



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

(11) PI 0913326-7 B1



(22) Data do Depósito: 03/06/2009

(45) Data de Concessão: 30/07/2019

(54) Título: FORMULAÇÃO AQUOSA PARA APLICAÇÃO TÓPICA À PELE CONTENDO UMA BAIXA CONCENTRAÇÃO DE PERÓXIDO DE BENZOÍLA E MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DA DITA FORMULAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/327; A61K 31/7056; A61K 47/10; A61P 17/10.

(30) Prioridade Unionista: 05/06/2008 US 61/131.014.

(73) Titular(es): DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES, INC..

(72) Inventor(es): GORDON J. DOW; YUNIK CHANG.

(57) Resumo: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS TÓPICAS CONTENDO UMA BAIXA CONCENTRAÇÃO DE PERÓXIDO DE BENZOÍLA EM SUSPENSÃO AQUOSA E UM SOLVENTE ORGÂNICO MISCÍVEL EM ÁGUA É obtida uma formulação aquosa para aplicação tópica à cutis, compreendendo água, um solvente orgânico miscível em água, e peróxido de benzoíla, em que a concentração do solvente orgânico é suficiente para obter uma suspensão estável de peróxido de benzoíla na formulação aquosa sem inclusão de um tensoativo na formulação, em que a relação de concentrações de água e solvente orgânico na formulação é suficiente para manter o peróxido de benzoíla em solubilidade saturada na formulação seguinte aplicação à cutis, e em que a concentração do peróxido de benzoíla na formulação é menor do que 5,0% sendo de pelo menos 1,0% peso/peso. A formulação por conter adicionalmente, um composto químico, além do peróxido de benzoíla, eficaz no tratamento da acne. As formulações aquosas da invenção são úteis no tratamento da acne e acne rosácea.

“FORMULAÇÃO AQUOSA PARA APLICAÇÃO TÓPICA À PELE CONTENDO UMA BAIXA CONCENTRAÇÃO DE PERÓXIDO DE BENZOÍLA E MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DA DITA FORMULAÇÃO”

Campo da Invenção

[001]A presente invenção refere-se ao campo de formulações farmacêuticas de aplicação tópica para o tratamento de condições dermatológicas. De modo particular, a invenção é pertinente a formulações contendo peróxido de benzoíla e opcionalmente, um composto anti-acne tal como um antibiótico.

Antecedentes da Invenção

[002]O peróxido de benzoíla é normalmente utilizado em formulações farmacêuticas tópicas para tratamento de condições dermatológicas tais como acne vulgaris, normalmente referida como acne. Antibióticos aplicados topicamente também foram usados em formulações tópicas para tratar condições dermatológicas como acne. Exemplos de antibióticos que foram usados topicamente no tratamento da acne incluem antibióticos macrolidas, tais como antibióticos do tipo eritromicina e lincomicina,

[003]A combinação de produtos contendo peróxido de benzoíla e um antibiótico foi utilizada obtendo-se eficácia anti-acne incrementada comparado com formulações contendo ou peróxido de benzoíla ou um antibiótico apenas. Klein, na Patente U.S. 4.497.794, apresenta uma formulação combinada contendo peróxido de benzoíla e eritromicina para o tratamento da acne. As composições preparadas, geralmente conforme descrito por Klein em '794 são comercializadas sob a marca Benzamycin® (Dermik Laboratories, Berwyn, PA). As combinações de peróxido de benzoíla e antibióticos da família lincomicina como clindamicina estão apresentadas em Klein, na Patente U.S. 5.676.098, em Barody, na Patente U.S. nº 5.733.886, e Stiefel, na Patente U.S. nº 5.466.446. As composições preparadas, geralmente conforme descrito em Klein '098 são comercializadas sob a marca Benzacilin® (Dermik

Laboratories) e conforme descrito em Stiefel são comercializadas sob a marca Duac® (Stiefel Laboratories, Inc., Coral Gables, FL).

[004]Um dos problemas associados com a terapia tópica de composições contendo peróxido de benzoíla, seja sozinho ou em combinação com um antibiótico, é a irritação localizada no local da aplicação. Foi demonstrado que o peróxido de benzoíla tem um potencial de irritação dependente da concentração. Ver Mills et al, International Journal of Dermatology, 25(10):664-667 (1986) e Lassus, Current Medical Research and Opinion, 7(6):370-373 (1981). Cada um dos produtos supra contém peróxido de benzoíla a uma concentração de 5% p/p uma composição associada com irritação.

