



IPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 112013005703-3

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 112013005703-3

(22) Data do Depósito: 09/09/2011

(43) Data da Publicação do Pedido: 15/03/2012

(51) Classificação Internacional: A61K 8/02; A61K 8/37; A61K 8/67; A61K 8/81; A61Q 19/02; A61Q 19/08

(30) Prioridade Unionista: IT RM2010A000473 de 10/09/2010

(54) Título: MÁSCARA FACIAL DE POLIVINILA PARA DESCAMAÇÃO PARA TRATAMENTO DE AFECÇÕES DE PELE QUE COMPREENDE UMA ALTA CONCENTRAÇÃO DE ÁCIDO RETINÓICO

(73) Titular: LABORATORI FARMACEUTICI KRYMI S.P. A., Sociedade Italiana. Endereço: Piazza Bologna 22, I-00162 Roma, ITÁLIA(IT)

(72) Inventor: ROCCO CRIMI; RANIERO COZZI

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 09/09/2011, observadas as condições legais

Expedida em: 06/02/2018

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

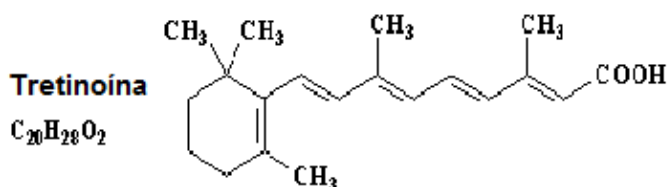
15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

“MÁSCARA FACIAL DE POLIVINILA PARA DESCAMAÇÃO PARA TRATAMENTO DE AFECÇÕES DE PELE QUE COMPREENDE UMA ALTA CONCENTRAÇÃO DE ÁCIDO RETINOICO”

DESCRIÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a uma composição, preferivelmente na forma de uma máscara, que tem uma ação filmogênica (efeito de descamação) para uso profissional e doméstico, que contém ácido retinoico (Tretinoína) em uma concentração alta, para ser utilizada no tratamento de acne, rugas, hiperpigmentações, psoríase e todas as imperfeições ligadas a distúrbios de queratinização. Dentro do escopo da presente invenção, o termo ácido retinoico (ou tretinoína) se refere tanto ao ácido trans-retinoico quanto ao ácido cis-retinoico.

[0002] Ácido retinoico, um éster de vitamina A presente na forma cis e na forma trans em relação à ligação dupla na posição 13, é um pó cristalino amarelo, praticamente insolúvel em água, solúvel em diclorometano, moderadamente solúvel em éter, dificilmente solúvel em etanol. O mesmo é sensível a ar, calor e luz, especialmente em solução. O mesmo tem a seguinte fórmula estrutural, na qual as duas formas, trans e cis, não são distintas.



[0003] Sabe-se que o ácido Trans-Retinoico (Tretinoína) é utilizado em preparação para uso tópico no tratamento de acne vulgar, acne comedonal e acne pápulo-pustula devido à sua ação que normaliza a queratinização do acroinfundibulum e promove comedólise. Além disso, sabe-se que o ácido retinoico exibe várias ações biológicas, finalizadas para o tratamento de fotoenvelhecimento, que induzem um aumento de giro queratinócito, neoangiogênese e neossíntese de fibras de colágeno (pró-colágeno do tipo 1). Particularmente, a Tretinoína provou ser capaz de induzir, com um mecanismo dependente de dose, uma melhora clínica e redução ou regressão de alterações histológicas típicas de fotoenvelhecimento

