, laureth-15, laureth-20, laureth-21, laureth-22, laureth-23, nonoxinol-9, nonoxinol-15, octoxinol-1, octoxinol-9, oleth-2, oleth-5, oleth-10, oleth-20, C20-40 pareth-24 y trideceth-10, y mezclas de los mismos.

5 En una realización, el tensioactivo no iónico es un PEG aceite de ricino. Los PEG aceite de ricino a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, PEG-7 aceite de ricino hidrogenado, PEG-25 aceite de ricino hidrogenado, PEG-30 aceite de ricino, PEG-33 aceite de ricino, PEG-35 aceite de ricino, PEG-36 aceite de ricino, PEG-40 aceite de ricino, PEG-40
10 PEG-60 aceite de ricino y PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, y mezclas de los mismos.

 En una realización, el tensioactivo no iónico es un PEG éster. Los PEG ésteres a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, PEG-4 dilaurato, PEG-150 diestearato, PEG-12 gliceril-laurato, PEG-120 gliceril-estearato, PEG-6 isoestearato, PEG-4 laurato, PEG-8 laurato, PEG-20 metil-glucosa sesquiesterato, PEG-5 oleato, PEG-6 oleato, PEG-10
15 oleato, PEG-25 propilenglicol estearato, PEG-2 estearato, PEG-6 estearato, PEG-6-32 estearato, PEG-8 estearato, PEG-9 estearato, PEG-20 estearato, PEG-40 estearato, PEG-45 estearato, PEG-50 estearato y PEG-100 estearato, y mezclas de los mismos.

 En una realización, el tensioactivo no iónico es un éster de propilenglicol. Los ésteres de propilenglicol a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, laurato de
20 propilenglicol, palmitoesterato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol y estearato de propilenglicol, y mezclas de los mismos.

 En una realización, el tensioactivo no iónico es un éster o derivado de glicerilo. Los ésteres y derivados de glicerilo a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, dioleato de glicerilo, diestearato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, linoleato de glicerilo, monoesterato de glicerilo, oleato de glicerilo, palmitato de glicerilo, ricinoleato de glicerilo, estearato de glicerilo, PEG-23
25 cocoato de glicerilo, PEG-6 glicéridos caprílico/cáprico, PEG-7 cocoato de glicerilo, diisoesterato de poligliceril-10, diisoesterato de poligliceril-2, diisoesterato de poligliceril-3 y diisoesterato de poligliceril-6, PEG-12 laurato de glicerilo, PEG-120 estearato de
30 glicerilo, y mezclas de los mismos.

 En una realización, el tensioactivo no iónico es un éter polimérico. Los éteres poliméricos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 184, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 331, poloxámero 338 y poloxámero 407, y mezclas de los mismos.

En una realización, el tensioactivo no iónico es un derivado de sorbitán. Los derivados de sorbitán a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, isoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán y triestearato de sorbitán, y mezclas de los mismos.

En una realización, el tensioactivo no iónico es un alcohol graso. Los alcoholes grasos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol isoestearílico, alcohol caprílico, alcohol decílico, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol behenílico, alcohol de lanolina, alcohol araquidílico, alcohol oleílico, alcohol de palma, alcohol isocetílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetearílico, y mezclas de los mismos. En una realización, el alcohol graso es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico, conocido como alcohol cetearílico (conocido también como alcohol cetoestearílico).

En una realización, el tensioactivo no iónico es una cera emulsionante, p. ej. una cera emulsionante no iónica conocida también como cera emulsionante NF, o cera emulsionante BP. En una realización, la cera emulsionante es una mezcla de alcohol cetearílico y polisorbato 60. En otra realización, la cera emulsionante es una mezcla registrada conocida como “Polawax NF”™ (Croda Inc, Edison, NJ, USA).

En una realización, el tensioactivo comprende uno o más éteres de alcoholes grasos etoxilados. En otra realización, el éter de alcohol graso etoxilado es una mezcla de steareth-2 y steareth-20.

En una realización, el tensioactivo comprende una mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y un derivado de sorbitán. En otra realización, la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y un derivado de sorbitán es una mezcla de steareth-2, steareth-20 y polisorbato 80.

En una realización, cuando hay 2 tensioactivos presentes en la formulación, cada tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, cuando hay 3 tensioactivos presentes en la formulación, cada tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición. Similarmente, si hay 4 o más tensioactivos presentes cada uno está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización, el tensioactivo comprende una mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y una cera emulsionante. En otra realización, el tensioactivo comprende una mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y una cera emulsionante. De modo adecuado, la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y una cera emulsionante es una mezcla de steareth-2, steareth-20, y PolawaxTM NF. De modo adecuado, la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y una cera emulsionante es una mezcla de steareth-2, steareth-20, polisorbato 80 y PolawaxTM NF. En una realización alternativa, el tensioactivo comprende una mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y un alcohol graso. De modo adecuado, la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y un alcohol graso es una mezcla de steareth-2, steareth-20, y alcohol cetearílico.

En otra realización, el tensioactivo comprende una mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y un alcohol graso. De modo adecuado, la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y un alcohol graso es una mezcla de steareth-2, steareth-20, polisorbato 80 y alcohol cetearílico.

15

Antioxidante

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión, comprenden un antioxidante. En una realización, el antioxidante es una mezcla de dos o más antioxidantes.

Los antioxidantes a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, galato de propilo, vitamina E TPGS y terc-butilhidroquinona (TBHQ), y mezclas de los mismos. En una realización, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos.

En una realización, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. En otra realización, el antioxidante es galato de propilo. En otra realización más, el antioxidante es una mezcla de hidroxitolueno butilado y galato de propilo.

En una realización, el antioxidante se utiliza conjuntamente con un agente quelante para prevenir o minimizar las reacciones catalizadas por metales, tales como las reacciones catalizadas por iones hierro, níquel, cobre, magnesio, calcio, zinc o aluminio.

De modo adecuado, el antioxidante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el antioxidante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a 1 % en peso, tal como aproximadamente 0,05 % en peso o aproximadamente 0,1 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Excipientes dermatológicamente aceptables

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión, pueden comprender además uno o más excipientes dermatológicamente aceptables adicionales. Los excipientes dermatológicamente aceptables adicionales a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un agente para ajuste del pH, un agente quelante, un conservante, un co-disolvente, un mejorador de la penetración, un humectante, un agente espesante o gelificante o modificador de la viscosidad, un aromatizante, un colorante, y mezclas de los mismos.

En una realización, el excipiente dermatológicamente aceptable adicional es un conservante. En una realización, el excipiente dermatológicamente aceptable adicional es al menos un co-disolvente. En una realización, el excipiente dermatológicamente aceptable adicional se selecciona del grupo que consiste en un agente para ajuste del pH, un agente quelante, un conservante y un co-disolvente, y mezclas de los mismos. En otra realización, el excipiente dermatológicamente aceptable adicional comprende una mezcla de un agente para ajuste del pH, un agente quelante, un conservante y un co-disolvente.

En una realización, la emulsión es una emulsión tipo aceite en agua. En otra realización, la emulsión es una emulsión tipo agua en aceite.

De modo adecuado, la emulsión se puede formular como una crema. La crema puede ser una crema tipo aceite en agua o una crema tipo agua en aceite. En una realización particular, la crema es una crema tipo aceite en agua.

En otra realización, la emulsión se puede formular como una loción. La loción puede ser una loción tipo aceite en agua o una loción tipo agua en aceite.

Agente para ajuste del pH

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión, pueden comprender además un agente para ajuste del pH.

En una realización, el agente para ajuste del pH es un ácido, una sal de ácido, o una mezcla de los mismos. De modo adecuado, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido edético, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, y mezclas de los mismos.

En otra realización, el agente para ajuste del pH es un tampón. De modo adecuado, el tampón se selecciona del grupo que consiste en citrato/ ácido cítrico, acetato/ ácido acético, fosfato/ ácido fosfórico, propionato/ ácido propiónico, lactato/ ácido láctico, amonio/

amoníaco y edetato/ ácido edético. En una realización, el agente para ajuste del pH es un tampón que es citrato/ácido cítrico.

De modo adecuado, el agente para ajuste del pH está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el pH de la composición se ajusta con un agente para ajuste del pH a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, tal como de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5.

Agentes quelantes

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión, pueden comprender además un agente quelante. En una realización, el agente quelante es una mezcla de dos o más agentes quelantes. Como se describe en el presente documento, las composiciones de la invención pueden comprender una mezcla de un agente quelante y un antioxidante, donde ambos excipientes actúan para prevenir o minimizar las reacciones de degradación oxidativa en la composición.

Los agentes quelantes a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido glucurónico, hexametafosfato de sodio, hexametafosfato de zinc, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), fosfonatos, sales de los mismos, y mezclas de los mismos. El ácido etilendiaminotetraacético es conocido también como ácido edético.

En una realización, el agente quelante es EDTA o una de sus sales, tales como sales de potasio, sodio o calcio de EDTA. En una realización, el EDTA o una de sus sales es EDTA disódico. En otra realización, el agente quelante es ácido cítrico. En otra realización más, las composiciones de la invención comprenden una mezcla de un agente quelante y un antioxidante que es una mezcla de EDTA o una de sus sales y galato de propilo. En una realización adicional, las composiciones de la invención comprenden una mezcla de un agente quelante y un antioxidante que es una mezcla de EDTA o una de sus sales y BHT. En una realización, las composiciones de la invención comprenden una mezcla de un agente quelante y un antioxidante que es una mezcla de EDTA disódico y BHT.

En una realización adicional más, las composiciones comprenden una mezcla de un agente quelante y un antioxidante que es una mezcla de ácido cítrico y galato de propilo. En una realización, las composiciones de la invención comprenden una mezcla de un agente quelante y un antioxidante que es una mezcla de ácido cítrico y BHT.

De modo adecuado, el agente quelante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % en peso, basado en el peso

total de la composición. En una realización, el agente quelante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso, basado en el peso total de la composición.

5 **Conservantes**

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión pueden comprender además un conservante. En una realización, el conservante es una mezcla de dos o más conservantes.

Los conservantes a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, imidazolidinil-urea, diazolidinil-urea, alcohol diclorobencílico, cloroxilenol, metil-parabeno, etil-parabeno, propil-parabeno, butil-parabeno, fenoxietanol, ácido sórbico, ácido benzoico, sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización, el conservante se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, fenoxietanol y ácido benzoico, y mezclas de los mismos.

En una realización, el conservante es alcohol bencílico. En otra realización, el conservante es fenoxietanol. En otra realización más, el conservante es ácido benzoico.

De modo adecuado, el conservante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el conservante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,25 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Co-disolvente

Las composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión pueden comprender además un co-disolvente. La función del co-disolvente es ayudar a solubilizar el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fase oleosa y/o en la fase acuosa de la composición en emulsión, como se desee. Se puede utilizar un co-disolvente miscible en aceite para ayudar a solubilizar el ingrediente activo en la fase oleosa, y se puede utilizar un co-disolvente miscible en agua para ayudar a solubilizar el ingrediente activo en la fase acuosa. En una realización, el co-disolvente se utiliza para ayudar a solubilizar en la fase oleosa de la composición.

En una realización, el co-disolvente es una mezcla de dos o más co-disolventes.

Los co-disolventes a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes tales como etanol, isopropanol, alcohol t-butilico, alcohol amílico, alcohol bencílico, ciclohexanodimetanol, diacetona alcohol, alcohol hexílico, alcohol tetrahydrofurfurílico y

dietilenglicol monoetil éter; ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido multicarboxílico; dioles tales como 1,2-hexanodiol, butilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, etil-hexanodiol, etilenglicol, hexilenglicol, pentilenglicol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, tetraetilenglicol, trietilenglicol, tripropilenglicol y

5 polietilenglicol; polioles tales como butanotriol, glicerol y 1,2,6-hexanotriol; ésteres tales como estearato de butilo, benzoato de alquilo C12-15, lactato de alquilo C12-15, triglicérido caprílico/cáprico, etilhexanoato de cetearilo, isononanoato de cetearilo, octanoato de cetilo, palmitato de cetilo, caprilato/caprato de coco, cocoglicéridos, oleato de decilo, adipato de dibutilo, carbonato de dicaprilo, adipato de dietilhexilo, di- succinato de etilhexilo, adipato

10 de diisopropilo, malato de dioctilo, di-PPG-2 mireth-10 adipato, di-PPG-3 miristilo éter adipato, oleato de etilo, cocoato de etilhexilo, hidroxiestearato de etilhexilo, palmitato de etilhexilo, pelargonato de etilhexilo, estearato de etilhexilo, laurato de hexilo, laurato de hexildecilo, estearato de hexildecilo, estearato de isocetilo, estearato de isocetil-estearoilo, oleato de isodecilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, neopentanoato de

15 isoestearilo, isononanoato de isotridecilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, miristato de miristilo, estearato de octildodecil-estearoilo, erucato de oleilo, oleato de oleilo, pentaeritritilo tetracaprilo/caprato, tetraisoestearato de pentaeritritilo, PPG-2 miristilo éter propionato, propilenglicol dicaprilo/ dicaprato, isoestearato de propilenglicol, caprilato de propilheptilo, y estearil octanoatodimetil isosorbide y propilen-carbonato.

20 En una realización, el co-disolvente es propilenglicol. En otra realización, el co-disolvente es una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter.

De modo adecuado, el co-disolvente está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso total de la composición.

25

Mejorador de la penetración

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión pueden comprender además un mejorador de la penetración. En una realización, el mejorador de la penetración es una mezcla de dos o más mejoradores de la penetración. El co-disolvente o mezcla de dos

30 o más co-disolventes descritos en este documento puede funcionar como un mejorador de la penetración.

Los mejoradores de la penetración a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, alcoholes grasos, pirrolidonas, sulfóxidos, alcoholes, dioles y polioles, y mezclas de los mismos.

Los ácidos grasos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido oleico, ácido cáprico, ácido hexanoico, ácido láurico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido propiónico y ácido vaccénico, y mezclas de los mismos.

5 Los ésteres de ácido graso a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolinoleato de glicerol, isoestearato de isopropilo, palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, dietilsebacato, monopalmitato de sorbitán, oleato de sorbitán, dilaurato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol y monolaurato de sacarosa, y mezclas de los mismos.

10 Los alcoholes grasos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, alcohol estearílico, decanol, tridecanol, alcohol laurílico, alcohol linolenílico y alcohol oleílico, y mezclas de los mismos.

Las pirrolidonas a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona y N-ciclohexil-2-pirrolidona, y mezclas de las mismas.

15 Los sulfóxidos a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dimetilsulfóxido y decilmetilsulfóxido, y mezclas de los mismos.

Los alcoholes a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes inferiores (C₁-C₆) y dietilenglicol monoetil éter, y mezclas de los mismos.

20 Los dioles a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-hexanodiol, butilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, etil-hexanodiol, etilenglicol, hexilenglicol, pentilenglicol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, tetraetilenglicol, trietilenglicol, tripropilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol, y mezclas de los mismos.

Los polioles a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, butanotriol, glicerol y 1,2,6-hexanotriol, y mezclas de los mismos.

25 De modo adecuado, el mejorador de la penetración está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 40 % en peso, tal como de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Agente gelificante

30 Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además un agente gelificante. En una realización, el agente gelificante es una mezcla de dos o más agentes gelificantes.

Los agentes gelificantes a modo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agar, alginato, arabinosilano, carragenina, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, celulosa, curdlan, gelatin, goma gellan, β -glucano, goma tragacanto, goma guar, goma arábica, goma de algarrobo, pectina, almidón, un carbómero, copolímeros de acrilato, sílice, goma xantano, sales de los mismos, o una combinación o mezcla de los mismos.

5 De modo adecuado, el agente gelificante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el agente gelificante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 1 % en peso, basado en el peso total de la composición.

10 El 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se aplica al paciente para una enfermedad o trastorno dermatológico en una formulación dermatológicamente aceptable. Estas formulaciones incluyen cualquiera de los diferentes excipientes conocidos que se pueden aplicar tópicamente y que permitirán la extensión uniforme del ingrediente activo sobre el área afectada, un secado rápido, y/o un aumento de
15 la penetración. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen soluciones, leches, cremas, pomadas, geles, lociones, pulverizaciones, aerosoles, espuma, o suspensiones.

Solución acuosa

En una realización, la formulación dermatológicamente aceptable es una solución
20 acuosa. En esta realización, la composición farmacéutica comprende agua en una cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,9 % en peso, o de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,9 % en peso. De modo adecuado, el pH de la composición se ajusta a un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, pero preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, tal como de aproximadamente 4,5 a
25 aproximadamente 5,5. La solución acuosa tópica puede comprender también uno o más de un co-disolvente, un humectante, un agente quelante, un antioxidante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración como se describe en este documento.

30 *Gel acuoso*

En una realización, la formulación dermatológicamente aceptable es un gel acuoso. En esta realización, la composición farmacéutica comprende agua en una cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 % en peso, tal como de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99 % en peso. De modo adecuado, el pH de la composición se ajusta a

un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, pero más particularmente de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5. Además, en esta realización, la composición farmacéutica comprenderá también un agente gelificante adecuado. La composición puede comprender además un co-disolvente, un humectante, un agente quelante, un antioxidante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos.

Gel hidroalcohólico

En una realización, la formulación dermatológicamente aceptable es un gel hidroalcohólico. La solución hidroalcohólica de la invención se puede espesar con un agente gelificante para formar un gel hidroalcohólico.

En una realización, el gel hidroalcohólico comprende agua, un alcohol inferior y un agente gelificante adecuado. La composición puede comprender además uno o más de un co-disolvente, un agente para ajustar el pH, un humectante, un agente quelante, un antioxidante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración.

Solución anhidra

En una realización, la formulación dermatológicamente aceptable es una solución anhidra, esto es, una solución que está libre de agua o sustancialmente libre de agua. En una realización, la solución anhidra está libre de agua. En otra realización, la solución anhidra está sustancialmente libre de agua.

En una realización, la solución anhidra comprende un vehículo anhidro. En una realización, el vehículo anhidro comprende uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en un alcohol inferior (C₁-C₆), un diol y un poliol.