[005]O peróxido de benzoíla é praticamente insolúvel em água, Determinou-se que, a irritação devida à aplicação de composições contendo peróxido de benzoíla se deve à porção do peróxido de benzoíla que está em suspensão, enquanto o peróxido de benzoíla dissolvido ocasiona pouca ou nenhuma irritação cutânea. Ver Schwarz, na Patente U.S. nº 7.153.888; e De Villez, na Patente U.S. nº 4.923,900. Schwarz apresenta uma composição contendo peróxido de benzoíla em que todo o peróxido de benzoíla da composição está em solução em um solvente orgânico. Devido à dissolução do peróxido de benzoíla acelerar a degradação do peróxido de benzoíla, Schwarz declara que, um antioxidante incluído na composição melhora a estabilidade da solução.

[006]Uma desvantagem da composição de Schwarz é que uma alta concentração de solvente orgânico é necessária de modo a dissolver o peróxido de benzoíla. Altas concentrações do solvente orgânico possuem a tendência em ser irritante para a pele, principalmente devido ao efeito de secura ocasionado pela solubilização dos lipídios da pele. Nas Tabelas 1 a 3, Schwarz apresenta múltiplos exemplos de composições contendo vários solventes orgânicos e peróxido de benzoíla. Em cada um dos exemplos, a concentração do solvente orgânico é maior do que 10 vezes, e,

em geral, maior que 15 vezes aquela do peróxido de benzoíla na composição.

[007]De Villez apresenta uma composição contendo peróxido de benzoíla, água e um solvente orgânico miscível em água sendo menos volátil do que a água, no qual o peróxido de benzoíla é solúvel. Antes da aplicação à pele, o peróxido de benzoíla está em suspensão na composição. Contudo, quando se aplica à pele, a água da composição evapora-se com rapidez relativa, comparado ao solvente orgânico. O peróxido de benzoíla da composição é então dissolvido *in situ* no solvente orgânico, resultando em uma solução de peróxido de benzoíla após toda a água ter-se evaporado.

[008]De modo a que a composição de De Villez seja transformada de uma suspensão em uma solução, a composição deve permanecer fixa na superfície cutânea por um tempo suficiente para que a água na composição se evapore. Durante este tempo. O peróxido de benzoíla está em suspensão na composição e as partículas suspensas são capazes de interagir com a pele causando irritação. Além disso, De Villez, à maneira de Schwarz, necessita uma concentração relativamente alta de um solvente orgânico, que pode contribuir para o potencial de irritação dessas composições.

Descrição da Invenção

[009]Foi agora surpreendentemente descoberto que, uma eficácia anti-acne clínica, substancialmente similar, obtida com emprego de uma formulação tópica aquosa contendo 5,0% de peróxido de benzoíla é obtida por meio de uma formulação tópica aquosa contendo uma suspensão de uma baixa concentração de peróxido de benzoíla em uma solução saturada de água e um solvente orgânico miscível em água. Todas as concentrações percentuais neste relatório referem-se a % em peso. A formulação da invenção reduz a irritação cutânea, devido à aplicação da formulação comparado com a aplicação de uma formulação de peróxido de benzoíla a 5,0% semelhante sem comprometer a eficácia clínica.

[0010] Numa modalidade, a invenção trata-se de uma formulação farmacêutica para aplicação tópica contendo água, um solvente orgânico miscível em água, em que a proporção de concentrações de água e solvente orgânico é alta, e peróxido de benzoíla em que a concentração do peróxido de benzoíla na formulação é baixa. Conforme aqui empregado, o termo "baixa concentração" quando se refere à concentração do peróxido de benzoíla em uma formulação significa menos que 5,0% p/p. De preferência, a formulação farmacêutica se trata de uma formulação em gel aquoso. Preferivelmente, a formulação farmacêutica é isenta de tensoativos.