(Kligman L:H.: Prevention and repair of photoaging: sunscreens and retinoids. *Cutis*, 43: de 458 a 465, 1989 - Torras H.: Retinoids in aging. *Clin Dermatol*, 14 : de 207 a 215, 1996.). Depois de 3 a 6 meses de terapia com Tretinoína, uma melhora clínica é observada na textura e lassidão de pele, na rugosidade, na discromia de pele. Além disso, a administração topical de ácido Trans-Retinoico por pelo menos 6 meses induz uma redução parcial de alterações microscópicas, com afinação de hiperqueratose epidérmica, com um ajuste mais compacto da camada de córnea, aumento da camada granulosa, perda de atipia celular e restauração de polaridade queranótica, redução de pigmentação da camada basal com uma distribuição mais uniforme de melanossomo e, na derme, nenhum depósito de fibras de colágeno. Um dos mecanismos demonstrados para o tratamento e prevenção de envelhecimento fotoinduzido consiste na inibição da síntese de metaloproteinases que degradam a matriz extracelular dérmica. Raios UVB, por ativação da quinase, estimulam a expressão de proto-oncogenes c-jun e c-fos, que, ao se ligar a um complexo de proteína, são, por sua vez, capazes de ativar o fator de transcrição nuclear AP-1 com expressão gênica em fibroblastos de collagenase (MMP-1), de gelatinase B (MMP-9) e de estromelina (MMP-3), proteinases que degradam a matriz extracelular. Tretinoína, ao inibir a formação de AP-1, reduz danos induzidos por raios UVB na matriz extracelular dérmica.

[0004] Até o momento, vários produtos com base em ácido Trans-Retinoico estão disponíveis, com concentrações do dito ácido na faixa de 0,02 a 0,3% em peso. A razão para esses valores baixos se encontram no fato de que uma dentre as desvantagens principais do ácido retinoico, além de sua toxicidade e ação irritante, é somente a dificuldade de ser introduzido em concentrações altas e homogeneamente em produtos de modo estável com o tempo. A estabilidade física de composições que contêm ácido retinoico é difícil de controlar, devido à tendência do ácido de se precipitar, mesmo em curto prazo, em uma forma microcristalina.

[0005] A presente invenção propõe fornecer composições com base em ácido retinoico melhoradas que superam as desvantagens de composições de estado da técnica. De acordo com a invenção, obtêm-se composições com concentrações de

até 8% em peso (b/w) de ácido retinoico, com um valor preferido de 5%, e um valor particularmente preferido de 2,5%, vantajosamente na forma de uma máscara com efeito de descamação, na qual, além disso, a concentração de ácido retinoico é homogênea e estável com o tempo e o ácido não causa toxicidade de pele. A máscara é, no entanto, agradável de utilizar e não causa nenhum efeito irritante com a aplicação local na pele.

[0006] Objetos da presente invenção são a composição da mesma na reivindicação independente 1 e o método da mesma na reivindicação independente 10; outros objetos são apresentados nas reivindicações dependentes das mesmas. A composição, de acordo com a presente invenção, aponta usos terapêuticos e cosméticos na forma de uma máscara. Pelo termo "máscara", dentro do escopo da presente invenção, deve-se entender a composição da invenção formada de acordo com as necessidades do local específico de aplicação no corpo, como a face, a linha do pescoço, etc. A composição da invenção confere várias vantagens em comparação com outras formas de administração, como:

- grande facilidade de controle e aplicação em partes da pele a serem tratadas;

- ausência de toxicidade devido à presença de álcool polivinílico, que é capaz de criar uma barreira de superfície que impede a absorção de ácido retinoico no período da aplicação, o que elimina todos os riscos potenciais de toxicidade relacionados ao mesmo,

- ausência de irritação de pele, por causa da razão de tempo:dose que permite administrar uma dose alta de Tretinoína durante um tempo limitado (cerca de 20 minutos)

[0007] De acordo com a invenção, a estabilidade de ácido Trans-Retinoico ou 13-Cis em concentrações altas é obtida pela presença na fórmula de Octildodecanoato de Octildodecila (BIOSIL BASIC C-38), um éster de Guebert altamente ramificado, obtido de um álcool de Guebert e um ácido de Guebert. Devido à sua estrutura química, o mesmo possui um perfil de estabilidade interessante. Como outros ésteres, esse é insolúvel em água, mas solúvel em

Isopropanol e Ciclometicone. Preferivelmente, a razão de peso entre o ácido Trans-retinoico ou 13-Cis e o Octildodecanoato de octildodecila (BIOSIL BASIC C-38), deve ser compreendida entre 1:4 e 1:8.

[0008] O agente de gelificação que permite a obtenção da viscosidade desejada é o álcool polivinílico, cuja concentração em peso é compreendida entre 5% e 15%.