De modo adecuado, el alcohol inferior se selecciona del grupo que consiste en etanol, propanol, isopropanol, alcohol n-butílico y alcohol t-butílico, y mezclas de los mismos. En una realización, el alcohol inferior es etanol. En otra realización, el alcohol inferior es una mezcla de etanol y uno o más de otros alcoholes inferiores.

De modo adecuado, el diol se selecciona del grupo que consiste en 1,2-hexanodiol, butilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, etil-hexanodiol, etilenglicol, hexilenglicol, pentilenglicol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, tetraetilenglicol, trietilenglicol, tripropilenglicol y polietilenglicol.

De modo adecuado, el poliol se selecciona del grupo que consiste en butanotriol, glicerol y 1,2,6-hexanotriol.

En una realización, el vehículo anhidro comprende una mezcla de etanol y propilenglicol. En otra realización, el vehículo anhidro comprende una mezcla de etanol, propilenglicol y polietilenglicol. En otra realización más, el vehículo anhidro es etanol.

De modo adecuado, el vehículo anhidro está presente en la composición en una
5 cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,5 % en peso.

Gel anhidro

En una realización la formulación dermatológicamente aceptable es una solución anhidra. La solución anhidra puede ser espesada con un agente gelificante para formar un gel
10 anhidro. En una realización, el gel anhidro comprende un vehículo anhidro y un agente gelificante. El gel anhidro puede comprender además un co-disolvente, un humectante, un agente quelante, un antioxidante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos.

15 *Solución oleaginosas*

En una realización, las formulaciones dermatológicamente aceptables se formulan como soluciones oleaginosas. Las soluciones oleaginosas comprenden un aceite y/o una grasa como se describe en este documento.

En una realización, el aceite y/o la grasa está presente en una cantidad de
20 aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,9 % en peso. En otra realización, el aceite y/o la grasa está presente en una cantidad de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % en peso.

La solución oleaginosas puede comprender además un co-disolvente, un humectante, un agente quelante, un antioxidante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un
25 mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos.

Gel oleaginoso

En una realización adicional más, las soluciones oleaginosas se espesan con un agente gelificante para formar geles oleaginosos.

En una realización, el gel oleaginoso comprende un aceite y/o una grasa y un agente
30 gelificante. De modo adecuado, el aceite y/o la grasa está presente en una cantidad de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,9 % en peso, tal como de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % en peso. El gel oleaginoso puede comprender además un co-disolvente, un humectante, un agente quelante, un antioxidante, un conservante, un

aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos.

Crema

5 En una realización, la formulación dermatológicamente aceptable es una crema. En una realización, la crema es una crema tipo aceite en agua. De modo adecuado, la crema tipo aceite en agua comprende una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo y un antioxidante.

 En una realización, el pH de la composición se ajusta a un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, tal como de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En otra
10 realización, el pH de la composición se ajusta a un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

 La composición puede comprender además un co-disolvente, un humectante, un agente quelante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos.

15 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-etilbreno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 45 % en peso, una fase acuosa que comprende agua en una cantidad de aproximadamente 25 % a aproximadamente 85 % en
20 peso, un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso, y un antioxidante en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso, en donde la composición en emulsión es homogénea, y en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso.

25 En una realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-etilbreno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una
30 realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, $0 \leq 2\%$, o $0 \leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 % en peso, una fase acuosa que comprende agua en una cantidad de aproximadamente 25 % a aproximadamente 85 % en peso, un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso, y un antioxidante en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso, en donde la composición en emulsión es homogénea y el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 % en peso, una fase acuosa que comprende agua en una cantidad de aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 % en peso, un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso, y un antioxidante en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso, en donde la composición en emulsión es homogénea, en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso. En otra realización el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión.

En una realización, la composición puede comprender además uno o más co-disolventes en la composición presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la composición puede comprender un conservante presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la composición puede comprender además un agente quelante presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la composición puede comprender además un agente para ajuste de pH presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la fase oleosa comprende un éster y/o un éster de glicerina,

adecuadamente un éster de glicerina que es un triglicérido de cadena media (MCT) presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica
5 tópica en emulsión, que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 % en peso, una fase acuosa que comprende agua en una cantidad de aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 % en peso, un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en
10 peso, un antioxidante en una cantidad de cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso, un agente para ajuste de pH en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso, en donde la composición en emulsión es homogénea, y en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso. En otra
15 realización, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 55 % a aproximadamente 75 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, el aceite y/o la grasa está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, el aceite y/o la grasa está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a
20 aproximadamente 15 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En una realización, la composición puede comprender además uno o más co-disolventes en la composición, presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso,
25 basado en el peso total de la composición.

La presente invención proporciona también un producto farmacéutico que comprende una combinación de agentes terapéuticos, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las que está indicada la administración de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En el contexto de esta memoria descriptiva, el término “simultáneamente” cuando se refiere a la administración simultánea de los fármacos relevantes significa exactamente al mismo tiempo, como sería el caso, por ejemplo, en realizaciones en las que los fármacos se combinan en una única preparación. En otras realizaciones, “simultáneamente” puede significar que un fármaco se administra en un plazo de tiempo corto después de otro fármaco,

en donde “un plazo de tiempo corto” significa un plazo de tiempo que permita que los fármacos tengan su pretendido efecto sinérgico.

5 A la vista de lo precedente, la presente invención se refiere también a una terapia de combinación, que puede comprender la administración simultánea o co-administración, o la administración consecutiva de una combinación de compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención con otros fármacos o agentes terapéuticos activos, y donde dicha administración también es determinada por un experto en la técnica.

10 En dicha composición de combinación mencionada antes, la forma farmacéutica de la presente invención, cada uno de los componentes farmacológicos activos están contenidos en cantidades de dosis eficaces.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una terapia de combinación, donde el segundo agente terapéutico se puede administrar antes, de modo concurrente o después de la administración del 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya sea en la misma formulación o en una formulación separada y ya sea o no administrado el segundo agente terapéutico por la misma vía tópica, p. ej. puede ser administrado oralmente, intravenosamente, intramuscularmente, oftálmicamente, vaginalmente, rectalmente, etc.

En otras palabras, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser administrado junto, al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden al sitio de administración, o al sitio de acción deseado. El orden de administración no se considera necesario, con la condición de que si se administran tópicamente, ellos estén en contacto en el mismo punto juntos en el sitio de administración o sitio de acción deseado. Si ambos están presentes en el mismo vehículo hacen más fácil la administración al paciente, y quizás se aumente el cumplimiento de la prescripción, pero esto no es requerido por la invención en el presente documento.

En otra realización, en las composiciones farmacéuticas tópicas más del 90 % de la concentración original de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables permanece después de la conservación de la composición durante 3 meses a 40 °C.

30 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la emulsión es homogénea. En otra realización el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa

de la composición en emulsión. En otra realización, la composición es una crema tipo aceite en agua.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, un antioxidante y un conservante, y en donde la composición en emulsión es homogénea. En otra realización el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, la composición es una crema tipo aceite en agua.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, un antioxidante, un conservante y un co-disolvente, y en donde la composición en emulsión es homogénea. En otra realización el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, la composición es una crema tipo aceite en agua.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, un antioxidante, un conservante, un co-disolvente y un agente para ajuste de pH, y en donde la emulsión es homogénea. En otra realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, la composición es una crema tipo aceite en agua.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- i) 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- ii) una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa;
- iii) una fase acuosa, que comprende agua;
- iv) un tensioactivo;
- v) un antioxidante;
- vi) un agente para ajuste de pH;
- vii) un agente quelante;
- viii) un conservante; y

ix) un co-disolvente, y en donde la emulsión es homogénea.

De modo adecuado, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión, y adecuadamente la composición es una crema tipo aceite en agua.

5 En una realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está también presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra
10 realización la fase oleosa contiene $\leq 3\%$, o $\leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En otra
15 realización, si la fase oleosa comprende aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina, tal como un triglicérido de cadena media.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

20 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa,
una fase acuosa que comprende agua,
un tensioactivo que comprende un éter de alcohol graso etoxilado; y en donde la emulsión es homogénea.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables,
una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa,
30 una fase acuosa que comprende agua,
un tensioactivo que comprende un éter de alcohol graso etoxilado,
un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos; y en donde la emulsión es homogénea.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 5 una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa,
- una fase acuosa que comprende agua,
- un tensioactivo que comprende un éter de alcohol graso etoxilado,
- un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos,
- 10 un agente quelante, y en donde la emulsión es homogénea.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 15 una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa,
- una fase acuosa que comprende agua,
- un tensioactivo que comprende un éter de alcohol graso etoxilado,
- un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos,
- 20 un agente quelante,
- un conservante seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, fenoxietanol y ácido benzoico, y mezclas de los mismos, y en donde la emulsión es homogénea.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa,
- 30 una fase acuosa que comprende agua,
- un tensioactivo que comprende un éter de alcohol graso etoxilado,
- un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos,
- un agente quelante,

un conservante seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, fenoxietanol y ácido benzoico, y mezclas de los mismos,
un co-disolvente, y
un agente para ajuste de pH, y en donde la emulsión es homogénea.

5

De modo adecuado, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. De modo adecuado, la composición es una crema tipo aceite en agua. En una realización, si la fase oleosa comprende aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo
10 componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la fase oleosa está sustancialmente libre de vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene ≤ 3 %, o ≤ 2 %, o ≤ 1 % de vaselina. En otra realización, si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina al menos está presente un tercer componente en la fase oleosa que es
15 un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media. En otra realización, si la fase oleosa contiene aceite mineral entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa que es un éster y/o un éster de glicerina, adecuadamente un éster de glicerina tal como un triglicérido de cadena media.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:
3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa que comprende un aceite y/o una grasa que es un triglicérido de cadena media,
25 una fase acuosa que comprende agua,
un tensioactivo que comprende un éter de alcohol graso etoxilado,
un antioxidante que es hidroxitolueno butilado,
un agente quelante que es EDTA o una de sus sales,
un conservante que es ácido benzoico,
30 a co-disolvente que comprende una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter, y
un agente para ajuste de pH que es un tampón de citrato / ácido cítrico,
en donde el pH de la composición se ajusta a un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5, y en donde la emulsión es homogénea.

De modo adecuado, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. De modo adecuado, la composición es una crema tipo aceite en agua.

En todas las composiciones descritas en este documento, la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que puede estar presente en una composición puede variar de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 2 % en peso de composición. En una realización, la cantidad puede ser 0,25 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,25 %, 1,5 %, 1,75 % o 2,0 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la cantidad es aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 0,50 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la cantidad es aproximadamente 0,25 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la cantidad es aproximadamente 0,50 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la cantidad es aproximadamente 0,75 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la cantidad es aproximadamente 1,0 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización más de la invención hay una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende (a) una fase oleosa; (b) una fase acuosa; (c) al menos un co-disolvente; (d) al menos un tensioactivo; (e) un antioxidante y (f) el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización la fase oleosa contiene aceite mineral. En otra, la fase oleosa contiene vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina, cada uno independientemente presente en cantidades superiores al 3 % p/p. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina, cada uno independientemente presente en cantidades superiores al 5 % p/p. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina, cada uno independientemente presente en cantidades superiores al 10 % p/p. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina, cada uno independientemente presente en cantidades superiores al 15 % p/p. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina presente en cantidades superiores al 5 % p/p en cualquier combinación. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina presente en cantidades superiores al 10 % p/p en cualquier combinación. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina presente en cantidades superiores al 15 % p/p en cualquier combinación. En otra realización, la fase oleosa contiene

aceite mineral y/o vaselina presente en cantidades superiores al 20 % p/p en cualquier combinación. En otra realización, la fase oleosa contiene aceite mineral y/o vaselina presente en cantidades superiores al 25 % p/p en cualquier combinación.

Aunque no se desea limitarse a esta explicación, se cree que cuando la fase oleosa
5 contiene componentes en los que el ingrediente activo no es soluble, tales como aceite mineral y/o vaselina, como se indica en este documento a modo de ejemplo en las formulaciones 1, 12 y 41-42, el ingrediente activo se solubiliza en los co-disolventes, tales como pero sin limitarse a ellos, propilenglicol y/o dietilenglicol monoetil éter. En consecuencia, cuando la fase acuosa se añade a la fase oleosa, el ingrediente activo podría ser
10 soluble en ambas, la fase acuosa y/o la fase oleosa, dependiendo de dónde y en qué medida se realiza el reparto del co-disolvente o co-disolventes en el sistema.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- 15 i) 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- ii) una fase oleosa que comprende al menos un aceite y/o una grasa que es aceite mineral o vaselina;
- iii) una fase acuosa, que comprende agua;
- 20 iv) al menos un co-disolvente, y
- v) un tensioactivo, y opcionalmente, en esta realización, la composición farmacéutica puede comprender también un agente gelificante adecuado, un humectante, un agente para ajuste de pH, un agente quelante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una
25 combinación o mezcla de los mismos, y en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso.

De modo adecuado la composición es una crema tipo aceite en agua. En una realización, el tensioactivo comprende un éter de alcohol graso etoxilado. En otra realización,
30 el co-disolvente comprende una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- 5
- i) 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - ii) una fase oleosa que comprende al menos un aceite y/o una grasa que es aceite mineral o vaselina en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 45 % en peso;
 - iii) una fase acuosa, que comprende agua en una cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,9 % en peso;
 - iv) al menos un co-disolvente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso;
- 10
- v) un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso;
 - vi) un antioxidante en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso, y opcionalmente, un agente gelificante, un humectante, un agente para ajuste de pH, un agente quelante, un conservante,
- 15
- un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos, y en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso.

20 En una realización, el tensioactivo comprende un éter de alcohol graso etoxilado. En otra realización, el co-disolvente comprende una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter.

En otra realización, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos.

25 En otra realización, el co-disolvente comprende una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- 30
- i) 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - ii) una fase oleosa que comprende al menos un aceite y/o una grasa que es aceite mineral o vaselina;
 - iii) una fase acuosa, que comprende agua;

- iv) al menos un co-disolvente;
 - v) un tensioactivo;
 - vi) un antioxidante, y
 - vii) un agente quelante, y opcionalmente, un agente gelificante, un humectante, un agente para ajuste de pH, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos, y en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso.
- 5
- 10 En otra realización, el co-disolvente comprende una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter.
- En una realización, el tensioactivo comprende un éter de alcohol graso etoxilado.
- En otra realización, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos.
- 15 En otra realización, la composición puede comprender además un agente quelante presente en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, el agente quelante es una mezcla de dos o más agentes quelantes.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:
- i) 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - ii) una fase oleosa que comprende al menos un aceite y/o una grasa que es aceite mineral o vaselina;
 - iii) una fase acuosa, que comprende agua;
 - iv) al menos un co-disolvente;
 - v) un tensioactivo;
 - vi) un antioxidante,
 - vii) un agente quelante, y
 - viii) un conservante, y opcionalmente, un agente gelificante, un humectante, un agente para ajuste de pH, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos, y en
- 25
- 30

donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso.

En una realización el tensioactivo comprende un éter de alcohol graso etoxilado. En una realización hay 2 tensioactivos presentes en la formulación. De modo adecuado, cuando hay 2 tensioactivos presentes, cada tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, hay 3 tensioactivos presentes en la formulación. De modo adecuado, cuando hay 3 tensioactivos presentes, cada tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición. Similarmente, si hay 4 o más tensioactivos presentes ellos están presentes cada uno en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos

En otra realización, el co-disolvente comprende una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter.

En una realización, el agente quelante es EDTA o una de sus sales.

En otra realización, el conservante es ácido benzoico.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:

- i) 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- ii) una fase oleosa que comprende al menos un aceite y/o una grasa que es aceite mineral o vaselina;
- iii) una fase acuosa, que comprende agua;
- iv) un tensioactivo que comprende un éter de alcohol graso etoxilado;
- v) un antioxidante,
- vi) un agente quelante,
- vii) un conservante,
- viii) un co-disolvente, y
- ix) un agente para ajuste de pH, y opcionalmente, un agente gelificante, un humectante, un conservante, un aromatizante, un colorante o un mejorador de

la penetración, o una combinación o mezcla de los mismos, y en donde todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final, y todos los totales suman el 100 % en peso.

- 5 En una realización, el tensioactivo comprende un éter de alcohol graso etoxilado.
- En otra realización, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, galato de propilo y tocoferol, y mezclas de los mismos
- En otra realización, el conservante se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, fenoxietanol y ácido benzoico, y mezclas de los mismos.
- 10 En otra realización, el co-disolvente comprende una mezcla de propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter.
- En una realización, el agente quelante es EDTA o una de sus sales.
- En otra realización, el conservante es ácido benzoico.
- En otra realización, el agente para ajuste del pH es un tampón de citrato/ácido cítrico.
- 15
- Alternativamente cuando se expone en una función biológica, se puede usar el término dosis aplicada. Como se usa en este documento, dosis aplicada se define como la cantidad de fármaco aplicada por área de superficie corporal, expresada en unidades de mg/cm^2 . La cantidad de ingrediente activo liberada a las capas de la piel (epidermis o
- 20 dermis) se puede expresar en nanogramos (ng) o microgramos (μg) por sección de piel o por cm^2 . Alternativamente, la cantidad de ingrediente activo liberada a la epidermis o dermis se puede expresar en % de la dosis aplicada. La cantidad de ingrediente activo liberada al fluido receptor se puede expresar como cantidad acumulativa in ng o ng/cm^2 .
- 25 En una realización, la composición en emulsión, comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una composición que tiene una penetración en la piel humana medida *in vitro* de al menos 0,01-
- 30 10 % de la dosis aplicada del ingrediente activo a la epidermis durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas. En otra realización, el período de tiempo es de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. En otra realización, el período de tiempo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 horas. El % de dosis aplicada del ingrediente activo puede ser de 0,01-10 %, 0,01-5 %, 0,01-3 %, 0,4-2,3 % p/p.