[0011] O peróxido de benzoíla é distribuído na formulação como uma suspensão uniforme. Preferivelmente, o peróxido de benzoíla suspenso possui um tamanho médio de partícula menor que 100 micra, mais preferivelmente entre 1 e 50 micra, mais preferivelmente, entre 2,5 e 30 micra. Faz-se necessário que uma parte do peróxido de benzoíla também seja dissolvida no solvente orgânico e uma pequena parte do peróxido de benzoíla seja dissolvida em água. Portanto, a formulação é uma solução saturada de peróxido de benzoíla com uma concentração dissolvida de peróxido de benzoíla que é maior do que quando dissolvida em água sem o solvente orgânico.

[0012] Numa modalidade preferida, porém, não necessariamente, a formulação da invenção contém pelo menos um composto químico adicional eficaz no tratamento da acne. O composto anti-acne pode ser suspenso ou dissolvido na formulação. Preferivelmente, o composto anti-acne é solúvel em água e assim, encontra-se dissolvido na formulação. Um composto anti-acne preferido como esse é um antibiótico. Antibióticos preferidos incluem os da família macrolida de antibióticos como eritromicina, azitromicina, claritromicina, tilmicosina e tilosina e os da família lincomicina de antibióticos como clindamicina e lincomicina. Um antibiótico particularmente preferido para emprego em combinação com o peróxido de benzoíla na formulação da invenção é clindamicina, como cloridrato de clindamicina ou fosfato de clindami-

cina. Ingredientes ativos anti-acne tópicos adicionais que podem ser adicionados na formulação da invenção, seja com ou sem adição de um antibiótico incluem ácido salicílico, ácido azelaico, niacinamida, ureia e retinóides como tretinoína, adapaleno e tazaroteno.

[0013]O composto anti-acne adicional caso esteja presente na formulação da invenção está preferivelmente presente na concentração em que haja um efeito anti-acne visível na ausência do peróxido de benzoíla. Por exemplo, caso esteja presente clindamicina na formulação da invenção, prefere-se que, a concentração de clindamicina esteja presente a uma concentração de pelo menos 0,5% com uma concentração preferida de 15. Maiores concentrações de clindamicina tais como 2,5% ou 5,0% ou maiores podem ser utilizadas na formulação.

[0014]O solvente orgânico da formulação da invenção possui as seguintes características:

- 1) é miscível em água,
- 2) não reage quimicamente com o peróxido de benzoíla a temperaturas entre 0°C e 40°C.
- 3) é um líquido a temperaturas entre 0°C e 40°C,
- 4) é capaz de dissolver o peróxido de benzoíla a uma concentração de pelo menos 0,1% a uma temperatura ambiente,
- 5) é capaz de dispersar o peróxido de benzoíla em um gel aquoso na ausência de um tensoativo.

[0015]Como exemplo de um solvente orgânico preferido para a formulação da invenção, cita-se um poliol, também conhecido como álcool poliidrico. Exemplos representativos de polióis incluem glicóis e álcoois de açúcar. Polióis preferidos para a formulação da invenção incluem poliéter glicóis, tais como etoxidiglicol, e propileno glicol. Um solvente orgânico miscível em água preferido é propileno glicol. Os inventores determinaram por análise de HPLC que, o peróxido de benzoíla é solúvel em

propileno glicol a 100% a temperatura ambiente a um nível entre 0,2% e 0,3% p/p. Um segundo solvente orgânico preferido é etoxidiglicol, tal como o comercializado sob a marca Transcutol® (Gattefosse, Saint-Priest, França). Determinou-se por análise de HPLC que, o peróxido de benzoíla é solúvel em etoxidiglicol a temperatura ambiente e um nível de cerca de 4,9%. Um outro solvente orgânico preferido é polietileno glicol, como por exemplo, PEG 400.

[0016]A concentração do solvente orgânico na formulação deve ser suficientemente alta para dar uma suspensão estável de peróxido de benzoíla em um fluido aquoso sem a presença do tensoativo. A concentração do solvente orgânico deve ser menor do que a que irá dissolver todo o peróxido de benzoíla na formulação seguinte a remoção de toda a água da formulação. Geralmente, a concentração do solvente orgânico deve ficar entre uma e quatro vezes a concentração do peróxido de benzoíla na formulação.