[0009] O método de produção da composição em questão da presente invenção é o seguinte. Em um recipiente adequado, EDTA Dissódico Polímeros Cruzados de Acrilatos/Acrilato de Alquila C10-30, Álcool polivinílico, Propileno Glicol são dispostos previamente na água de produção aquecida a 70°C. Em um recipiente separado, Octildodecanoato de Octildodecila (BIOSIL BASIC C-38) é preaquecido a 40°C, então o ácido Retinoico ou 13-Cis é adicionado e homogeneizado por uma turbina que tem uma velocidade controlada. No fim dessa etapa, o composto obtido é adicionado à fase precedente, e continua-se com uma agitação lenta e constante. Finalmente, o ácido salicílico pré-solubilizado em álcool etílico desnaturado e a Imidazolidinil ureia pré-dissolvida em uma quantidade pequena de água deionizada são adicionados. No fim das etapas, o composto é deixado em agitação constante até que a viscosidade desejada seja alcançada.

[0010] A composição, de acordo com a invenção, preferivelmente na forma de uma máscara vinílica assim obtida, é feita para:

- 1) combater o envelhecimento de pele, seja fotoinduzido ou não fotoinduzido, reduzir pigmentações ou ceratose actínica, rugas, estrias atroficas;
- 2) tratamento de afecções dermatológicas ligadas a um distúrbio de queratinização (acne em suas diferentes formas, ictiose, psoríase, dermatites, xeroses;
- 3) tratamento de proliferações dérmicas ou epidérmicas (verrugas);
- 4) tratamento de dermatoses ou bolhas.

[0011] O tratamento consiste na aplicação uniforme da máscara, com um movimento circular do centro para fora, a dita máscara deve ser deixada no lugar para secar por cerca de 30 minutos. Assim que a mesma está seca, a máscara deve

ser uniformemente removida com um movimento de cima para baixo, com o auxílio, no fim da etapa, de um disco de algodão encharcado com óleo detergente adequado para remover de modo preciso qualquer traço da máscara. O tratamento deve ser repetido semanalmente por pelo menos de 4 a 5 semanas, depois disso, uma sessão de manutenção a cada de 30 a 40 dias é aconselhável. Um exemplo de composição de máscara vinílica de acordo com a invenção será dado agora, por meio de ilustração e sem qualquer propósito limitativo:

N°	Ingrediente	Quantidade em 100g de gel
1	Água	57,37g
2	EDTA Dissódico	0,07g
3	Imidazolidinil ureia	0,20g
4	Polímeros Cruzados de Acrilatos/Acrilato de Alquila C10-30	0,53g
5	Álcool Polivinílico	10,00g
6	Propileno Glicol	3,33g
7	Ácido Retinoico (Tretinoína)	2,50g
8	Octildodecanoato de Octildodecila (BIOSIL BASIC C-38)	10,00g
9	Álcool Desnaturado	16,00g
10	Ácido Salicílico	0,80g

[0012] A máscara tem as características de referência químico-física seguintes:

pH compreendido na faixa de	3,5 a 4,5
viscosidade compreendida entre de	0,97 ml a 1,01 ml
densidade compreendida entre de	0,97 ml a 1,01 ml
titulação de ácido Retinoico em 100 g de gel de	2,25 g a 2,75 g

[0013] Testes executados nessa máscara – e relatados doravante no presente documento – enfatizaram as seguintes propriedades:

- 1) ausência de permeação na pele de ácido retinoico durante o período de aplicação.

- 2) ausência de irritação de pele.
- 3) ausência de citotoxicidade de contato direto.
- 4) ausência de sensibilização alérgica

[0014] Exemplo 1 – Avaliar a ausência de permeação na pele de ácido retinoico durante o período de aplicação por determinação ex vivo de quantidade acumulada em pele da tretinoína contida na máscara polivinílica

[0015] Um estudo ex vivo da quantidade acumulada em pele de ácido retinoico contido na máscara polivinílica foi conduzido no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Milão. O alvo do trabalho foi a avaliação do efeito de barreira do álcool polivinílico direcionado à absorção percutânea de ácido Trans-Retinoico em condições padrões do uso da máscara. Uma amostra de máscara polivinílica que contém 2,5 % de ácido Trans-Retinoico (Lote nº PI 0044) foi sujeita ao teste. A membrana foi preparada com uso de pele de origem humana, que é a mais apropriada para prever absorção in vivo. Como se sabe que a barreira de pele contra permeação de substâncias exógenas por difusão passiva consiste principalmente na camada de córnea, a absorção foi avaliada com uso de camada endotelial de córnea (SCE) como membrana obtida por separação mecânica da derme da pele.