En una realización, la composición en emulsión comprende el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una composición que tiene una penetración en la piel humana medida *in vitro* de al menos 0,01-10 % de la dosis aplicada del ingrediente activo a la dermis durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas. En otra realización, el período de tiempo es de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. En otra realización, el período de tiempo es de aproximadamente 6 a aproximadamente 15 horas. El % de dosis aplicada del ingrediente activo puede ser de 0,01-7,5 %, 0,01- 5 %, 0,01- 3 %, 0,3-1,7 %. En una realización alternativa, la dosis aplicada medida en una cantidad de 1-2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, p. ej. 0,5 % p/v.

Como se ilustra en la Figura 3, la formulación 17 libera una cantidad relativa más alta del ingrediente activo en la dermis en comparación con las formulaciones 1 y 12. A la inversa, la formulación 17 liberó comparativamente menos en el fluido receptor, como se ilustra en la Figura 4. Las formulaciones 1 y 12 fueron muy comparables, con menores cambios en la composición tampón y conservante (Tablas 1 y 4, respectivamente). Los resultados *in vitro* del flujo en la piel humana y la deposición dérmica confirmaron dichas similitudes e hicieron posible la extrapolación de los datos adicionales en comparación de cualquier otra formulación con la formulación 12 y, por lo tanto con la formulación 1.

Aunque las dos formulaciones mostradas en las figuras 5 y 6 tienen diferentes cantidades de ingrediente activo (la formulación 12 es de 0,5 % y la formulación 21 es de 1 %), se pueden alcanzar las mismas conclusiones cuando se aplica la normalización, p. ej. La formulación 21 muestra también una cantidad relativa más alta en la dermis en comparación con el fluido receptor, que se mide como valores de flujo en la piel y cantidades acumulativas, normalizada para dosis aplicada. La cantidad acumulativa representa cuánto ingrediente activo penetra a través de la piel ($500 \pm 100 \mu\text{m}$), alcanzando el fluido receptor, durante un período de tiempo específico. El flujo en la piel representa la pendiente de la curva de cantidad acumulativa, caracterizada como una fase lineal y denominada también como estado de equilibrio ($R^2 \geq 0,99$), observado durante el curso del experimento.

Convirtiendo la cantidad de la dermis de cada punto de tiempo (Figura 5) de % de dosis aplicada a ng del ingrediente activo y dividiendo este valor por la respectiva cantidad acumulativa en ng (Figura 6) a las 3, 6, 9, 12 y 15 horas, se demostró que la formulación 21 promovía una liberación deseada a la dermis, dando como resultado que menos ingrediente activo penetra al fluido receptor (penetrando el ingrediente activo no unido más profundo que

500 ± 100 µm). Las relaciones dermis/ cantidad acumulativa en el fluido receptor (ng/ng) para la formulación 21 varió de 9038,0 y 12937 a las 3 horas y 6 horas, respectivamente, a 909,3 y 1044,0 a las 12 horas y 15 horas, respectivamente. La formulación 12 mostró un perfil significativamente diferente, variando sus relaciones de 7870,2 y 1428,7 a las 3 horas y 6 horas, respectivamente, a 215,7 y 233,93 a las 12 horas y 15 horas, respectivamente. Puesto que la formulación 21 presentó buena proporcionalidad de dosis a diferentes concentraciones de ingrediente activo que varían de 0,5 % (formulación 17) a 2,0 % (formulación 22) como se observa en las figuras 3 y 4, la relación de dermis/ cantidad acumulativa explicada antes es válida para demostrar la superioridad de la formulación 21 sobre la 12, a pesar de su concentración diferente (1,0 % y 0,5 %, respectivamente).

La fase de latencia para el ingrediente activo en las formulaciones varió de 8 a 12 horas después de la administración – después de este período de tiempo el ingrediente activo alcanzó su estado de equilibrio y demostró un flujo en la piel constante. La relación de flujo en dermis (ng)/piel (ng*cm²/h) se utilizó como un parámetro adicional para caracterizar la liberación deseada a la dermis observada para la formulación 21 en comparación con la formulación 12. De los datos mostrados en la Figura 6 el flujo en la piel derivado (pendiente con un R² ≥ 0,99) para las formulaciones 21 y 12 son, respectivamente, 0,7251 ng*cm²/h y 0,9935 ng*cm²/h. Considerando las diferentes concentraciones de las formulaciones 21 y 12 (1,0 % y 0,5 %, respectivamente), los valores de flujo en la piel normalizados (flujo en la piel dividido por la concentración de ingrediente activo) fueron 0,7251 ng*cm²/h y 1,987 ng*cm²/h, respectivamente. Utilizando estos valores de flujo en la piel normalizados y las cantidades de la dermis convertidas a ng (de la Figura 6) que cubren la región de equilibrio (después de 8 horas), se calcularon las relaciones dermis (ng)/ flujo en la piel normalizado (ng*cm²/h). La formulación 21 demostró una liberación selectiva del ingrediente activo a la dermis, con relaciones de 1599,5, 1132,6 y 3200,7 a las 9 horas, 12 horas y 15 horas, respectivamente. La formulación 12 mostró un perfil de liberación significativamente diferente, con relaciones de 213,25, 108,57 y 117,73 a las 9 horas, 12 horas y 15 horas, respectivamente.

Una realización de la invención es una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo y un antioxidante, en donde la emulsión es homogénea, y en donde la composición administrada en un sistema *in vitro* produce una relación de cantidades en la

dermis (ng) medidas en estado de equilibrio frente al flujo en la piel normalizado (por concentración de activo) ($\text{ng}\cdot\text{cm}^2/\text{h}$) de 1000 a 5000, utilizando piel humana abdominal recientemente separada. En una realización, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión.

En otra realización de la invención hay una composición farmacéutica tópica homogénea en emulsión, que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo y un antioxidante, en donde la composición produce un área bajo la curva (AUC) AUC(0-tau) de menos de $30 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, o menos de $23,5 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ o menos de $16 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ en un ser humano en la administración a la piel en una cantidad que no excede del 35 % del área de la superficie corporal (BSA). En otra realización, la cantidad no excede del 30 % de BSA.

En una realización, el AUC es en estado de equilibrio. En otra realización, la cantidad de área de la superficie corporal (BSA) para la que se aplica el fármaco es menos de 50 %, en otra realización la cantidad es menos de 35 %, en otra realización la cantidad es menos de 30 %. Se reconoce que si el BSA es $>10 \%$ entonces el AUC puede aumentar en concordancia.

Como se usa en este documento, el término "AUC(0-último)" significa el área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo, del tiempo 0 hasta la última concentración medible, calculada por el método trapezoidal log-lineal.

Como se usa en este documento, el término "AUC (0-12)" significa el área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo, del tiempo 0 hasta el punto de tiempo de 12-horas, calculada por el método trapezoidal log-lineal.

Como se usa en este documento, el término "AUC(0-tau)" significa el área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo, del tiempo 0 hasta el final del intervalo de administración, calculada por el método trapezoidal log-lineal.

En otra realización de la invención hay una composición farmacéutica tópica homogénea en emulsión, que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo y un antioxidante, en donde la composición produce una C_{max} (máximo nivel plasmático de fármaco) en estado de equilibrio, y la cantidad de área de la superficie corporal (BSA) a la que se aplica el ingrediente activo (concentración 1 %) es 15-35 % y produce una C_{max} inferior a $4 \text{ ng}/\text{mL}$ y un AUC (0-8 h) de no más de $16 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$.

Estudio		
Formulación	Formulación 1a	Formulación 21
Edad	18-65 años	18-65 años
Duración de la enfermedad	≥ 6 meses de diagnóstico de AD	≥ 6 meses de diagnóstico de AD
Área afectada	1-10 % de BSA, excluyendo cara, ingles, cuero cabelludo, genitales	15-35 % de BSA, excluyendo cuero cabelludo
IGA (0-5)	2-3 (suave – moderada)	≥ 3 (moderada – severa)
Media % de BSA tratado	2,7 % (1-7 %)	19,8 % (15-33 %)
Duración del estudio	28 días	21 días
Tratamiento de estudio	Vehículo, 0,5 %, 1 % BID	1 %, 2 % BID (sin vehículo control)
Números de sujetos	N=12/10/12 (completado)	N = 6/2 (completado)
PK esquema de muestreo	Pre-dosis, 1, 2, 4, 6, 8 h post-dosis	Pre-dosis, 1, 2, 4, 8, 10, 12, 24 h post-dosis
LLOQ	0.1 ng/mL = 100 pg/mL	40 pg/mL

1 % BID cohorte de datos solamente		
N	12	6
Día 1 Cmax (ng/mL)	0,46 (0 – 3,32)	1,23 (0,2 – 3,96)
Día 1 AUC (0-8) (ng.h/mL)	1,22 (0 – 8,61)	5,56 (1,05 – 15,14)
cambio de marcador IGA, de la línea base el día 21	42 % (0 % - 100 %)	55 % (33 % - 75 %)
cambio que afectó a BSA de la línea base el día 21	52 % (-21 % - 100 %)	77 % (56 % - 94 %)

La dermatitis atópica se evalúa clínicamente y se basa en características históricas, morfología, distribución de lesiones de la piel y signos clínicos asociados. Muchos conjuntos de criterios formales han sido desarrollados para ayudar en la clasificación. Para la medida de la gravedad de la enfermedad, existen al menos 28 escalas diferentes. Las más comúnmente usadas incluyen el índice SCORAD, el índice de área y gravedad del eczema (EASI), la evaluación global de los investigadores (IGA) y el marcador de gravedad de seis áreas, seis signos de la dermatitis atópica (SASSAD). Para los fines de este documento, se hará referencia a la escala IGA o la escala EASI.

La IGA es una evaluación morfológica estática de 5 puntos de la gravedad global de la enfermedad, determinada por el médico, utilizando las características clínicas de eritema, infiltración, exantema, supuración, y costras como pautas. La IGA se realiza sin referencia a las previas puntuaciones de IGA.

La IGA permite a los investigadores evaluar la gravedad global de la enfermedad en un punto dado de tiempo, y consiste en una escala de gravedad de 6 puntos desde normal hasta enfermedad muy grave (0=normal, 1=casi normal, 2=enfermedad suave, 3=enfermedad moderada, 4=enfermedad severa; en algunos casos se puede utilizar una puntuación de 5=enfermedad muy severa, aunque raramente). La IGA utiliza las características clínicas de eritema, infiltración, exantema, supuración, y costras como pautas para la evaluación global de la gravedad. Aunque parece que la IGA no ha sido validada como una medida de respuesta, la IGA ha sido utilizada para evaluar otras escalas de resultados como un “estándar de oro.” Aunque el uso combinado de IGA con otra escala validada no hace de la propia IGA un instrumento validado, único, la IGA parece que tiene una buena correlación con el EASI y se considera un instrumento con razonable validez aparente.

El sistema de puntuación EASI es una herramienta clínica para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica que tiene en cuenta la gravedad global de eritema, infiltración/exantema, excoriación, y liquenificación, así como la extensión de BSA afectada con la con dermatitis atópica. Los 4 signos clínicos se gradúan cada uno en una escala de 4 puntos (0 a 3) para cada una de las 4 regiones especificadas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, extremidades inferiores, y tronco). El EASI es también una evaluación estática realizada sin referencia a puntuaciones previas.

Una realización de la invención es un método de tratamiento de la dermatitis atópica (AD) en un paciente que lo necesite que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde la composición en emulsión es homogénea, y en donde la administración se realiza hasta que el paciente alcanza una puntuación de IGA desde normal (0) o casi normal (1) o el paciente tiene una mejora de 2 puntos en la puntuación de IGA. En una realización, el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición.

En una realización, el paciente alcanza una puntuación IGA de normal (0) o casi normal (1) desde la línea base. En otra realización, el paciente alcanza una mejora de 2 puntos desde la línea base en la puntuación de IGA. Como un grado de medida de la gravedad, el paciente habrá empezado con una puntuación IGA de ≥ 3 en la línea base para los fines de este documento.

En una realización, el tiempo que el paciente se mantiene sin recaída, p. ej. post tratamiento es 1 mes o más; o 2 meses o más, o 3 meses o más. En una realización, el curso de tratamiento es 28 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 21 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 16 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 12
5 semanas o menos, o es 8 semanas o menos. En una realización de la invención el tiempo para la recaída no está influenciado por la duración del tratamiento.

En otra realización, hay un método para mejorar el % de área de superficie corporal (BSA) de una persona afectada con dermatitis atópica (AD), comprendiendo el método administrar a dicha persona una composición farmacéutica tópica en emulsión que
10 comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-etilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde la composición en emulsión es homogénea, y en donde la mejora del % de BSA observada en el paciente es de aproximadamente ≥ 10 -29 %, o es $\geq$ que 30-49 % o es ≥ 50 -69 % o es ≥ 70 -89 %, o es 90-100 %.

El prurito es el síntoma más frecuente de la dermatitis atópica y potencialmente tiene el mayor efecto sobre la calidad de vida. En otra realización, hay un método para reducir el prurito en una persona con dermatitis atópica (AD) que comprende administrar a dicha persona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-etilbeno o una de sus sales farmacéuticamente
20 aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea, y el tiempo para la reducción del prurito, y/o del % de BSA afectado con prurito se reduce desde una medida de la línea base. En una realización, las formulaciones de la presente invención se pueden comparar con la formulación 1 o 12.

Una realización de la invención es un método para obtener la administración óptima para el tratamiento de la dermatitis atópica en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-etilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un
30 antioxidante, y en donde la emulsión es homogénea, y la administración continúa hasta que el paciente alcanza una puntuación de IGA de normal o casi normal o se consigue una reducción de 2 puntos de la puntuación de IGA. En una realización el paciente alcanza una puntuación de IGA de normal o casi normal. En una realización, el curso de tratamiento es 28 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 21 semanas o menos, o es 16 semanas

o menos de duración del tratamiento, o es 12 semanas o menos de duración del tratamiento. En una realización, el tiempo para recaída post tratamiento es 3 meses o más. En otra realización, el tiempo hasta la recaída post tratamiento es 1 mes o más. En otra realización, el tiempo hasta la recaída post tratamiento es 3 meses o más. En otra realización, el tiempo hasta la recaída post tratamiento es 6 meses o más. En una realización de la invención el tiempo hasta la recaída no se ve influenciado por la duración del tratamiento.

Otra realización de la invención es un método para reducir el tiempo para alcanzar una mejora > 50 % en las puntuaciones de IGA de normal o casi normal o una reducción de 2 puntos de la puntuación de IGA en un paciente con dermatitis atópica que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde la composición en emulsión es homogénea. Una formulación de comparación adecuada sería la formulación 1/1a o 12 (de similar % p/p de ingrediente activo). En una realización, el tiempo para alcanzar la reducción del 50 % es a las 12 semanas. En otra realización, el tiempo para alcanzar la reducción del 50 % es de 8 semanas.

En una realización, la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada diariamente es de 10 mg a 100 mg. En otra realización, la cantidad administrada diariamente es de 10 mg a 50 mg.

De una manera similar, se puede evaluar la psoriasis. De las muchas herramientas de evaluación de la psoriasis actualmente disponibles, el índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) y la evaluación global del médico (PGA) son los más utilizados. Una puntuación PASI se utiliza para medir la severidad y extensión de la psoriasis.

El índice PASI examina cuatro regiones del cuerpo: i) la cabeza y cuello, ii) las manos y brazos, iii) el pecho, abdomen y espalda (ronco) y iv) las nalgas, muslos y piernas. Se da una puntuación a cada región para mostrar en qué medida está afectada la región por la psoriasis (área) y una puntuación para registrar cuánto de mala es la psoriasis (gravedad). La puntuación del área puede variar de 0 (sin psoriasis) a 6 (toda la piel afectada). La puntuación de gravedad para cada región se alcanza añadiendo puntuaciones para eritema, espesor y escamas, cada una de las cuales se gradúa de 0 a 4, dando un máximo de 12. Una puntuación PASI de >10 se utiliza generalmente para indicar un paciente con psoriasis de placas de moderada a severa.

La escala PGA en su uso típico, es una escala de 7 puntos que varía de normal a grave.

Grave	Elevación de placas muy marcada, descamación, y/o eritema
Moderado a grave	Elevación de placas marcada, descamación, y/o eritema
5 Moderado	Elevación de placas moderada, descamación, y/o eritema
Suave a moderado	Intermedio entre moderado y suave
Suave	Ligera elevación de placas, descamación, y/o eritema
Casi normal	Intermedio entre suave y normal
Normal	Sin signos de psoriasis

10 Una realización de la invención es un tanto por ciento de pacientes que alcanzan una reducción de 50 % o a 75 % en la puntuación PASI (PASI 50 o PASI 75) alcanzada utilizando una composición tópica en emulsión como se describe en este documento. Este puede ser un criterio de valoración clínica independiente, o se puede utilizar en combinación con el paciente que alcanza también una puntuación PGA de 0 o 1 (normal o casi normal) en un punto de tiempo definido, tal como a las 8, 12 semanas, 16 semanas, 20, o 24 semanas, o más de 24 semanas de tratamiento. Como un grado de medida de la gravedad, el paciente habría empezado lo más probablemente con una puntuación de $PGA \geq 4$ en la línea base para los fines de este documento, p. ej. una psoriasis con placas moderada a grave.

20 Una realización de la invención es un método para obtener la administración óptima para el tratamiento de psoriasis en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en donde la composición en emulsión es homogénea, y en donde la

25 administración continúa hasta que el paciente alcanza una puntuación PGA normal o casi normal. En una realización, el curso de tratamiento es 28 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 21 semanas o menos, o es 16 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 12 semanas o menos de duración del tratamiento. En una realización, el tiempo para recaída post tratamiento es 3 meses o más. En otra realización, el tiempo para recaída post

30 tratamiento es 6 meses o más. En una realización de la invención el tiempo para recaída no es influenciado por la duración de tratamiento.

Otra realización de la invención es un método para reducir el tiempo para alcanzar una mejora $> 50\%$ en las puntuaciones PGA de normal o casi normal o una reducción de 2 puntos en la puntuación PGA en un paciente con psoriasis que lo necesite, comprendiendo el

método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea. En una realización, el tiempo para alcanzar la reducción del 50 % es de 12 semanas. En otra realización, el tiempo para alcanzar la reducción del 50 % es de 8 semanas. En una realización, la reducción de tiempo se puede comparar a la administración de un comparador adecuado tal como la formulación 1/1a o 12 (de comparable % p/p de ingrediente activo).