[0017]Adicionalmente, a proporção de composições de água e solvente orgânico na formulação deve ser alta, de modo a manter o peróxido de benzoíla na solubilidade saturada ou próximo desta na formulação residual, que permanece sobre a pele após aplicação da formulação com subsequente evaporação da água da formulação, maximizando por esse meio, a atividade termodinâmica do peróxido de benzoíla na formulação residual sobre a pele. Prefere-se, pois que, na formulação da invenção, as concentrações relativas de água e solvente orgânico fiquem em pelo menos 7:1, como pelo menos, 9:1 ou 10:1, preferivelmente pelo menos 12:1, e mais preferivelmente pelo menos 20:1, como até 98:1.

[0018]A concentração do peróxido de benzoíla na formulação é uma quantidade que é menor do que 5,0% sendo eficaz para tratamento dos sinais e/ou sintomas da acne. Nas concentrações de peróxido de benzoíla na formulação da invenção, a irritação cutânea é reduzida, se comparado com as formulações contendo 5,0% de peróxido de benzoíla. Portanto, as concentrações de peróxido de benzoíla

entre 1,0% e 4,5% são adequadas para a invenção. Uma faixa preferida de concentrações de peróxido de benzoíla fica entre 2,0% e 3,55. Uma concentração mais preferida de peróxido de benzoíla é de cerca de 2,5% ou seja, entre 2,3% e 2,7%.

[0019]A formulação pode ser de muitos tipos de formulação tópica, contendo água como o ingrediente principal, incluindo soluções, geles, cremes, pulverizações e espumas. Prefere-se, embora não seja necessário, que a formulação esteja na forma de um gel aquoso. Portanto, a formulação da invenção pode conter um agente de geleificação ou agente espessante. Qualquer agente de geleificação que seja dispersável em água é adequado para emprego ao tecido epitelial como a pele, formando um gel aquoso de consistência substancialmente uniforme, é adequado para uso na composição da invenção. Um agente de geleificação preferido é hidroxipropilcelulose, como o comercializado sob a marca KLUCEL® (Hercules Incorporated, Wilmington, DE, USA). Um outro agente de geleificação preferido é hidroxietilcelulose, tal como o comercializado sob a marca NATROSOL® (Hercules Incorporated). Outros agentes de geleificação adequados incluem polímeros de carboxivinila, também conhecidos como carbômeros, como os vendidos sob a marca CARBOPOL®, 934, 940, 941, 980 e 981 (B. F. Goodrich Co., Akron, OH, USA), ETD 2020™ e ULTREZ® (Noveon, Inc., Cleveland, OH, USA). Outros agentes de geleificação adequados são álcool polivinílico, óxidos de polietileno, alginatos de propileno glicol, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e gomas poliméricas naturais como goma xantana e carragenana. A concentração do agente de geleificação na composição pode variar, dependendo de vários fatores, incluindo o grau desejado de estabilização da suspensão de peróxido de benzoíla e viscosidade desejada da composição de gel.

[0020]Caso desejado, a formulação da invenção pode incluir ainda excipientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais tipicamente empregados em formulações e conhecidos dos versados na técnica.. Esses excipientes incluem, por exemplo, umectantes, emolientes, agentes estabilizadores de pH, conservantes, agentes

quelantes e antioxidantes.

[0021]A formulação da invenção pode ser usada para tratar acne aplicando-se a formulação às áreas afetadas cutânea, tais como a face, pescoço, costas e peito. A formulação é de preferência aplicada uma ou mais vezes diariamente durante um tempo suficiente para melhorar os sinais da acne. Foi descoberto, surpreendentemente, que a formulação da invenção contendo 2,5% de peróxido de benzoíla possui eficácia no tratamento da acne comparável com a obtida na formulação contendo 5,0% de peróxido de benzoíla, tendo ambas as preparações um antibiótico, clindamicina a 1%. Foi observado também, que esta eficácia comparável era eficaz quando a formulação da invenção era aplicada apenas uma vez ao dia sendo que as formulações contendo 5,0% de peróxido de benzoíla eram aplicadas duas vezes ao dia.

[0022]A formulação da invenção também pode ser empregada no tratamento da acne rosácea. No tratamento da acne rosácea, a formulação da invenção é aplicada às áreas afetadas, de preferência, uma ou mais vezes ao dia, durante um tempo suficiente para melhorar os sinais e os sintomas da acne rosácea.