[0016] Resultados - Análises preliminares foram conduzidas que demonstram que as composições examinadas não continham produtos capazes de interferir em determinação quantitativa de ácido retinoico. A diferença nas quantidades de tretinoína acumuladas nas membranas com os dois tempos de exposição, relatadas na tabela 1 seguinte, não é significativa; portanto, é evidente como a barreira formada por álcool polivinílico interfere, ao inibir a absorção percutânea de ácido Trans-Retinoico e, portanto, seus efeitos sistêmicos indesejados, que, ao invés disso, estão presentes em produtos sem a dita barreira e em produtos que contêm a mesma.

[0017] Tabela 1: quantidade de tretinoína acumulada em SCE, expressa como $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ e % em peso em relação à quantidade aplicada ($n=3$, média \pm desvio padrão).

	Tempo de exposição	
	30 minutos	60 minutos
Tretinoína ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	1,32 \pm 1,01	1,63 \pm 0,23
Tretinoína (% em peso)	1,15 \pm 0,84	1,38 \pm 0,12

[0018] Exemplo 2 - Ausência de irritação de pele na máscara polivinílica

[0019] No produto que é examinado, uma “máscara polivinílica” fabricada de acordo com modos e porcentagens descritos na invenção, um estudo toxicológico foi conduzido para fornecer dados necessários para avaliação de toxicidade local no nível de pele, por avaliação de irritação de pele de acordo com EN ISO 10993-10:2002.

[0020] A máscara polivinílica (Lote N° 090709 G) foi aplicada como tal em pele intacta de três coelhos albinos 3 por um período de tempo de 4 horas. No fim das detecções, um índice de irritação primária igual a 0,11 foi observado. As reações foram observadas 1 hora depois da remoção da gaze, e novamente 24, 48 e 72 horas depois da exposição. Com base nos resultados obtidos, interpretados de acordo com o que é fornecido pelo EN ISO 10993-10:2002, o produto deve ser considerado como não irritante para a pele.

[0021] Exemplo 3 - Avaliação de citotoxicidade

[0022] No produto que é examinado, uma “máscara polivinílica” fabricada de acordo com modos e porcentagens descritos na invenção, uma avaliação de efeito citotóxico foi conduzida por avaliação de citotoxicidade em ágar de acordo com EN ISO 10993-5:2009. O teste de citotoxicidade foi realizado com uso de cultura confluyente de células BalbC 3T3 na fase exponencial de crescimento. Depois de 24 horas de incubação, a cultura de célula foi observada para avaliar reatividades biológicas. Os resultados enfatizam que, nas cavidades tratadas com o produto que é examinado, o grau de reatividade detectado da área limitada abaixo da substância que é examinada não foi maior que 2. Com base nos resultados obtidos, interpretados de acordo com o que é fornecido pelo EN ISO 10993-5:2009, o produto que é examinado deve ser considerado como não citotóxico.

[0023] Exemplo 4 - Testes de hipersensibilidade atrasada

[0024] No produto que é examinado, uma “máscara polivinílica” fabricada de acordo com modos e porcentagens descritos na invenção, um estudo toxicológico foi conduzido para fornecer dados necessários para avaliação de toxicidade local no nível da pele, por avaliação com o teste de maximização com porquinho da índia de acordo com EN ISO 10993-10:2002. Para a avaliação mencionada acima, 15 porquinhos da índia foram utilizados, dos quais 10 foram tratados com o produto que é examinado e 5 foram utilizados como controle. A avaliação de hipersensibilidade atrasada consiste em uma fase de indução e uma fase de ativação. Depois de 48 horas e 72 horas do começo da fase de ativação, reações de animais tratados e de controle foram avaliadas. Nada anormal foi detectado em animais tratados e animais em controle. Com base nos resultados obtidos, interpretados de acordo com o que foi fornecido pelo EN ISO 10993- 10:2002, o produto deve ser definido como não sensibilizante.