Alternativamente, hay un método para alcanzar una reducción de 50 % o 75 % en la puntuación PASI en un paciente con psoriasis que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea.

En una realización, el curso de tratamiento es 28 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 21 semanas o menos, o es 16 semanas o menos de duración del tratamiento, o es 12 semanas o menos de duración del tratamiento. En una realización, el tiempo para recaída post tratamiento es 3 meses o más. En otra realización, el tiempo para recaída post tratamiento es 6 meses o más. En una realización de la invención el tiempo para recaída no es influenciado por la duración de tratamiento. Una formulación de comparación debería ser la formulación 1/1a. En una realización el tiempo para alcanzar la reducción de 50 % es a las 12 semanas. En otra realización el tiempo para alcanzar la reducción de 50 % es a las 8 semanas.

En otra realización hay un método para reducir el tiempo para alcanzar una mejora > 50 % en las puntuaciones PGA de normal o casi normal o una reducción de 2 puntos en la puntuación PGA y una reducción de PASI 50 o PASI 75 en un paciente con psoriasis que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea. En una realización, la puntuación PASI es un PASI 75. En otra realización, el paciente alcanza una puntuación PGA de normal o casi normal.

En otra realización hay un método para mejorar el tiempo para alcanzar una puntuación PASI 50 o PASI 75 en una persona afectada en una persona con psoriasis,

comprendiendo el método administrar a dicha persona una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde emulsión composición es homogénea. En una
5 realización, el tiempo para alcanzar un PASI 50 es a las 16 semanas, o 12 semanas, o a las 8 semanas. En otra realización, el tiempo para alcanzar un PASI 70 es a las 16 semanas, o 12 semanas, o a las 8 semanas. Una formulación de comparación adecuada sería la formulación 1/1a o 12 (de comparable % p/p de ingrediente activo).

Según una realización, la invención proporciona un método para tratar una afección o
10 trastorno dermatológico en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea. En otra realización, el
15 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o su sal farmacéuticamente aceptable se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, si la fase oleosa comprende aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica tópica en emulsión que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o
20 trastornos inflamatorios de la piel en un paciente. En una realización, el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, si la fase oleosa comprende aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa. En una realización, la enfermedad o
25 trastorno es dermatitis atópica, psoriasis o acné.
30

Las composiciones de la presente invención pueden ser utilizadas en el campo veterinario o en el campo médico, tópicamente. Se reconoce que el paciente o sujeto puede ser un animal, un animal doméstico, tal como un mamífero, incluyendo caballos, vacas, cerdos, ovejas, aves de corral, peces, gatos, perros y animales del zoo. En una realización, el

paciente es un animal. En otra realización, el paciente es un mamífero. En otra realización, el mamífero es un ser humano. En otra realización, el ser humano es un adulto, o un paciente pediátrico. En una realización, el paciente pediátrico es un niño. En otra realización, el paciente pediátrico es de 3 meses a 2 años de edad y mayores.

- 5 En una realización, la afección o trastorno dermatológico para el que se busca tratamiento es una enfermedad inflamatoria de la piel (p. ej., una enfermedad inflamatoria de la piel crónica tal como dermatitis (p. ej., dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematososa, o dermatitis seborreica), acné, psoriasis, rosácea, o envejecimiento de la piel.
- 10 En algunos aspectos, la afección o trastorno dermatológico se selecciona del grupo para el tratamiento de una enfermedad de la piel, en donde la una enfermedad de la piel comprende un trastorno de la piel de inflamación persistente, cinética celular, y diferenciación (p. ej., psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis exfoliativa, pitiriasis rosada, liquen plano, liquen nítido, o poroqueratosis); un trastorno de la piel de cohesión epidérmica,
- 15 trastornos vesiculares y ampollosos (p. ej., pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolisis ampollosa adquirida, o erupciones pustulosas de las palmas de las manos o plantas de los pies); un trastorno de la piel de anexiones epidérmicas y trastornos relacionados (p. ej., trastornos del cabello, uñas, rosácea, dermatitis perioral, o síndromes foliculares); un trastorno de la piel tal como tumores epidérmicos y anexiales (p. ej., carcinoma de células
- 20 escamosas, carcinoma de células basales, queratoacantoma, tumores epiteliales benignos, o carcinoma de células merkel); un trastorno de melanocitos (p. ej., trastornos pigmentarios, albinismo, hipomelanosis e hipermelanosis, nevos melanocíticos, o melanoma); un trastorno de la piel de trastornos inflamatorios y neoplásicos de la dermis (p. ej., eritema elavatum diutinum, eosinófilos, granuloma facial, pioderma gangrenosa, papulosis atrófica maligna,
- 25 lesiones fibrosas de la dermis y tejido blando, o sarcoma de Kaposi); un trastorno del tejido subcutáneo (p. ej., panniculitis o lipodistrofia); un trastorno de la piel que implica cambios cutáneos de reactividad alterada(p. ej., urticaria, angioedema, injerto frente a hospedante, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis por autosensibilización, dermatitis atópica, o dermatitis seborreica); un cambio de piel debido a factores mecánicos y físicos (p. ej.,
- 30 lesiones térmicas, dermatitis por radiación, callos, o durezas); fotodaño (p. ej., radiación UV aguda y crónica, o fotosensibilización); o un trastorno de la piel debido a agentes microbianos (p. ej., lepra, borreliosis de lyme, oncomicosis, tinea pedra, rubeola, sarampión, herpes simplex, EBV (virus de Epstein–Barr), HPV (papilomavirus humano) (p. ej., HPV6 &7), verrugas, o priones).

En una realización, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, y dermatitis atópica y acné. En una realización, la afección o trastorno dermatológico es psoriasis. En otra realización, la afección o trastorno dermatológico es dermatitis atópica. En otra realización, la afección o trastorno dermatológico es acné.

5 **Definiciones**

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” se usa en este documento para referirse a una cantidad del ingrediente activo suficiente para tener un efecto terapéutico en la administración, p. ej. aquella cantidad que causará una mejora o cambio en la afección para la cual se aplica cuando se aplica al área afectada repetidamente durante un período de tiempo. Las cantidades eficaces variarán con la afección particular a tratar, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, el estado de avance de la afección, el área de la superficie corporal afectada con la afección clínica, y los componentes específicos de la composición. Una cantidad eficaz del ingrediente activo para tratamiento de una afección o trastorno puede ser determinada por técnicas clínicas estándar. Las cantidades apropiadas en cualquier caso dado estarán fácilmente claras para los expertos en la técnica o se podrán determinar por experimentación rutinaria. Las composiciones generalmente se aplican de manera tópica al área afectada, esto es, aplicación localizada a la región de la piel en la que se manifiesta la anormalidad clínica.

Las concentraciones, cantidades, solubilidades, y otros datos numéricos pueden ser presentados en este documento en un formato de intervalo. Se debe entender que dicho formato de intervalo se usa simplemente por conveniencia y brevedad y se debe interpretar flexiblemente para incluir no solamente los valores numéricos explícitamente enumerados como el límite del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o sub-intervalos englobados dentro del intervalo, como si cada valor numérico y sub-intervalo estuviera explícitamente enumerado. Todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos utilizados en la memoria descriptiva, se deben entender como modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”.

Por ejemplo, un intervalo de concentración de 0,1 a 5 ng/ml se debe interpretar que incluye no solamente los límites de concentración explícitamente enumerados de 0,1 ng/ml y 5 ng/ml, sino que también incluye las concentraciones individuales tales como 0,2 ng/ml, 0,8 ng/ml, 1,0 ng/ml 2,2 ng/ml, 3,6 ng/mol, y sub-intervalos tales como 0,3-2,5 ng/ml, 1,8-3,2 ng/ml, etc. Esta interpretación se debe aplicar sin tener en cuenta la anchura del intervalo o la característica que se describe.

Los términos “administrar” y “administración” se usan aquí para significar cualquier método que en la práctica médica reconocida libera la composición farmacéutica en emulsión a un paciente de tal manera que proporcione el efecto terapéutico deseado.

Como se usa en este documento, administración “tópica” de la composición
5 farmacéutica en emulsión se refiere a la aplicación y difusión a través del estrato córneo, incluyendo la aplicación a las lesiones psoriásicas y a la piel rota.

Como se usa en este documento, en los estudios *in vitro* de penetración en la piel el término “epidermis” incluye el estrato córneo y tejido o capas debajo de la membrana basal, como aisladas por tratamiento de separación por calor.

10 Como se usa en este documento, en los estudios *in vitro* de penetración en la piel con piel abdominal humana ex-vivo dermatomizada con un espesor de 500 micras (+/- 100 micras); los términos “epidermis” es la capa superficial superior obtenida por el procedimiento de separación por calor, y el término “dermis” es la capa subyacente (después de un procedimiento de lavado/esparadrapo).

15 Los términos “tratamiento” o “tratar” de una afección o trastorno dermatológico incluyen el alivio de al menos uno de sus síntomas, una reducción en la gravedad de los mismos, o el retraso, prevención o inhibición de la progresión del mismo. El tratamiento no significa necesariamente que la afección o trastorno se cure totalmente. Una composición farmacéutica en emulsión útil según este documento necesita solamente reducir la gravedad
20 de la afección o trastorno, reducir la gravedad de los síntomas asociados con ella, proporcionar mejora de la calidad de vida de un paciente, o retrasar, prevenir o inhibir el comienzo de la afección o trastorno. Un tratamiento no necesita ser efectivo en todos los miembros de una población, p. ej. una población de pacientes con dermatitis atópica, para tener utilidad clínica, como es reconocido en las técnicas médica y farmacéutica.

25 El término “sal farmacéuticamente aceptable del mismo” se refiere a sales que son seguras y eficaces para uso tópico en el paciente y tienen la actividad farmacéutica deseada. Dichas sales incluyen las sales formadas cuando un protón ácido es reemplazado con un ion metálico (p. ej. ion de metal alcalino, ion de metal alcalino-térreo, o ion aluminio).

Los términos “farmacéuticamente aceptable” y “dermatológicamente aceptables”
30 significan admisible por una agencia reguladora o listados en una farmacopea u otra guía generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en los seres humanos.

Como se usa en este documento, el término “penetración en la piel” se refiere a la difusión del 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a través del estrato córneo y hasta la epidermis y/o dermis de la piel.

Como se usa en este documento, “pacientes” incluye los pacientes humanos, incluyendo adultos, adolescentes y niños (p. ej. pacientes pediátricos). Un paciente pediátrico puede incluir adolescentes menores de 18 años. Un niño para los fines de esta memoria tiene menos de 12 años.

5 Como se usa en este documento, “solubilizado” significa disuelto en una fase particular en una cantidad $\geq 50\%$ p/p, o $\geq 60\%$ p/p, o $\geq 70\%$ p/p, o $\geq 80\%$ p/p, o $\geq 90\%$ p/p o $\geq 95\%$ p/p, basado en el tanto por ciento en peso de la composición final preparada.

 Como se usa en este documento, “homogéneo” significa una dispersión uniforme de una fase dentro de la otra. En el caso de una emulsión o/w es la dispersión uniforme de la fase
10 oleosa dentro de la fase acuosa.

 Cualquier intervalo de concentración, intervalo de o intervalo de una relación indicado en este documento se debe entender que incluye las concentraciones, porcentajes o relaciones de cualquier número entero dentro de ese intervalo y las fracciones del mismo, tal como una décima y una centésima de un número entero, a menos que se indique otra cosa.

15 A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final preparada, y todos los totales suman el 100 % en peso.

 Se debe entender que los términos “un” y “una” como se usan en este documento se refieren a “uno o más” de los componentes enumerados. Debe ser claro para un experto en la técnica que el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente otra
20 cosa.

 A lo largo de la solicitud, las descripciones de diversas realizaciones utilizan la expresión “que comprende”, sin embargo, en algunos casos específicos, una realización puede ser descrita alternativamente utilizando la expresión “que consiste esencialmente en” o “que consiste en”.

25 “Sustancialmente libre” de un componente especificado se refiere a una composición con menos de aproximadamente 1 % en peso del componente especificado. “Libre” de un componente especificado se refiere a una composición en la que el componente especificado está ausente.

 Como el perfil biológico, o el pK/pD de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o
30 una sal farmacéuticamente aceptable, depende de la ausencia de productos de degradación y de la liberación del ingrediente activo a las capas apropiadas de la piel en cantidades eficaces, las composiciones tal como se describen en este documento ofrecen a los pacientes un nuevo tratamiento terapéutico posible para diversas afecciones inflamatorias de la piel.

Otros términos utilizados en este documento se pretende que sean definidos por los significados bien conocidos en la técnica. Los ejemplos indicados a continuación son ilustrativos de la presente invención y no pretenden limitar, de ningún modo, de la presente invención. Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden

5 limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar una guía a los expertos para preparar y utilizar los compuestos, composiciones, y métodos de la presente invención.

Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, los expertos apreciarán que se pueden realizar diferentes cambios y modificaciones sin separarse ni del

10 espíritu ni del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de una crema que comprende 0,5 p/p de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno

15 Se preparó la siguiente composición de crema:

Tabla 1:

Formulación Número	1	1(a)
Ingrediente	% p/p	% p/p
<u>Fase activa</u>		
Ingrediente activo	0,50	1,00
Propilenglicol	10,00	10,00
Dietilenglicol monoetil éter	2,00	2,00
Polisorbato 80	1,00	1,00
<u>Fase acuosa</u>		
Agua purificada	53,09	52,59
Acetato de sodio	0,51	0,51
Ácido acético glacial	0,10	0,10
Metilparabeno	0,18	0,18
Propilparabeno	0,02	0,02
<u>Fase oleosa</u>		
Cera emulsionante, BP	7,20	7,20
Vaselina blanca	17,00	17,00
Aceite mineral	6,00	6,00
Steareth 2	1,50	1,50
Steareth 20	0,90	0,90
	100,00	100,00

Debido a la degradación química del ingrediente activo observada en el ensayo de estabilidad de esta formulación, se prepararon entonces formulaciones alternativas a las que se añadió un antioxidante, y se utilizaron conservantes y sistemas tampón alternativos. También, alternativamente Crodex™ se puede reemplazar con Polawax™. Véase los Ejemplos 2-4 que siguen.

Ejemplo 2 - Preparación de composiciones de crema que comprenden 0,5 % p/p de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno

Se prepararon posteriormente las siguientes composiciones de crema:

Tabla 2:

Formulación Número	2	3	4	5
Ingrediente	% p/p	% p/p	%p/p	%p/p
<u>Fase activa</u>				
Ingrediente activo	0,50	0,50	0,50	0,50
Polisorbato 80	1,00	-	-	1,00
Propilenglicol	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietilenglicol monoetil éter	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Fase acuosa</u>				
Agua purificada	53,23	49,23	53,43	53,23
Citrato de sodio dihidrato	0,19	0,19	0,19	0,19
Ácido cítrico	0,08	0,08	0,08	0,08
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Fase oleosa</u>				
Vaselina blanca	17,00	17,00	17,00	17,00
Aceite mineral ligero	6,00	6,00	6,00	6,00
Steareth 2	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 20	0,90	0,90	0,90	0,90
Antioxidante	0,05	0,05	0,05	0,05
Conservante	0,25	0,25	0,25	0,25
Cera emulsionante no iónica	7,20	12,20	8,00	-
Cetoestearil sulfato de sodio y alcohol cetearílico (Kolliphor CS A)	-	-	-	7,20
	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplo 3 –Composiciones adicionales de crema que comprenden 0,5 % p/p de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno

Tabla 3:

Formulación Número	6	7	8	9
--------------------	---	---	---	---

Ingrediente	% p/p	% p/p	%p/p	%p/p
<u>Fase activa</u>				
Ingrediente activo	0,50	0,50	0,50	0,50
Polisorbato 80	2,88	1,00	-	1,00
Polisorbato 20	-	-	2,88	-
Propilenglicol	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietilenglicol monoetil éter	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Fase acuosa</u>				
Agua purificada	54,23	59,43	54,23	52,93
Citrato de sodio dihidrato	0,19	0,19	0,19	0,19
Ácido cítrico	0,08	0,08	0,08	0,08
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Fase oleosa</u>				
Vaselina blanca	17,00	17,00	17,00	17,00
Aceite mineral ligero	6,00	6,00	6,00	6,00
Steareth 2	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 20	0,90	0,90	0,90	0,90
Galato de propilo	0,05	0,05	0,05	0,05
Ácido benzoico	0,25	0,25	0,25	0,25
Alcohol cetearílico	4,32	-	4,32	-
Estearato de glicerilo + PEG 100 estearato	-	-	-	7,50
PEG 40 aceite de ricino hidrogenado	-	1,00	-	-
	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplo 4 – Composiciones adicionales de crema que comprenden 0,5 % p/p de 3,5-dihidrox-4-isopropil-trans-estilbeno

En base a los hallazgos de los Ejemplos 2 y 3, se seleccionaron las formulaciones 10-14 para posterior desarrollo. Las formulaciones 10-14 son las mismas entre sí con la

excepción de que están presentes diferentes niveles de ingrediente activo (variando de 0 % - 2 % p/p) y el nivel de agua se ajusta en consecuencia.

Tabla 4:

Formulación Número	10	11	12 (tergus)	13	14
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	%p/p	%p/p
<u>Fase activa</u>					
Ingrediente activo	0,00	0,10	0,50	1,00	2,00
Polisorbato 80	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Propilenglicol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietilenglicol monoetil éter	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Fase acuosa</u>					
Agua purificada	53,18	53,08	52,68	52,18	51,18
Citrato de sodio	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Ácido cítrico	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Fase oleosa</u>					
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Ácido benzoico	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Cera emulsionante no iónica	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Vaselina blanca	16,50	16,50	16,50	16,50	16,50
Aceite mineral ligero	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Steareth 2	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

5 ***Ejemplo 5 - Método de preparación***

Las composiciones de crema descritas en los Ejemplos 1-4 se prepararon utilizando el siguiente método general:

Fase oleosa:

1. A un vaso de tamaño adecuado, añadir los ingredientes de la fase oleosa (p. ej. vaselina blanca, aceite mineral, steareth 2 y steareth 20), iniciar la mezcla y calentar a 70-80 °C.
2. Una vez que la fase oleosa está a 70-80 °C, añadir lentamente Polawax [™], Crodex o alcohol cetearílico (según el caso). Mezclar hasta que todos los materiales se fundan/disuelvan y hasta que la fase oleosa sea de aspecto uniforme.