[0023]A formulação da invenção pode ser produzida por quaisquer meios pelos quais os componentes da invenção podem ser combinados para dar uma formulação farmacêutica. Por exemplo, uma suspensão de peróxido de benzoíla pode ser produzida combinando-se água, o solvente orgânico miscível em água, e peróxido de benzoíla. De preferência, a combinação é misturada como, por exemplo, por agitação, tratamento com som, trituração e/ou sacudidas, para dar uma suspensão uniforme de partículas de peróxido de benzoíla na água e em solvente orgânico. Ingredientes adicionais como agente de geleificação e outros excipientes, podem ser adicionados, antes ou depois de ser obtida a suspensão uniforme.

[0024]Caso uma medicação anti-acne adicional esteja incluída na formulação, ela pode ser combinada com os outros componentes antes ou depois de for-

mada a suspensão de peróxido de benzoíla. Uma medida alternativa é obter uma solução aquosa separada de medicação anti-acne, tal como clindamicina, e combinar esta solução com a suspensão de peróxido de benzoíla para obter uma formulação final.

[0025]A invenção está ainda ilustrada nos exemplos a seguir que pretendem ser exemplares e não limitantes da invenção.

Exemplo 1 - Formulação Exemplar da Invenção

[0026]Foi produzida uma formulação farmacêutica da invenção contendo os seguintes componentes como se demonstra na Tabela 1.

Tabela 1

COMPONENTE	% p/p
Peróxido de benzoíla	2,5
propileno glicol	5,0
Carbopol 980®	1,75
Hidróxido de potássio	0,5
Água	o suficiente 100 (90,25)

Exemplo 2 - Formulação Exemplar da Invenção

[0027]Foi produzida uma formulação farmacêutica da invenção contendo uma medicação anti-acne além do peróxido de benzoíla contendo os seguintes componentes como se demonstra na Tabela 2

Tabela 2

COMPONENTE	% p/p
Peróxido de benzoíla	2,5
propileno glicol	5,0
fosfato de clindamicina	1,2*
Carbopol 980®	1,75
hidróxido de potássio	0,5

água	o suficiente 100 (89,05)
------	--------------------------

* equivalente a 1,0% de clindamicina

Exemplo 3 - Eficácia Comparativa

[0028]A formulação em gel aquoso do Exemplo 2 contendo 2,5% de peróxido de benzoíla, 5% de propileno glicol, 89% de água, e 1% de clindamicina foi submetida a teste para eficácia no tratamento de lesões de acne em um teste clínico de grandes proporções, em que foram tratados 399 pacientes. Esta formulação da invenção é a Formulação A. Uma formulação em gel aquoso semelhante contendo 5,0% de peróxido de benzoíla, 10% de propileno glicol, 82,5% de água e 1,0% de clindamicina foi produzida e submetida a teste para eficácia no tratamento de lesões de acne em um segundo teste clínico de planejamento bastante similar. Esta formulação que não pertence à invenção, é a Formulação B. Os resultados foram comparados com os dados obtidos na informação prescrita da eficácia de um produto comercial em gel aquoso contendo 5,0% de peróxido de benzoíla, 1% de clindamicina, dioctil sulfossuccinato de sódio (tensoativo) e água (BenzaClin® Gel tópico, Dermik Laboratories, Bridgewater, NJ). Esta formulação da técnica precedente, é a Formulação C. As formulações A e B não continham tensoativo. A formulação A foi aplicada apenas uma vez ao dia, enquanto as Formulações B e C contendo cada uma 5,0% de peróxido de benzoíla, foram aplicadas duas vezes ao dia, durante o período de tratamento de 12 semanas. A formulação A foi analisada após 12 semanas de aplicação. Os dados para as Formulações B seguem-se a 10 semanas de aplicação.