[0025] A determinação químico-física seguinte também foi executada.

[0026] Exemplo 5 - Determinação de estabilidade e uniformidade de concentração de ácido trans-retinoico na máscara polivinílica

[0027] Um estudo comparativo para determinação, estabilidade e uniformidade de concentração de ácido Trans-Retinoico na máscara polivinílica foi conduzido, por cromatografia, no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Estudos de Milão. Dois lotes de máscara polivinílica foram analisados, que contêm a mesma concentração de ácido Trans-Retinoico (2,5%) solubilizado em ésteres diferentes, respectivamente Octildodecanoato de Octildodecila (BIOSIL BASIC C-38) para o lote N° PI 0044 (invenção) e Coccoato de Glicerila PEG-7 (CETIOL HE SPECIAL) para o lote N° 120209 (comparação). Análises preliminares foram conduzidas, que demonstram que as composições examinadas não continham produtos capazes de interferirem na determinação quantitativa de ácido retinoico. Doravante no presente documento, a metodologia utilizada é descrita: análise quantitativa de ácido Trans-Retinoico é realizada por HPLC (HP1100, Chemstations Hewlett Packard, EUA).

[0028] Condições de operação: coluna de fase revertida: C18 LiChrospher 100

RP-18E, 125 x 4,0 mm, 5 µm. Fase móvel: solução de 81 volumes de etanol e 19 de tampão de fosfato (25 mM, pH 2,5), mantidos em uma temperatura de 40°C. A fase móvel foi desgaseificada e filtrada antes do uso. Fluxo: 1 ml/min. Detector: UV-VIS ajustado a 353 nm. Volume de injeção: 20 µl. Tempo de retenção: 13,5 minutos. Para calibração, soluções padrões de tretinoína na fase móvel, na faixa de concentração de 0,2 a 20 µg/ml, foram utilizadas.

[0029] Para cada registro por lote, amostragens foram realizadas nos seguintes modos:

amostragem 1 : sem misturar, de um ponto superficial da maior parte;

amostragem 2: sem misturar, de um ponto interno da maior parte;

amostragem 3 : depois de agitação homogênea.

[0030] RESULTADOS: Teor experimentalmente determinado de ácido Trans-Retinoico na máscara polivinílica identificada pelo Lote 120209 (de controle) foi observado estar compreendido entre 4,1 e 1,9% ± 0,1% em peso em relação ao local de coleta, enquanto que o produtor tinha declarado um teor homogêneo igual a 2,5%. O teor de ácido Trans-Retinoico, determinado experimentalmente no Lote PI 0044, de acordo com a invenção, foi observado ser igual a 2,4 ± 0,1 % em peso, em aquiescência com o que havia sido declarado pelo produtor, igual a 2,5% em todos os locais de coleta. O supracitado demonstra a homogeneidade escassa do produto de controle, o que faz com que a sua aplicação seja difícil devido à variabilidade da composição; a última tende a se dividir aleatoriamente em zonas com concentrações diferentes, o que faz com que a aplicação correta da máscara seja impossível devido aos problemas de toxicidade do ácido retinoico enfatizados no supracitado. Pelo contrário, a máscara de acordo com a invenção tem homogeneidade de concentração que permite uma aplicação mais segura, mais fácil e mais eficaz da mesma. Além disso, conforme é enfatizado na tabela seguinte, a concentração de ácido retinoico da máscara de acordo com a invenção permanece constante por 24 meses (vida útil), enquanto que aquela do produto de controle diminui rapidamente, como pode ser enfatizado nas tabelas seguintes 2 e 3, que relatam testes de estabilidade de longo prazo de composições de acordo com a invenção (Tabela 2) e

composições de acordo com o estado da técnica (Tabela 3). Uma análise comparativa dos resultados enfatiza como as composições de acordo com o estado da técnica já não satisfazem as especificações depois de um ano de armazenamento, enquanto que as composições de acordo com a invenção satisfazem as especificações até 24 meses (cada passagem entre Ts sucessivos denotam uma diferença de 6 meses). Pode-se concluir que o uso de Octildodecanoato de Octildodecila (composições da Tabela 2) diferente de outros ésteres torna a concentração do ácido Trans-Retinoico na máscara polivinílica estável e homogênea mesmo em concentrações altas e com vidas úteis longas.