Fase activa:

3. A otro vaso de tamaño adecuado, añadir los ingredientes de la fase activa (p. ej. propilenglicol y dietilenglicol monoetil éter). Calentar a 50-60 °C mientras se mezcla.
4. Una vez que se ha alcanzado la temperatura, añadir lentamente el ingrediente activo a la fase activa mientras se mezcla. Mantener la temperatura a 50-60° C y mezclar hasta que sea uniforme y libre de partículas sin disolver y hasta que la fase activa sea de aspecto uniforme.

Fase acuosa:

5. Añadir los de ingredientes la fase acuosa al vaso principal de mezcla (p. ej. agua y tampón). Empezar la mezcla y calentar a 70-80 °C. Mezclar hasta que todos los materiales estén completamente disueltos y hasta que la fase acuosa sea de aspecto uniforme.

Emulsificación:

6. Una vez que las fases acuosa y oleosa estén libres de partículas sin disolver, sean de aspecto uniforme y estén a 70-80 °C, transferir lentamente a vacío la fase oleosa al vaso principal que contiene la fase acuosa. Raspar el vaso de la fase oleosa y transferirlo al vaso principal.
7. Una vez que se han completado la transferencia y el raspado, mantener los dispositivos de mezclado y mezclar durante 5-10 minutos mientras se mantiene la temperatura del producto entre 70-80 °C. Verificar que el producto es de aspecto uniforme.
8. Una vez uniforme, mantener la mezcla y enfriar a 50-60 °C.
9. Una vez que las temperaturas del producto y la fase activa estén a 50-60 °C, aumentar el mezclado y transferir lentamente a vacío la fase activa al vaso principal. Raspar y

lavar el vaso de la fase activa utilizando el propilenglicol reservado y transferir al vaso principal.

10. Una vez que se han completado la transferencia y el raspado, aumentar el nivel de vacío y mantener los dispositivos de mezclado y mezclar durante 5-10 minutos mientras se mantiene la temperatura del producto entre 50-60 °C. Verificar que el producto es de aspecto uniforme.
11. Una vez que la mezcla es completa, mantener mezclando y enfriar el lote a 30 °C (25-35 °C).
12. Una vez que se ha alcanzado la temperatura, reducir el mezclado y enfriar el lote a <25 °C.
13. Una vez que la temperatura del producto es <25°C, mezclar durante 15 minutos a alta velocidad. Mantener la temperatura del producto a <25°C.
14. Una vez que la mezcla es completa, reducir la velocidad de mezclado y verificar que el producto es de aspecto uniforme. Si es necesario, enfriar el producto a <25 °C antes de iniciar la descarga del producto.
15. Una vez que el producto es uniforme y la temperatura del producto es <25 °C, descargar el producto en recipientes de almacenamiento apropiados tomando muestras si es necesario.

Un procedimiento alternativo en el que se añade la fase acuosa a la fase oleosa (esto es, lo opuesto del procedimiento mencionado antes) dio como resultado un producto con un aspecto físico insatisfactorio e inferior estabilidad química.

Ejemplo 6 - Estabilidad física y química

Se conservaron muestras de las formulaciones 2-5 at 25, 30 y 40 °C durante 3 meses y se sometieron a análisis visual. Las formulaciones 2-4 no presentaron coloración ni separación física durante el periodo de 3 meses. La formulación 5 sin embargo tuvo signos de no homogeneidad.

Las muestras se sometieron también a análisis de estabilidad química por HPLC utilizando las siguientes condiciones:

Columna Zorbax Bonus fase inversa: 150 x 4,6 mm, 3,5 µm de tamaño de partícula con fritas de guarda de 4,0 mm

Temperatura de la columna: 25 °C

Temperatura del automuestreador: ambiente

Caudal: 1,0 ml/min

5 Volumen de inyección: 15 µl

Detección: 235 nm

Tiempo de recorrido: 50 minutos

Fase móvil A: 0,1 % TFA en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo

10

Tabla 5: HPLC gradiente de elución

Tiempo (minutos)	% B
0	5
40	100
45	100
45,1	5
50	5

15

Las formulaciones 2-5 cumplieron las especificaciones de estabilidad química cuando se conservaron en condiciones estándar de la ICH durante hasta 3 meses. Las formulaciones 6-9 presentaron similar estabilidad física y química. En base a estos hallazgos, se seleccionaron las formulaciones 10-14 para posterior desarrollo. Sin embargo, durante el desarrollo del procedimiento de las formulaciones 10-14 se observó en el análisis microscópico que la estructura de la emulsión de estas formulaciones no era uniforme y tenía presente material tipo cera. La emulsión no uniforme se ilustra en la Figura 1 y se determinó dependía de la concentración del ingrediente activo. En otras palabras, no hubo tal observación en la formulación 10 (placebo) y se observaron niveles crecientes de heterogeneidad con niveles crecientes de ingrediente activo.

20

Para identificar qué ingrediente semi-sólido es responsable de formar la emulsión no uniforme, se llevaron a cabo experimentos en los que cada ingrediente semi-sólido era sistemáticamente sustituido como sigue:

25

Tabla 6:

Eliminar	Sustituir
Cera emulsionante NF	Agua
Steareth-2 & Steareth-20	Agua
Vaselina blanca	Aceite mineral
Vaselina blanca	Agua
Cera emulsionante NF & vaselina blanca	Agua

La formulación que estaba libre de vaselina se observó que tenía una emulsión uniforme. Se realizó la caracterización adicional utilizando microscopía óptica de platina caliente, XRD, microscopía IR y microscopía fluorescente. Estas técnicas confirmaron que el material tipo cera estaba constituido por vaselina y era una función de la concentración del ingrediente activo presente. Estas observaciones dieron a entender que la vaselina no estaba adecuadamente emulsionada y que el ingrediente activo no estaba solubilizado ni en la fase acuosa ni en la fase oleosa de la emulsión.

10 ***Ejemplo 7 - Desarrollo de la formulación de crema final físicamente y químicamente estable que comprende 0,5 % p/p de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno para desarrollo clínico***

Se determinó la solubilidad del ingrediente activo en diferentes disolventes. Se observó que el ingrediente activo tiene una buena solubilidad en triglicéridos de cadena media (MCT), que se eligieron para reemplazar a la vaselina blanca y el aceite mineral en la fase oleosa de la composición en emulsión. Se prepararon las siguientes formulaciones con 5 %, 10 %, 15 % y 20 % de MCT (formulaciones 15-18). Se prepararon también dos formulaciones (formulaciones 19 y 20) en las que Polawax (una mezcla registrada de alcohol cetoestearílico y emulsionantes) se reemplazó con alcohol cetoestearílico y un emulsionante adicional.

Tabla 7:

Formulación Número	15	16	17	18	19	20
Ingrediente	% p/p	% p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p
<u>Fase acuosa</u>						
Agua purificada	53,68	58,68	65,18	70,18	63,38	65,18
Citrato de sodio	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Ácido cítrico	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Fase oleosa</u>						
Ingrediente activo	2,00	2,00	0,50	0,50	0,50	0,50
Propilenglicol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietilenglicol monoetil éter	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Ácido benzoico	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Polawax	7,20	7,20	7,20	7,20	-	-
Alcohol cetoestearílico	-	-	-	-	7,20	5,40
MCT	20,00	15,00	10,00	5,00	10,00	10,00
Polisorbato 80	1,50	1,50	1,50	1,50	2,10	2,10
Steareth 2	1,80	1,80	1,80	1,80	2,50	2,50
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,60	1,60
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Las formulaciones 15-20 se sometieron a análisis microscópico. Se encontró que las seis formulaciones eran homogéneas y la fase oleosa dispersada tenía un tamaño de partícula pequeño y se observó una emulsión uniforme. La diferencia en el aspecto de una
5 formulación con 10 % de MCT como la fase oleosa frente a una formulación con mayores cantidades de vaselina blanca y aceite mineral como la fase oleosa se ilustra en la Figura 2. Sin querer limitarse a la teoría, se piensa que debido a que el ingrediente activo es anfifilo tiene el potencial de desestabilizar la emulsión, particularmente cuando no se hace selección

del disolvente apropiado. Se piensa que, utilizando el disolvente apropiado para el ingrediente activo en la fase oleosa, se puede obtener una emulsión más estable.

Se preparó la formulación 17 (0,5 % de ingrediente activo), junto con formulaciones equivalentes que contienen 1 % de ingrediente activo, 2 % de ingrediente activo (formulaciones 21 y 22, respectivamente) y 3 % de ingrediente activo (formulación 26). Se prepararon también formulaciones alternativas en las que 7,2 % de Polawax fue reemplazado con 5,90 % de alcohol cetosteárico y niveles crecientes de tensioactivo (formulaciones 23 y 24). Una variante de la formulación 17 pero con 0,1 % de ingrediente activo se muestra como formulación 25. La formulación 17 cumplió todas las especificaciones de estabilidad física y química cuando se conservó en las condiciones estándar de la ICH durante hasta 6 meses. Así una realización de la invención es una composición farmacéutica en emulsión químicamente y físicamente estable cuando se conserva en las condiciones estándar de la ICH durante hasta 6 meses, que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. Otra realización de la invención es una composición farmacéutica en emulsión químicamente y físicamente estable cuando se conserva en las condiciones estándar de la ICH durante hasta 6 meses que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la emulsión es homogénea. En otra realización, el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa de la composición en emulsión. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es 1 micra o menos.

Se prepararon también formulaciones adicionales con cambios en los co-disolventes, p. ej. las formulaciones 27 a 29. Estos datos sugieren que el propilenglicol o Transcutol no son necesarios para la estabilidad física de las formulaciones, proporcionando de este modo oportunidades para utilizar disolventes alternativos para la solubilización de los ingredientes activos.

Las formulaciones se muestran en la Tabla 8 que sigue:

Tabla 8:

Formulación Número	17	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Ingrediente	% p/p	% p/p	%p/p	%p/p	%p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
<u>Fase acuosa</u>										
Agua purificada	65,18	64,68	63,68	63,18	61,18	65,58	62,68	75,18	67,18	77,18
Citrato de sodio	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Ácido cítrico	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Fase oleosa</u>										
Ingrediente activo	0,50	1,00	2,00	2,00	4,00	0,10	3,00	0,50	0,50	0,50
Propilenglicol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	-	10,00	-
Dietilenglicol monoetil éter	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	-	-
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Ácido benzoico	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Cera emulsionante, NF	7,20	7,20	7,20	-	-	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Alcohol cetoestearílico	-	-	-	5,90	5,90	-	-	-	-	-
MCT	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Polisorbato 80	1,50	1,50	1,50	2,10	2,10	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 2	1,80	1,80	1,80	2,50	2,50	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,60	1,60	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplo 8 - Método de preparación de formulaciones finales

Las composiciones de crema descritas en el Ejemplo 7 se prepararon utilizando el siguiente método general:

5 Fase oleosa:

1. A un vaso de tamaño adecuado, añadir los ingredientes de la fase oleosa (p. ej. MCT, Polawaxtm, ácido benzoico, BHT, propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, polisorbato 80, steareth 2, steareth 20 y el ingrediente activo), iniciar la mezcla y calentar a 70-80 °C, continuar mezclando hasta que el ingrediente activo se disuelva y hasta que la fase oleosa sea de aspecto uniforme.

Fase acuosa:

2. Añadir los ingredientes de la fase acuosa al vaso principal de mezcla (p. ej. agua y citrato de sodio, ácido cítrico y edetato disódico). Empezar la mezcla y calentar a 70-80 °C. Mezclar hasta que todos los materiales estén completamente disueltos y hasta que la fase acuosa sea de aspecto uniforme.

Emulsificación:

3. Una vez que las fases acuosa y oleosa estén libres de partículas sin disolver, sean de aspecto uniforme y estén 70-80 °C, transferir lentamente a vacío la fase oleosa al vaso principal que contiene la fase acuosa. Raspar el vaso de la fase oleosa y transferirlo al vaso principal.
4. Una vez que se han completado la transferencia y el raspado, mantener los dispositivos de mezclado y mezclar durante 5-10 minutos mientras se mantiene la temperatura del producto entre 70-80 °C. Verificar que el producto es de aspecto uniforme.
5. Transferir el lote al vaso de almacenamiento. enfriar.

Así, otra realización de la presente invención es un método para preparar una composición en emulsión que comprende

- i) mezclar y calentar los ingredientes de la fase oleosa y el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables hasta que se disuelvan;

- ii) mezclar los ingredientes de la fase acuosa hasta que se disuelvan completamente;

5

añadir el ingrediente de la fase oleosa de la etapa (i) y los ingredientes de la fase acuosa de la etapa (ii) y mezclar hasta que sea de aspecto uniforme. En una realización, la composición de emulsión resultante es homogénea. En otra realización el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente 35 micras o menos. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 25 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 15 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 10 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es inferior a aproximadamente 5 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente o es inferior a aproximadamente 1 micra. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente 0,5 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 micra. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua (D50) es inferior a 5 micras. En otra realización, el tamaño medio de la gota de la fase discontinua (D50) es inferior a 1 micra.

En otra realización, hay un método para preparar una composición en emulsión que comprende

30

- i) mezclar y calentar los ingredientes de la fase oleosa y el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables hasta que se disuelvan;

- ii) mezclar los ingredientes de la fase acuosa hasta que se disuelvan completamente;

35

añadir el ingrediente de la fase oleosa de la etapa (i) y los ingredientes de la fase acuosa de la etapa (ii) y mezclar hasta que sea de aspecto uniforme, y la emulsión sea homogénea y opcionalmente un tamaño medio de las gotas de la fase oleosa/fase discontinua (D50) de menos de 5 micras.

5

Ejemplo 9 - Composiciones de crema adicionales que comprenden 1,0 % p/p de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno

Para ayudar en la identificación de los ingredientes semi-sólidos responsables de formar la emulsión no uniforme, se realizaron experimentos adicionales en donde la vaselina se mantuvo en la formulación, el aceite mineral se eliminó y se reemplazó por triglicéridos de cadena media (MCT) en la fase oleosa de la composición de emulsión (véase Tabla 9). En general, la variable para las formulaciones 30-32 fue la cantidad en % de vaselina y las subsiguientes concentraciones de agua. Las formulaciones 33 y 37 demuestran un nivel más bajo de vaselina (4 % y 2 %) con 10 % de MCT. La formulación 34 demuestra MCT y aceite mineral juntos. La formulación 35 y 36 demuestra un bajo nivel de aceite mineral y vaselina juntos con MCT, y finalmente las formulaciones 38 y 39 demuestran un nivel bajo de aceite mineral y vaselina juntos sin MCT. Las características de emulsión no uniforme se vieron en las formulaciones 34-37 de tamaño variable. Las formulaciones que contienen niveles más bajos de vaselina todavía llevan a las características de emulsión no uniforme con el ingrediente activo que todavía podría ser estable, pero son desconocidas en este momento. Especialmente, se puede añadir aceite mineral en combinación con MCT en las formulaciones.

Tabla 9:

Formulación Número	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Ingrediente	% p/p	% p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p	%p/p
<u>Fase acuosa</u>											
Agua purificada	48,18	52,68	56,68	60,68	57,75	56,75	60,67	59,67	69,18	66,38	65,18
Citrato de sodio	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Ácido cítrico (anhidro o monohidrato)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,10	0,10
<u>Fase oleosa</u>											
Ingrediente activo	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	0,50	0,50	0,50
Propilenglicol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietilenglicol monoetil éter	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Ácido benzoico	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,10	0,10	0,10
Cera emulsionante, NF	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	10,00	7,20
Vaselina blanca	16,50	12,00	8,00	4,00	-	4,00	2,00	4,00	3,00	3,00	-
MCT	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	-	-	-
Aceite mineral	-	-	-	-	6,00	3,00	1,00	-	3,00	3,00	10,00
Polisorbato 80	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 2	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Se ha observado que el Ejemplo 3 del documento U.S. 7,868,047 contenía un activo en una base de crema “Galax” que no parece que sea ninguna base descrita en farmacopeas ni comercialmente disponible. Hay un producto comercial disponible de WellSpring

5 Pharmaceuticals, Fla., USA denominado base de crema “Glaxal” que comprende agua,

vaselina, alcohol cetearílico, parafina líquida, cereareth-20, fosfato de sodio y p-cloro-m-cresol.

Utilizando el Ejemplo 3 como guía, se prepararon dos formulaciones utilizando la base Glaxal de WellSpring. El ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno se disolvió en etanol y después se añadió a la base Glaxal mientras se mezcla. Se continuó mezclando durante 15 min hasta que las formulaciones parecieron homogéneas y después se analizaron con microscopía.

La formulación 41 con 1 % de ingrediente activo y la formulación 42 con 2 % de ingrediente activo se prepararon con las siguientes composiciones:

Ingrediente	% p/p
3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno	1 – 2
Etanol	10
Base Glaxal	c.s. 100

Como se evidencia por microscopía, el tamaño de las gotas/ partículas aumenta tan pronto como el ingrediente activo se añade a la base y depende de la cantidad de ingrediente activo añadido. Esto es similar a las observaciones vistas con formulaciones similares a la Formulación 12 que también contenía ambos, aceite mineral y vaselina.

Ejemplo 10 - Efectos de las composiciones de crema que comprenden 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno sobre las propiedades de penetración de la piel

El objeto de este estudio fue determinar la penetración de la piel *in-vitro* de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno.

En particular, se ensayaron las formulaciones 17 y 21-24 en cuanto a su capacidad par liberar el ingrediente activo en la epidermis y dermis, y se compraron frente a las formulaciones 1 y 12.