[0031] Tabela 2

Estabilidade acelerada	MESES					ESPECIFICAÇÕES
	T0	T1	T2	T3	T6	
Lote P10044 (invenção)	T0	T1	T2	T3	T6	
Título do ácido Retinoico (amostragem 1)	2,42	2,40	*	2,31	2,43	2,25 a 2,75%
Título do ácido Retinoico (amostragem 2)	2,40	2,38	*	2,38	2,39	
Título do ácido Retinoico (amostragem 3)	2,45	2,43	*	2,40	2,42	

[0032] Tabela 3

Estabilidade acelerada	MESES					ESPECIFICAÇÕES
	T0	T1	T2	T3	T6	
Lote 120209 (invenção)	T0	T1	T2	T3	T6	
Título do ácido Retinoico	4,21	1,90	X	X	X	2,25 a 2,75%

(amostragem 1)						
Título do ácido Retinoico (amostragem 2)	2,10	2,75	X	X	X	
Título do ácido Retinoico (amostragem 3)	3,22	3,99	*	X	X	

[0033] Legendas:

T = corresponde a 6 meses; estabilidade a longo prazo e, portanto, um período de total de 24 meses, T0 a T6

Especificações = faixa de aceitabilidade de concentração de ácido retinoico no produto

Amostragem 1 = superfície da maior parte

Amostragem 2 = ponto interno da maior parte

Amostragem 3 = depois da mistura homogênea

x = produto observado fora das especificações

* = nesse caso, não foi necessário executar testes no momento T2 (12 meses), mas os mesmos foram executados diretamente nos momentos T3 (18 meses) e T6 (24 meses).

REIVINDICAÇÕES

1. Composição que compreende ácido retinóico e álcool polivinílico, caracterizada pelo fato de que a mesma contém de 1 a 8% em peso de ácido retinóico e de 8 a 15% em peso de Octildodecanoato de Octildodecila em relação ao peso total da composição.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o Octildodecanoato de Octildodecila está presente em uma razão que compreende entre 1:4 e 1:8 em relação à concentração em peso do ácido retinóico.

3. Composição, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada pelo fato de que o álcool polivinílico está contido em uma razão que compreende entre 5 e 15% em peso em relação ao peso total da composição.

4. Composição, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que sua viscosidade está compreendida entre 15.000 e 23.000 mPa, e em que o seu pH está compreendido entre 3 e 5.

5. Composição, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente álcool etílico desnaturado em uma razão de entre 10 e 30 % em peso em relação ao peso total da composição.

6. Composição, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente aditivos escolhidos dentre água, EDTA, imidazolidinil ureia, propileno glicol, acrilato/acrilato de alquila C₁₀₋₃₀, álcool desnaturado e ácido salicílico.

7. Composição, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma máscara.

8. Composição de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que é para o uso no tratamento de acne, rugas, hiperpigmentações, psoríase e todas as imperfeições ligadas aos distúrbios de queratinização.

9. Uso da composição conforme definida em pelo menos uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento

cosmético de acne, rugas, hiperpigmentações, psoríase e todas as imperfeições ligadas aos distúrbios de queratinização.

10. Método de produção da composição conforme definida nas reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de compreender as etapas seguintes:

a. dispor previamente álcool polivinílico e EDTA Dissódico, Polímeros Cruzados de Acrilatos/Acrilato de Alquila C10-30, Propileno Glicol na água de produção em uma temperatura compreendida entre 60 e 80° C;

b. preaquecer, em um recipiente separado, Octildodecanoato de Octildodecila a 40°C, ao qual o ácido retinóico ou 13-Cis é adicionado lentamente e homogeneizado com uma turbina que tem uma velocidade controlada;

c. adicionar a mistura da etapa b) ao recipiente da etapa a) com uma agitação lenta e constante;

d. adicionar à mistura da etapa c) de ácido salicílico pré-solubilizado em álcool etílico desnaturado e Imidazolidinil ureia pré-dissolvida em uma quantidade pequena de água deionizada;

e. agitar constantemente a mistura da etapa d) até alcançar uma viscosidade compreendida entre 15.000 e 23.000 mPa.