En resumen, las formulaciones 1, 12, 17 y 21-24 que comprenden 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno se evaluaron utilizando un ensayo de penetración de la piel. Este estudio fue diseñado para determinar la permeación del fármaco a la epidermis, dermis y fluido receptor. Se dermatomizó piel abdominal humana recientemente extirpada hasta un espesor de $500 \pm 100 \mu\text{m}$ y se montó en celdas de difusión de flujo continuo utilizando

bloques donantes para proporcionar un sellado hermético, exponiendo un área superficial de 1,0 cm². Se conectaron las celdas de difusión a bombas multi-canal con un caudal de aproximadamente 0,6 mL/h con PBS. Se equilibró después cada celda en un colector de calefacción para asegurar una temperatura de la superficie de la piel de 32 °C (durante al menos 30 min antes de la administración). Se aplicaron los artículos de ensayo a una dosis de 10 µl por sección de piel (10 mg de artículo de ensayo/cm²). Se aplicaron los artículos de ensayo a dos donantes separados para capturar la variación inter-individual y al menos a siete secciones de piel por donante para capturar la variación intra-individual. A las 15 horas post-aplicación, se limpió la superficie de la piel con algodón, y se trató tres veces con esparadrapo para retirar cualquier residuo del artículo de ensayo. Se dividió por calor la piel lavada en la unión epidérmica y dérmica. Se pusieron las capas de piel en viales de homogenización separados y se extrajo el fármaco. La extracción de ingrediente activo de los artículos de ensayo separados sirvió para evaluar la eficiencia del disolvente de extracción. Las concentraciones de fármaco recuperado se utilizaron para calcular la penetración de la piel en la epidermis y dermis como un porcentaje de la dosis aplicada. Se detectó 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno utilizando una cromatografía de líquidos / espectrometría de masas.

La cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberada a la epidermis, dermis (15 horas post aplicación) de las formulaciones 1, 12, 17 y 21-24 se muestra en la Figura 3.

Las barras de error representan el error estándar de la media (SEM) de 8 a 14 replicados por formulación (cuatro donantes de piel). Nota: Puesto que el área de dosificación de la celda de difusión era de 1 cm², las cantidades de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno ilustradas en la Figura 3 representan µg/cm².

Cuando se compararon las formulaciones al 0,5 % p/p de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno, se observó que la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberado a la epidermis era similar para la formulación 17, formulación 1 y formulación 12. Sin embargo, la formulación 17 liberó aproximadamente 3 veces más 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno a la dermis en comparación con la formulación 12 y la formulación 1. Además, se observó a partir de los datos de las formulaciones 17, 21 y 22 que el ingrediente activo era liberado de una manera dependiente de la dosis. Similarmente, se observó a partir de los datos de las formulaciones 23 y 24 que el ingrediente activo era liberado de una manera dependiente de la dosis.

Parece que había una relación inversa en la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberado al fluido receptor durante quince horas, cuando la formulación 17 mostró una cantidad 2-4 veces más baja que la formulación 12 y formulación 1.

Similarmente a las cantidades liberadas a las capas de la piel (epidermis y dermis), se observó de los datos de las formulaciones 17, 21 y 22 que el ingrediente activo era liberado de una manera dependiente de la dosis al fluido receptor. Similarmente, se observó de los datos de las formulaciones 23 y 24 que el ingrediente activo era liberado de una manera dependiente de la dosis al fluido receptor.

10 ***Ejemplo 11 - Efectos de las composiciones de crema que comprenden 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno sobre la deposición sobre la piel***

Estudios previos, demostraron que la formulación 17 liberaba cantidades más altas de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno a la dermis con cantidades más bajas repartidas al fluido receptor en comparación con la formulación 12. Para explorar adicionalmente esta observación, se realizó un estudio en piel humana ex vivo para medir los niveles dérmicos cada tres horas (0-15 horas) y a las 24 horas y se compararon a las concentraciones medidas en el fluido receptor.

Se evaluaron las formulaciones 12 y 21 que comprenden 0,5 % y 1,0 % de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno respectivamente utilizando un ensayo de penetración de piel humana ex vivo. Se diseñó este estudio para determinar la permeación del fármaco en la epidermis, dermis y fluido receptor con más muestreo adicional para la sobre deposición la piel. Se dermatomizó piel abdominal humana recientemente extirpada hasta un espesor de $500 \pm 100 \mu\text{m}$ y se montó en celdas de difusión de flujo continuo utilizando bloques donantes para proporcionar un sellado hermético, exponiendo un área superficial de $1,0 \text{ cm}^2$. Se conectaron las celdas de difusión a bombas multi-canal con un caudal de aproximadamente 0,6 ml/h con PBS. Para mantener la integridad de la piel y evitar el crecimiento bacteriano, el fluido receptor del estudio de setenta y dos horas contenía 1 % de antibiótico-antimicótico. Se equilibró después cada celda en un colector de calefacción para asegurar una temperatura de la superficie de la piel de 32°C (durante al menos 30 min antes de la administración). Se aplicaron los artículos de ensayo a una dosis de $10 \mu\text{l}$ por sección de piel (10 mg de artículo de ensayo/ cm^2). Se aplicaron los artículos de ensayo a dos donantes separados para capturar la variación inter-individual y al menos a siete secciones de piel por donante para capturar la variación intra-individual. Se recogió el fluido receptor cada hora durante 72 horas como una medida del ingrediente activo que penetra a través de la piel. A las 3, 6, 9, 12, y 15 horas

post-aplicación, se limpió la superficie de la piel con algodón, y se trató tres veces con esparadrapo para retirar cualquier artículo de ensayo residual que se considera que no penetra la piel. Se dividió por calor la piel lavada en la unión epidérmica y dérmica. Se pusieron las capas de piel en viales de homogenización separados y se extrajo el fármaco utilizando un
5 homogeneizador de perlas Omni. Las concentraciones de fármaco recuperado se utilizaron para calcular la penetración de la piel en la epidermis y dermis como un porcentaje de la dosis aplicada. Se detectó 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno utilizando un método de cromatografía de líquidos / espectrometría de masas descrito previamente.

La formulación 21 mostró la misma tendencia observada previamente, donde las
10 concentraciones de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberadas a la dermis fueron más altas en comparación con las formulaciones 12. Véase la Figura 5. La tendencia para aumentar la deposición dérmica o la residencia en el tejido de la formulación 21 apareció tan temprano como 3 horas post aplicación y continuó a lo largo de las 15 horas de administración.

15 Los últimos puntos de tiempo (esto es, más de 15 horas) no se consideraron para el análisis de tejido (epidermis y dermis) ya que la piel empezó a perder su integridad, lo que podría potencialmente dar como resultado una medida inexacta de los niveles de ingrediente activo.

Se observó la misma relación inversa en la cantidad de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-
20 *trans*-estilbeno liberado al fluido receptor, donde la formulación 21 mostró una cantidad 1,4 veces más baja en comparación con la formulación 12 (Figura 6) Esta tendencia para reducir la liberación al fluido receptor fue consistente a lo largo de las 72 horas de administración ya que ambas formulaciones parecieron estar en estado de equilibrio después de 12 horas (fase de latencia). A pesar de que la formulación 21 (1 % p/p) tenía doble concentración de
25 ingrediente activo que la formulación 12 (0,5 % p/p), la formulación 21 no fue capaz de liberar cantidades equivalentes al fluido receptor. Esto da a entender que la formulación 21 es capaz de alterar la residencia en el tejido evitando que el ingrediente activo se reparta de la piel al fluido receptor.

En una realización de la invención está el uso de una formulación tal como se ha
30 descrito anteriormente que puede proporcionar una menor exposición sistémica del ingrediente activo al paciente durante el uso. En otra realización, la frecuencia de administración al área o áreas afectadas puede ser ahora realizada menos frecuentemente que lo previsto previamente. La aplicación de una composición de la presente invención se puede

aplicar a las áreas afectadas dos veces al día, una vez al día, una vez en días alternos, dos veces a la semana, tres veces a la semana, o una vez a la semana, con la dosis representada por cualquiera de las realizaciones de esta memoria. En otra realización, el tratamiento puede ser administrado en dos fases, una frecuencia de dosis inicial tal como una vez o dos veces al día, seguido por una fase de mantenimiento, tal como en días alternos; dos veces a la semana; tres veces a la semana, o una vez a la semana.

Ejemplo 12 – Actividad biológica en piel humana ex vivo de las composiciones de crema que comprenden 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno

Los perfiles objetivo revelaron que 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno era un activador de la ruta de AhR en el de adenocarcinoma intestinal humano de colon. BioMAP®, un sistema que puede ofrecer visiones fisiológicamente relevantes acerca de un compuesto antes de los estudios largos y costosos en animales o clínicos, confirmó que AhR es probablemente un objetivo primario del 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno. Se ha demostrado también que el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno induce la expresión del gen objetivo AhR, *cyp1a1*, en los queratinocitos humanos primarios, y en los leucocitos humanos o de roedor. Se ha desarrollado un modelo que utiliza piel humana recientemente extraída para explorar la eficacia intrínseca de los ingredientes activos (esto es, el compromiso con el objetivo). Este modelo permite que se apliquen formulaciones tópicas para explorar la actividad farmacodinámica en la piel. Este estudio compara la actividad biológica de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno a través de la inducción de Cyp1A1 de las formulaciones 17, 21 y 22 en comparación con la formulación 12.

Cultivo de tejido utilizando celdas estáticas: Se dermatomizó piel humana sana recientemente extirpada a 750 μm y se limpió con solución de antibiótico/antimicótico preparada como antibiótico/antimicótico al 1 % GIBCO™ (100X), gentamicina al 0,1 % en 1x de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco. Se cortaron biopsias de 12 mm de diámetro utilizando punzones de biopsia de un solo uso desechables y se lavaron en solución de antibiótico/antimicótico durante 5-10 minutos. Se pusieron las biopsias de la piel en celdas estáticas sin cubierta de 7 mm (0,38 cm^2) autoclavadas con 2 ml de volumen de receptor y el sellado a prueba de fugas se mantuvo con pinzas de metal y cámara donante. Se llenó la cámara receptora con medio de cornificación utilizando pipeta Pasteur para dispensar al puerto de muestreo. Se pusieron entonces las celdas estáticas en un incubador humidificado a 37 °C. Se aplicaron los artículos de ensayo tópicamente (a la epidermis seca

expuesta) el Día 1. (Día-1). Veinticuatro horas más tarde (Día 0), se reemplazó el medio de la cámara receptora con un cocktail de activación diseñado para estimular las células inmunocompetentes residentes en la piel. Veinticuatro horas más tarde (Día 1) se separó el tejido, se troceó a piezas de menos de 1x1x1 mm y se conservó en 10x de volumen de RNA later con 300 µl de tampón de lisis RNeasy suplementado con 1 % de 2-Beta-Mercapto-Etanol para aislar el RNA.

Medio de cornificación: El medio consistía en 237 ml de Medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), 237 ml de Medio Ham's F-12K, 1 ml de adenina 90 mM, 1 mL de CaCl 0,94 M, 1 ml de Tri-yodotironina 10 nM, 1 ml de Insulina-Transferrina-Selenio-Etanolamina (ITS -X) (100X), 5 ml de Antibiótico-Antimicótico (100X), 10 ml de suero fetal bovino (FBS), 5 ml de GlutaMAX™ Supplement, 0,1 ml de gentamicina a 50 mg/ml.

Cocktail de activación: Se desarrolló originalmente un modelo de compromiso con el objetivo de piel humana ex vivo para imitar el estado pro-inflamatorio de la piel psoriásica lesionada. El modelo se puede encontrar en Smith et al., PLOS ONE, DOI:10.1371/journal.pone.0147979; Feb 12, 2016 y se referencia aquí como ensayo sRICA (activación de células inmunitarias residentes en la piel). Como tales, las células inmunocompetentes residentes en la piel fueron activadas *in situ* con una combinación de 1 µg/ml de NA/LE purificado CD3 anti-humano de ratón, 2 µg /ml de CD28, 1 µg /ml de anti-IFN-gamma humano, 1 µg/ml de anti- IL humana -4 anticuerpos y 10 ng/ml de IL-1b/IL-1F2 recombinante humana (rh), 10 ng/ml de IL-6 rh (R&DSistemas, 1 ng/ml de TGF-b1 rh, y IL-21 rh. Todos los componentes se incorporaron en una única mezcla con el medio de cornificación (esto es, cocktail de activación).

Aislamiento y cuantificación del RNA: Se añadió aproximadamente 40 mg de tejido triturado a tubos de homogenización que contienen perlas de cerámica de 2,8 y 1,4 mm. Se rompió el tejido utilizando una máquina homogeneizadora de molino de perlas de alto rendimiento a 6300 rpm durante 30 segundos y 10 ciclos con un corte en hielo de 2 minutos. Se digirió el homogenato añadiendo 490 µl de agua que contiene 10 µl de Proteinase K a 55°C durante 15 minutos. El tejido digerido se centrifugó durante 3 minutos a 10.000x g para sedimentar el desecho celular y el sobrenadante se utilizó para aislar el RNA utilizando el kit de aislamiento de RNA Qiagen's Mini según el protocolo del fabricante. Se cuantificó el RNA total utilizando Nanodrop 2000. Se utilizó el RNA aislado (1,4 µg) del tejido de la piel como una plantilla en un volumen de PCR de 20 µl utilizando un kit Invitrogen SuperScript VILO cDNA Synthesis para crear la plantilla de cDNA. Se diluyó el cDNA 1:25 para la subsiguiente qPCR con la sonda específica TaqMan para cada gen a cuantificar. Se utilizó la

máquina de PCR Life Technologies AVii7 machine para los ciclos de amplificación qPCR 40. Se calcularon los niveles de RNA de la expresión relativa de Cyp1a1 utilizando la fórmula Delta CT y se normalizaron para las secciones de piel no tratadas.

Las formulaciones 17, 21 y 22 y la formulación 12 presentaron actividad biológica para el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno en la piel humana como se mide indirectamente por mRNA Cyp1A1. No hubo diferencias en la actividad biológica entre estas formulaciones. La falta de dosis-respuesta de las formulaciones 17, 21 y 22 sugiere que esta regulación por incremento ha alcanzado un máximo o meseta que probablemente se alcanza con las formulaciones que contienen 0,5 % de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o por debajo. Estos datos confirman que las concentraciones cuantificadas en los estudios de penetración de la piel *in vitro* son biodisponibles y capaces de alcanzar objetivos dentro de la piel humana. Lo que se ha encontrado es que este ensayo no proporciona diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones y/o concentraciones de ingrediente activo en las formulaciones.

Ejemplo 13 – Exposición sistémica y concentraciones en la piel de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno después de 7 días de la administración tópica a minicerditos Gottingen

Para evaluar las concentraciones en tejido y la exposición sistémica, se realizó un estudio toxicocinético en minicerditos Gottingen minicerditos con administración tópica repetida de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno durante 7 días. Para comparar la exposición sistémica a los niveles de tejido de piel local, se recogieron biopsias de tejido, se seccionaron, y se analizaron en cuanto a ingrediente activo y se compararon a las concentraciones plasmáticas del Día 1 y Día 7. Una metodología similar para biopsias de piel en minicerditos está descrita en las publicaciones científicas tal como por Mitra A, et al., Use of Minipig Skin Biopsy Model as an Innovative Tool to Design Topical Formulation to Achieve Desired Pharmacokinetics in Humans. *J Pharm Sci.* 2015, Feb 17.

La formulación 22 (2 % de ingrediente activo) y la formulación 12 (2,0 %, p. ej. formulación 14) se aplicaron a la piel de minicerditos (3 machos/grupo) a una dosis de 2 % al día (durante un periodo de aproximadamente 23 horas) durante 7 días. Los sitios de aplicación dérmica para estos grupos fueron el 10 % del área total de superficie corporal. El peso de dosis fue de 2 g/kg/día, como se determina por el ensayo de viabilidad de la formulación realizado antes del comienzo de la administración (el vehículo apropiado se aplicó al 10 % del área total de superficie corporal del primer minicerdito en cada uno de los

grupos de dosis mencionados antes durante aproximadamente 23 horas). Se separó el pelo de la espalda y flancos de cada animal los Días 1, 7 y 14, y cuando fue necesario durante el. Los sitios de aplicación fueron semitapados con parches de gasa mantenidos en su lugar con esparadrapo y malla tubular. Al final del periodo de exposición, se retiraron la red y los parches, y se limpiaron todos los sitios con agua tratada por ósmosis inversa templada y con algodón.

Se evaluaron los siguientes parámetros de criterios de evaluación: observaciones clínicas, irritación dérmica (puntuada utilizando el método de Draize, pesos corporales, y observaciones macroscópicas y microscópicas (piel tratada y no tratada). La evaluación toxicocinética se realizó sobre muestras recogidas los Días 1 y 7 para las concentraciones de plasma y piel.

El Día 7, se sacrificaron los minicerditos y se limpió la superficie de la piel mediante una combinación de varias etapas de lavado incluyendo limpiadores suaves, disolventes, afeitadores, y tiras de esparadrapo para asegurar que la formulación residual era eliminada de la superficie de la piel. Se extrajo entonces la piel y se colocó la piel con el lado de la epidermis para abajo sobre una superficie limpia. Se recogieron biopsias de la piel (8 mm) de las áreas de administración, se pusieron en criotubos, y se congelaron inmediatamente hasta su análisis. Cuando estaba todavía congelada, se separó la hipodermis utilizando una cuchilla de afeitar y se cortó entonces la sección superior de la muestra (epidermis y dermis superior, sección de 0 a 500 μm) fuera de la dermis. Por lo tanto, la epidermis se refiere a la sección superior de la muestra de la piel muestra que consiste en estrato córneo, epidermis, y dermis superior (aproximadamente 500 μm) y la dermis representa la dermis más profunda (aproximadamente 1500 μm que significa un corte de la dermis media a grasa subcutánea). Se pesaron entonces las secciones de epidermis y dermis y se homogeneizaron en 1 ml de una solución de agua: acetonitrilo 75:25 que contiene 0,1 % de ácido fórmico. El homogenato fue procesado adicionalmente por precipitación de proteínas utilizando una solución de acetonitrilo al 100 % con 0,1 % de ácido fórmico y un estándar interno (5 ng/ml). El sobrenadante de la precipitación de proteínas se pasó a través de una placa de 96 pocillos Ostro para eliminar los fosfolípidos.

La formulación 22 resultó con más alta deposición en la piel de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno, en las secciones más alta 500 μm y más baja 1500 μm , en comparación con la formulación 12 (con 2 % de ingrediente activo, referenciada aquí también como formulación 14). El aumento en la carga de la piel fue observado el Día 1 y continuó

después de 7 días de dosis repetidas. Estos datos sugieren que la formulación 22 tiene la capacidad de cambiar el microentorno de la piel después de una única aplicación, pero pueden mantener también este efecto durante periodos de administración más largos.

Sorprendentemente, la exposición sistémica medida por AUC el Día 1 y Día 7 fue más baja para la formulación 22 en comparación con la formulación 12 (con 2 % de ingrediente activo, p. ej. la formulación 14). Las concentraciones plasmáticas parece que disminuyen además para la formulación 22 el Día 7, donde los niveles fueron aproximadamente 2,5 veces más bajos para la formulación 22 en comparación con la formulación 12 (con 2 % de ingrediente activo, p. ej. la formulación 14). Los datos concuerdan con lo observado en los estudios de penetración en piel humana *in vitro* donde la formulación 22 demostró una deposición más alta en la piel con concentraciones más bajas de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno liberadas fluido receptor. La combinación de estos sugiere que la formulación 22 es capaz de liberar cantidades más altas de tejido al sitio objetivo, a la vez que se minimiza la exposición sistémica.

En base al flujo de penetración en la piel *in vitro* y los datos humanos, se espera que las AUCs humanas previstas estén por debajo de 50 ng*h/mL, o por debajo de 42,5 ng*h/mL y se espera que la C_{max} prevista esté por debajo de 15 ng/ml o 12,5 ng/mL.

Tabla 10:

Estudio no clínico	AUC			C _{max}		
	NOAEL (ng.h/mL)	Prevista (ng.h/mL)	Margen de seguridad	NOAEL (ng/mL)	Prevista (ng/mL)	Margen de seguridad
Crema dérmica 4 %, BID, minicerdito, 13 semanas	99	42,5	2	7,13	12,5	<1
3 mg/kg/días subcutánea, rata, 13 semanas	99	42,5	2	31,6	12,5	2,5

En base a los datos de minicerditos *in vivo* y los datos humanos, se espera que las AUCs humanas previstas estén por debajo de 30,0 ng*h/mL, o por debajo de 23,5 ng*h/mL. En base a los datos de minicerditos *in vivo* y los datos humanos, se espera que la C_{max} prevista esté por debajo de 15 ng/ml o por debajo de 11,3 ng/mL.

En base ahora a los datos humanos limitados, se espera que las AUCs (0-8h) humanas previstas estén por debajo de 16,0 ng*h/mL, o por debajo de 14 ng*h/mL, o por debajo de 11 ng*h/mL. En otra realización, se espera que la C_{max} esté por debajo de 5 ng/ml, o por debajo de 4 ng/ml, o por debajo de 3ng/ml.

5

Tabla 11:

Estudio no clínico	AUC			Cmax		
	NOAEL (ng.h/mL)	Prevista (ng.h/mL)	Margen de seguridad	NOAEL (ng/mL)	Prevista (ng/mL)	Margen de seguridad
Crema dérmica 4 %, BID, minicerdito, 13 semanas	99	23,5	4	7,13*	11,3	~1
3 mg/kg/días subcutánea, rata, 13 semanas	99	23,5	4	31,6	11,3	3

Ejemplo 14 – Exposición sistémica y concentraciones en la piel de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno después de 28 días de administración tópica a minicerditos

Gottingen

Los 7 días de administración tópica de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno en la formulación 22 demostraron concentraciones significativas de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno en la piel de minicerditos Gottingen. Los niveles sistémicos de este estudio disminuyeron desde el Día 1 hasta el Día 7, lo que sugiere que la formulación 22 es capaz de liberar cantidades más altas de tejido al sitio objetivo, a la vez que se minimiza la exposición sistémica. Para ver si esta tendencia continuaría durante un período de administración más largo, se realizó una dosificación repetida de administración tópica de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno durante 28 días para evaluar las concentraciones en tejido, la toxicidad dérmica, irritación dérmica y toxicocinética de la formulación 22.

Se administraron las formulaciones como una aplicación tópica dos veces al día (10 ± 1 hora de separación) a la piel dorsal (~10 % del área de la superficie corporal total) de los minicerditos Göttingen (3/sexo/grupo) durante 28 días y se determinó la toxicidad dérmica, irritación dérmica y 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno. Las dosis diarias iniciales fueron 0 (vehículo), 10, 20 o 60 mg/kg/día de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-trans-estilbeno (concentraciones a 0, 0,5, 1,0 y 3,0 % p/p, respectivamente) a un peso de formulación por

dosis de 1 g/kg/dosis (2 g/kg/día). Después de la aplicación de la dosis en cada día de administración, los sitios de administración fueron semitapados durante aproximadamente 20 ± 1 horas desde la primera dosis y después se lavaron suavemente antes de que fuere aplicada la siguiente dosis.

5

Tabla 12: Parámetros farmacocinéticos medios en plasma y piel después de la administración dérmica dos veces al día de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno en la formulación 22 a minicerditos Göttingen machos y hembras

Dosis diaria (mg/kg/días) ^a	Macho				Hembra			
	0	10	20	60	0	10	20	60
Números de animales:	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC _(0-t) (ng.h/mL) Día 1	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	NR
Día 28	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	4,84
C _{max} (ng/mL) Día 1	NA	NA	NA	0,376	NA	NR	NA	0,408
Día 28	NA	NA	NA	0,845	NA	0,395	NA	0,830
Concentración en piel (Día 29; ng/g)								
Epidermis/ Dermis superior	-	4830	3950	10000	-	2540	2270	6530
Dermis inferior	-	166	615	3660	-	NQ	305	3,04

NA: No aplicable. NR: No registrado debido a los datos limitados; NQ: No cuantificable, la concentración por debajo del límite de cuantificación (0,300 ng/mL para plasma y 0,25 ng/mL para piel)

^a Dosis expresadas en términos de compuesto parental.

5

Los Días 1 y 28, el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno no fue cuantificable en el plasma a 5 y 10 mg/kg/dosis (10 y 20 mg/kg/día) excepto para 2 puntos de tiempo el Día 28 (3 y 24 horas después de la primera dosis) que tenían un valor de concentración 1 en cada punto de tiempo para las hembras a 5 mg/kg/dosis (10 mg/kg/día). A 30 mg/kg/dosis (60 mg/kg/día), el 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno fue cuantificable en el plasma hasta 3 horas después de la administración (la primera o la segunda dosis) los Días 1 y 28.

Los valores de T_{max} variaron de 1 to 3 horas post-dosis (la primera o la segunda dosis) los Días 1 y 28 en el nivel de dosis de 60 mg/kg/día. Los valores de C_{max} variaron de 0,306 a 1,81 ng/ml para machos y hembras. Generalmente, las AUC_{0-t} no pudieron ser registradas debido a que la mayoría de los valores de las concentraciones eran más bajos que el límite de cuantificación.

Las concentraciones de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno fueron generalmente más altas en la epidermis/dermis superior de ambos, machos y hembras, que los de la dermis

inferior. Las concentraciones en piel del animal individual promediadas por sexo en la necropsia fueron las más altas en el grupo de 60 mg/kg/día, de 8265 ng/g en la epidermis/dermis superior y 1830 ng/g en la dermis inferior. La comparación de las concentraciones en la piel con las del plasma no se pudo evaluar puesto que el Día 28 las concentraciones de 24 horas en plasma estuvieron por debajo del límite de cuantificación.

Todos los animales sobrevivieron hasta su necropsia programada. No hubo ninguna irritación dérmica relacionada con el artículo de ensayo en base a la evaluación dérmica del sitio de administración. No hubo toxicidad sistémica en base a las observaciones clínicas, evaluaciones cardiovasculares (ECG) y oftalmoscópicas, peso corporal, consumo de alimentos, patología clínica y evaluaciones post-mortem (peso de órganos, patología macro y microscópica). Así, una realización de la invención es una composición farmacéutica no irritante o con irritación reducida que comprende 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en comparación con una formulación que tiene una composición de 1 o 12 (con % p/p de ingrediente activo comparable).

En conclusión, siguiendo la administración tópica dos veces al día de 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno a dosis de 0 (vehículo), 0,5, 1,0 y 3,0 % p/p (estudio en animales) en las formulaciones de la presente invención descritas en el Ejemplo 7 (10, 20 mg/kg/día) y Ejemplo 8 (60 mg/kg/día, respectivamente) sobre ~ 10 % del área total de superficie corporal de minicerditos (n = 3/sexo/grupo) durante 28 días, no produjo ninguna irritación dérmica ni toxicidad sistémica. Por lo tanto, el “nivel de efectos adversos no observado” (NOAEL) para la irritación dérmica o toxicidad sistémica fue de 3 % (p/p) o 60 mg/kg/día, la dosis más alta ensayada. El 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno alcanzó un pico de concentración media de 8265 ng/g en la piel (epidermis/dermis superior) en el grupo de 60 mg/kg/día mientras que las exposiciones sistémicas fueron relativamente mucho más bajas o a menudo por debajo del límite de cuantificación en todos los grupos de tratamiento.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a ellas, patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como referencia, como si cada publicación individual fuese específica e individualmente indicada en su incorporación como referencia, como totalmente publicada.

La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente descritas en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin posterior elaboración, se cree que un experto en la técnica, utilizando la

descripción precedente, utiliza la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los ejemplos de este documento se deben considerar como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ningún modo. Las realizaciones de la invención en las que se reclama una propiedad o privilegio exclusivo se reivindican como

5 sigue.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:
el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y
un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea.
2. La composición tópica según la reivindicación 1, en donde si la fase oleosa contiene
aceite mineral o vaselina, entonces está presente un segundo componente en la
fase oleosa, y si la fase oleosa contiene tanto aceite mineral como vaselina
entonces está presente un tercer componente en la fase oleosa.
3. La composición en emulsión, según la reivindicación 1 o 2, en donde la fase oleosa
está sustancialmente libre de vaselina o contiene $\leq 3\%$, o $\leq 2\%$, o $\leq 1\%$ de
vaselina.
4. La composición en emulsión, según las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ingrediente
activo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a
aproximadamente 2 % en peso, basado en el peso total de la composición.
5. La composición en emulsión, según las reivindicaciones 1 a 4, en donde el
antioxidante se selecciona del grupo que consiste en galato de propilo,
hidroxitolueno butilado y tocoferol.
6. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en
donde la fase oleosa comprende al menos un aceite y/o una grasa que es un éster
y/o un éster de glicerina.
7. La composición en emulsión, según la reivindicación 6, en donde el éster de glicerina
es un triglicérido de cadena media.
8. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en
donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.
9. La composición en emulsión, según la reivindicación 1 o 8, en donde el tensioactivo
se selecciona del grupo que consiste en éteres de alcoholes grasos etoxilados, PEG
aceites de ricino, PEG ésteres, ésteres de propilenglicol, ésteres y derivados de
glicerilo, éteres poliméricos, derivados de sorbitán, alcoholes grasos y ceras
emulsionantes, y mezclas de los mismos.
10. La composición en emulsión, según la reivindicación 9, en donde el tensioactivo
comprende al menos un éter de alcohol graso etoxilado.

11. La composición en emulsión, según la reivindicación 10, en donde el éter de alcohol graso etoxilado es una mezcla de steareth-2 y steareth-20.
12. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el tensioactivo comprende una mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y un derivado de sorbitán.
13. La composición en emulsión, según la reivindicación 12, en donde la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado y un derivado de sorbitán es una mezcla de steareth-2, steareth-20 y polisorbato 80.
14. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el tensioactivo es mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y un alcohol graso.
15. La composición en emulsión, según la reivindicación 14, en donde la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y un alcohol graso es una mezcla de steareth-2, steareth-20, polisorbato 80 y alcohol cetearílico.
16. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el tensioactivo es mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y una cera emulsionante no iónica.
17. La composición en emulsión, según la reivindicación 16, en donde la mezcla de un éter de alcohol graso etoxilado, un derivado de sorbitán y una cera emulsionante es una mezcla de steareth-2, steareth-20, polisorbato 80 y cera emulsionante NF.
18. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la composición es una emulsión tipo aceite en agua.
19. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un conservante, un agente para ajuste de pH, un agente quelante, y un co-disolvente.
20. La composición en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la composición es una crema tipo aceite en agua.
21. La emulsión según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño medio de la gota de la fase discontinua es aproximadamente 5 micras o menos.
22. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento o profilaxis de una afección o trastorno dermatológico en un paciente humano.

23. Un método para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición farmacéutica tópica en emulsión, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.
- 5 24. El método según la reivindicación 23, en donde la enfermedad o trastorno es psoriasis, dermatitis atópica o acné.
25. El uso de una composición farmacéutica tópica en emulsión, que comprende:
una composición homogénea que contiene el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una
10 fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios de la piel en un paciente.
26. El método o uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde una dosis individual de la composición aplicada al área puede aplicarse dos veces al día, una
15 vez al día, una vez en días alternos, dos veces a la semana, tres veces a la semana, o una vez a la semana.
27. Un método para reducir la irritación en una composición farmacéutica tópica en emulsión, que contiene el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en uso en un paciente
20 que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición en emulsión, homogénea, que comprende el ingrediente activo, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante y opcionalmente en donde la composición en emulsión se compara con la formulación 1 o 12.
28. Un método para mejorar el tiempo de residencia en la piel de un paciente que lo
25 necesite, con una composición que contiene el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en uso en un paciente, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición en emulsión, homogénea, que comprende el ingrediente activo, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y opcionalmente
30 en donde la composición en emulsión se compara con la formulación 1 o 12.
29. Un método para reducir los efectos secundarios en un paciente que es administrar una composición que contiene el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el método administrar a un paciente una composición en emulsión, homogénea, que

comprende el ingrediente activo, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y opcionalmente en donde la composición en emulsión se compara con la formulación 1 o 12.

- 5 30. Una composición farmacéutica para administración tópica, que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición es homogénea y produce un AUC (0-tau) por debajo de 23,5 ng*h/ml, en un ser humano en la administración a la piel.
- 10 31. La composición según la reivindicación 29, en donde el AUC está por debajo de 16,0 ng*h/mL.
- 15 32. Una composición farmacéutica para administración tópica, que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición es homogénea, y produce un nivel plasmático máximo ($C_{\max}$) inferior a 11,3 ng/mL, en un ser humano en la administración a la piel.
33. La composición según la reivindicación 32, en donde el nivel plasmático máximo ($C_{\max}$) es inferior a 4 ng/ml.
- 20 34. Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende el ingrediente activo 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición es homogénea y si se administra en un sistema *in vitro* da como resultado una relación de cantidades en la dermis (ng) medida en el estado de equilibrio a flujo en la piel normalizado (por concentración de activo) ($\text{ng}\cdot\text{cm}^2/\text{h}$) de 1000 a 5000, utilizando piel humana abdominal
- 25 recientemente extraída.

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas en emulsión, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de 3,5-dihidroxi-4-*isopropil-trans*-estilbeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo, y un antioxidante, y en donde la composición en emulsión es homogénea y/o el ingrediente activo se solubiliza en la fase oleosa. La invención se refiere también a métodos para tratar una afección o trastorno dermatológico en un paciente mediante la administración de las presentes composiciones a la piel del paciente.

Figura 1

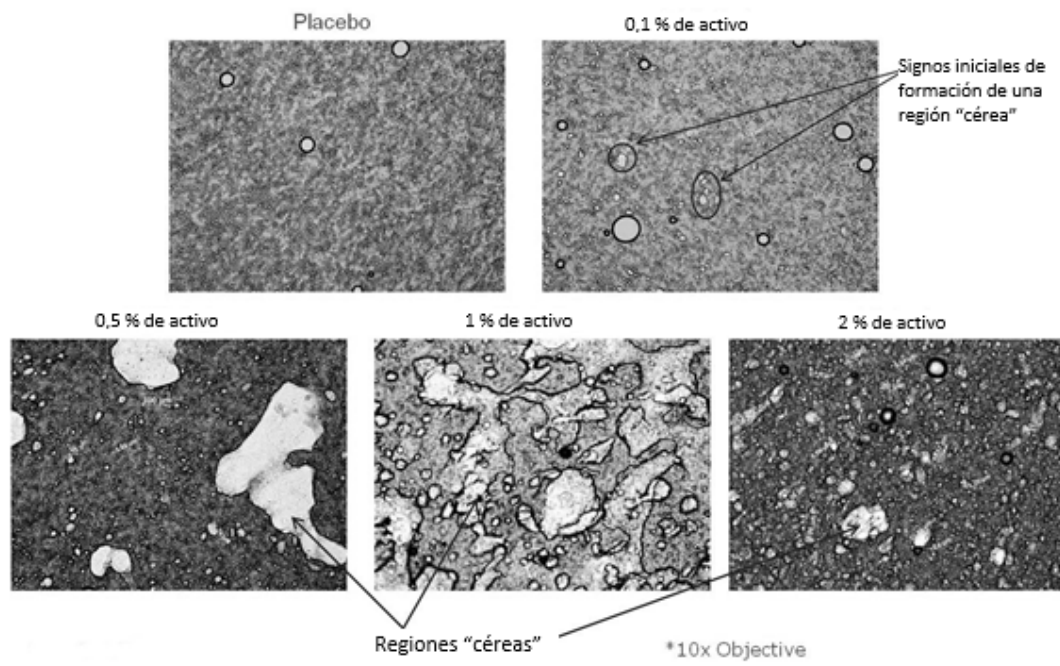


Figura 2

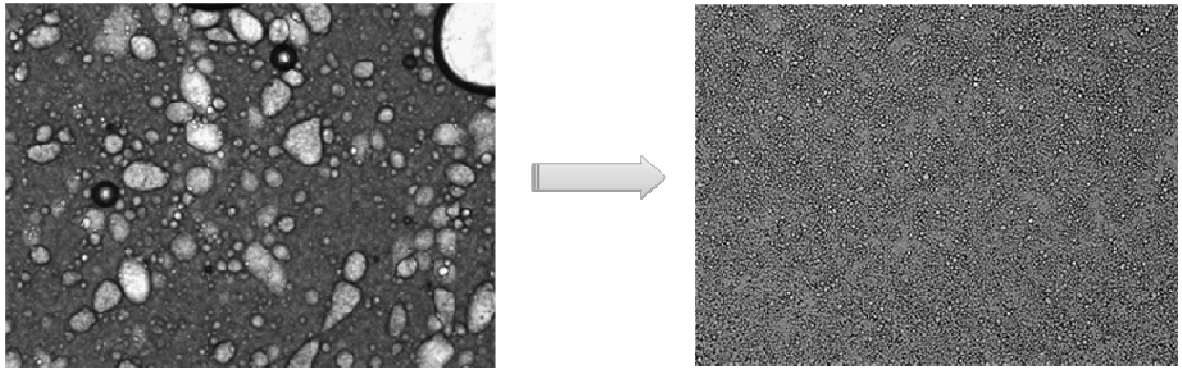


Figura 3

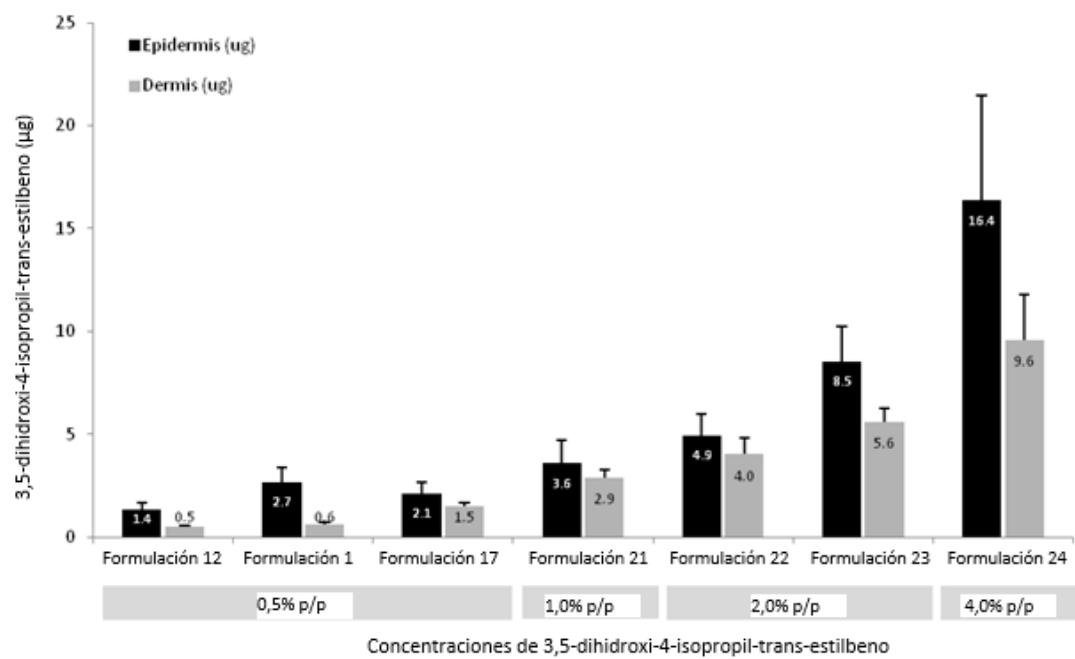


Figura 4

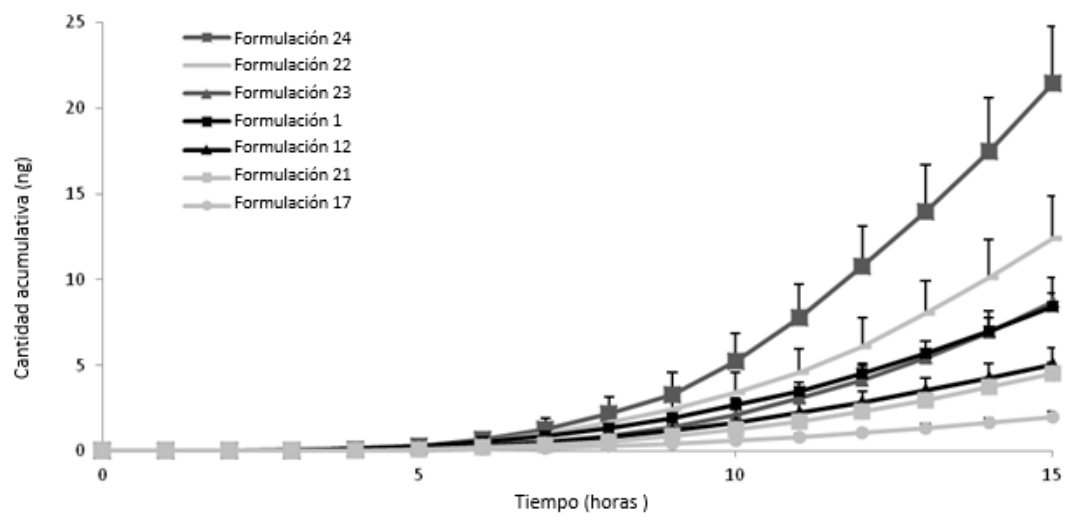


Figura 5

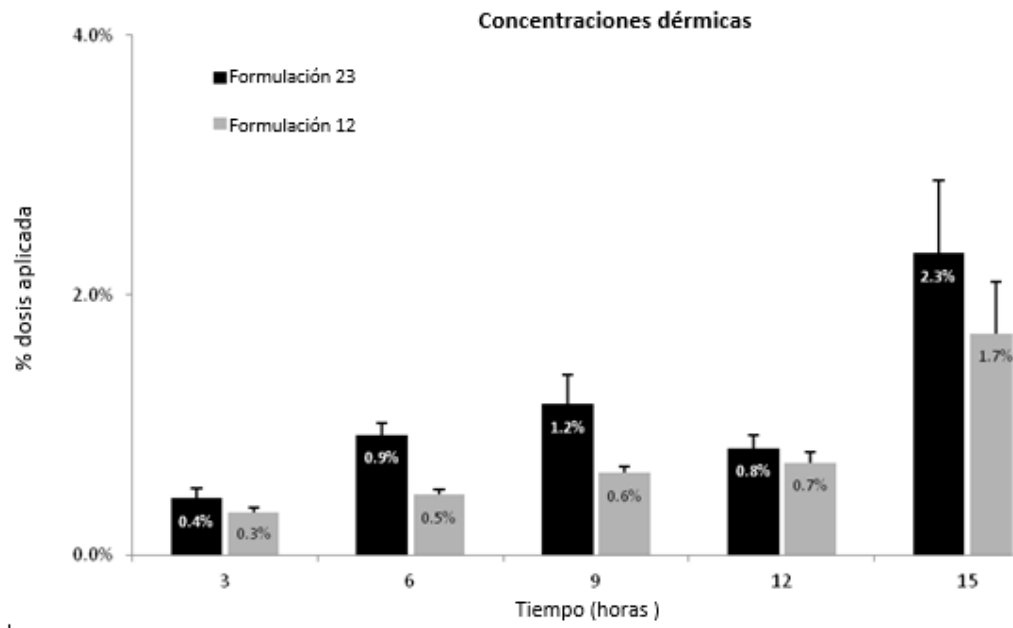


Figura 6

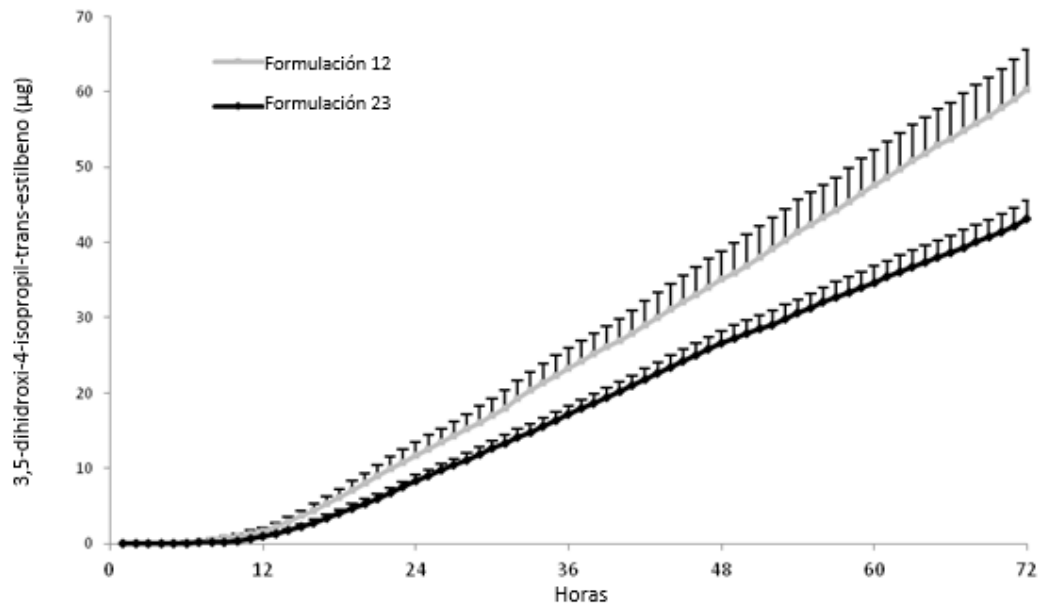


Figura 7

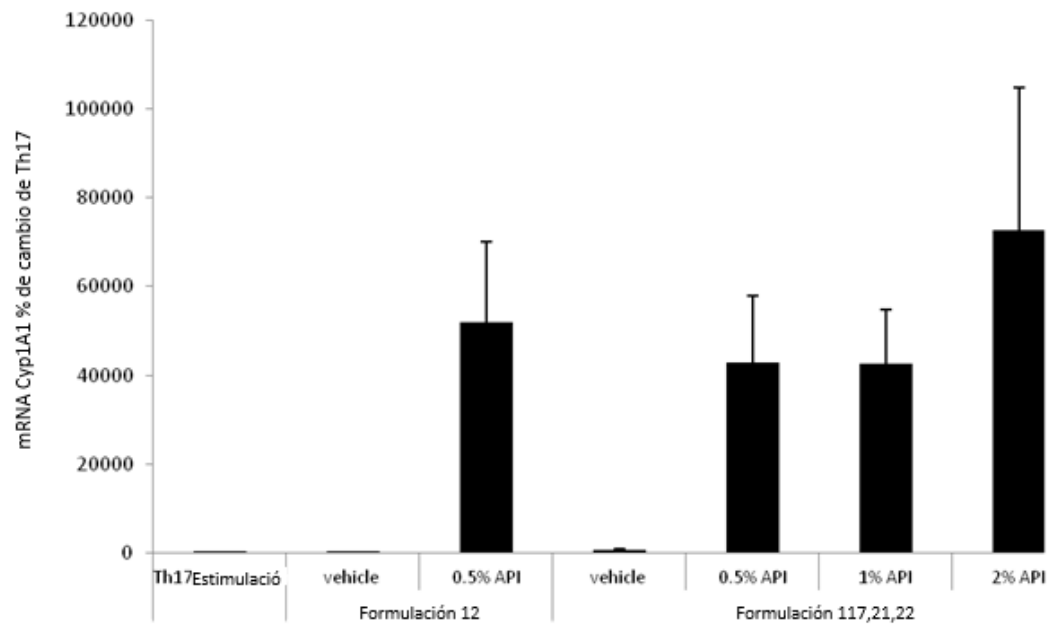


Figura 8

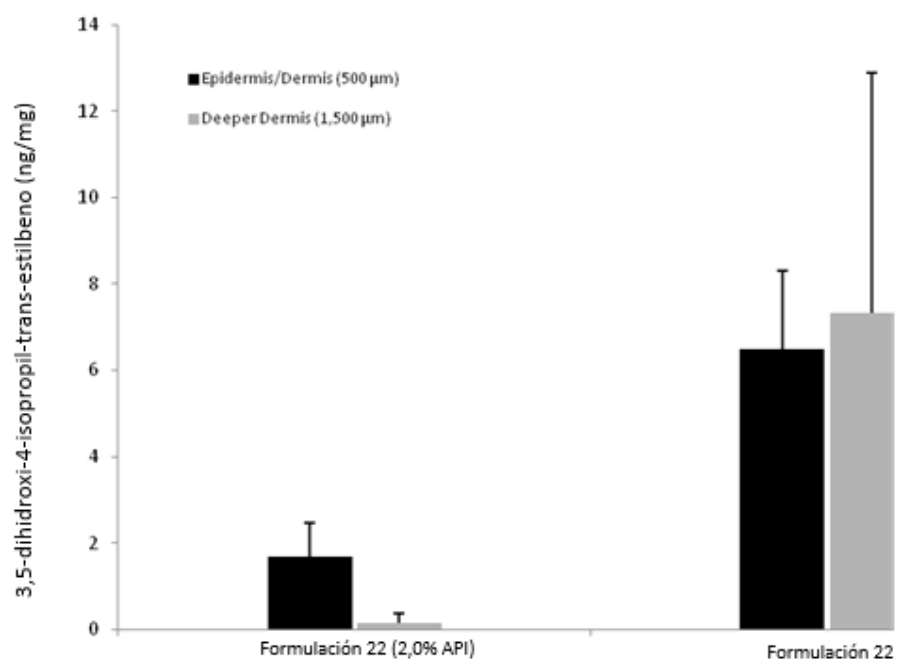
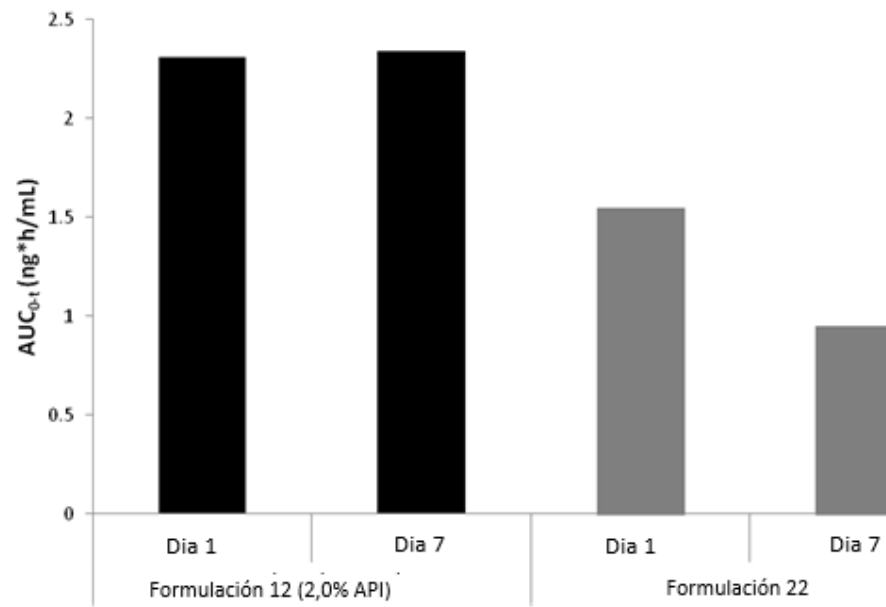


Figura 9



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2016/052955

International filing date (day/month/year)
19.05.2016

Priority date (day/month/year)
21.05.2015

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/00 A61K9/107 A61K9/113

Applicant
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Schüle, Stefanie

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-34</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

D1 US 2005/059733

D2 WO 01/42231

D3 US 2010/221194

D4 US 2008/206155

2 REMARK

Claims 23-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

3.1 The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-34 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

3.2 None of the cited documents discloses a topical pharmaceutical emulsion as claimed.

4 INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

4.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-34 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

- 4.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1 and discloses a topical composition comprising 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilbene (example 3). It is mentioned that the topical composition can also be an emulsion (page 8, [0082]). The term emulsion implies according to pharmaceutical knowledge that a water phase, an oil phase and a surfactant is present. Furthermore, a pharmaceutical emulsion is also homogenous to ensure a reproducible administration of the drug.
- 4.3 The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that the emulsion contains an antioxidant.
- 4.4 The application aims at providing topical composition comprising 3,5-Dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilbene that is both chemically and physically stable, which delivers the active to the desired site of action in the epidermis and/or dermis and which does not irritate the skin in use. This problem might be solved by very specific compositions as shown in the examples of the application. These compositions contain a first oil phase and a second one and additionally very specific excipients. Thus not any composition falling under the scope of claim 1 solves the underlying problem as demonstrated by the examples. Therefore, the problem to be solved is reformulated as provision of an alternative topical emulsion.
- 4.5 The emulsion according of claim 1 comprising an oil phase, a water phase, a surfactant, and an antioxidant is a matter of standard experimental design and the addition of an antioxidant is also part of common general knowledge. Therefore, an inventive step cannot be acknowledged.
- 4.6 The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the corresponding independent claims 22, 23, 25, 27-30, 32, and 34, which therefore are also considered not inventive.
- 4.7 Dependent claims 2-21, 24, 26, 31 and 33 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step.

Claims 2-21 define the composition further, but the technical features in these claims only describe single excipients of the emulsion such as the surfactant (see claim 8) which taken in combination with the features of claim 1 are not sufficient to describe an emulsion which solves the underlying problem of a stable emulsion. Therefore, the argumentation provided for claim 1 still applies to the subject-matter of these claims.

5 INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

The subject-matter of claims 1-34 is industrial applicable according to Art. 33(4) PCT.

Re Item VIII

The application contains more than one independent claim in the same category, namely claims 1, 30, 32 and 34. The number of claims does not comply with Article 6 and Rule 6.1(a)(b) PCT (see also the Guidelines 5.42 PCT), since more than one independent claim of the same category should be avoided. The applicant is reminded that upon entering into the regional phase before the EPO and in the further prosecution of the application, also the EPO will normally not accept more than one independent claim in the same category.