[0029]Os indivíduos do teste foram instruídos para aplicar a formulação à pele, ou duas vezes ao dia para as Formulações B e C ou apenas uma vez ao dia para a Formulação A. Após 10 semanas para as Formulações B e C, e após 12 semanas para a Formulação A, determinou-se a redução percentual média nas lesões inflamadas e lesões de acne sem inflamação. A redução percentual nas lesões inflamadas (pústulas e pápulas) foi calculada subtraindo-se a contagem de lesões inflamatórias

rias totais no final do teste (10 ou 12 semanas) da contagem de lesões inflamatórias totais da linha de referência, vezes 100, dividindo-se pela contagem de lesões inflamatórias totais da linha de referência. As lesões não inflamatórias compreenderam comedões abertos e comedões fechados, sendo a redução percentual nas lesões não inflamatórias calculada do mesmo modo. Os resultados deste teste de acne demonstram-se na Tabela 3.

Tabela 3

	Formulação A	Formulação B	Formulação C
Número de indivíduos	399	481	215
Redução percentual média em lesões de acne inflamatórias	48,8	59,2	53,5
redução percentual média em lesões de acne não inflamatórias	42,6	51,0	36,1

[0030]Os dados na Tabela 3 mostram que, a eficácia da Formulação A contendo apenas 2,5% de peróxido de benzoíla era semelhante àquela das Formulações B e C. Esses resultados são em especial, surpreendentes, em virtude do fato da Formulação A ser aplicada apenas uma vez ao dia, enquanto que as Formulações B e C foram aplicadas duas vezes ao dia.

Exemplo 4 - Irritação Potencial

[0031]As formulações A e B do Exemplo 43, continham cada qual peróxido de benzoíla e 1,0% de clindamicina, sendo testadas para se determinar o potencial de irritação comparativo dessas duas formulações. A formulação A da invenção con-

tém 2,5% de peróxido de benzoíla, propileno glicol duas vezes a concentração do peróxido de benzoíla, e água a uma concentração de 17,8 vezes àquela do propileno glicol. A formulação B contém 5,0% de peróxido de benzoíla, propileno glicol duas vezes a concentração do peróxido de benzoíla, e água a uma concentração 8,25 vezes àquela do propileno glicol.

[0032]As formulações de Gel A e B foram aplicadas sob curativos oclusivos separados às cosas de 33 indivíduos saudáveis três vezes durante uma semana, por três semanas. Cada aplicação foi observada 48 horas seguinte a cada aplicação quanto a sinais de irritação ou de inflamação pelos avaliadores sendo atribuído uma pontuação usando um sistema de gradação padronizado para irritação em uma escala de gravidade de 0 (nenhum sinal de irritação) a 4 (eritema com edema e formação de bolhas). Os dados deste teste demonstram que, o uso da Formulação A da invenção produziu uma redução de 33% na marcação de irritação cumulativa geral comparado ao uso da Formulação B.

[0033]Modificações posteriores, usos, e aplicações da invenção aqui descrita ficarão evidentes aos versados na técnica. Pretende-se que, tais modificações estejam abrangidas na descrição supra, bem como nas reivindicações apensas.

REIVINDICAÇÕES:

1. Formulação aquosa para aplicação tópica à pele **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende água, propileno glicol, peróxido de benzoíla e um antibiótico, em que o antibiótico é um elemento da família lincomicina, em que a formulação contém uma suspensão de peróxido de benzoíla em uma solução saturada de peróxido de benzoíla, em que a concentração de peróxido de benzoíla na formulação é menor do que 5,0% e de pelo menos 1,0% p/p, em que a razão de água para propileno glicol na formulação é de pelo menos 12:1 (p/p) ou de pelo menos 20:1 (p/p), e em que a concentração (% p/p) de propileno glicol é de 1 a 4 vezes a concentração (% p/p) do peróxido de benzoíla na formulação.

2. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a concentração de peróxido de benzoíla é entre 2,0% e 3,5% p/p.

3. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a concentração do peróxido de benzoíla é de cerca de 2,5% p/p.

4. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão é de pelo menos 12:1.

5. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão é de pelo menos 20:1.

6. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é isenta de tensoativo.

7. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém um tensoativo.

8. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que adicionalmente compreende um agente de geleificação dispersável em água.

9. Formulação aquosa, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o antibiótico é clindamicina.

10. Método para preparação de uma formulação aquosa para aplicação tópica à pele, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende combinar água, propileno glicol, peróxido de benzoíla e um antibiótico, em que o antibiótico é um elemento da família lincomicina, em que a formulação contém uma suspensão de peróxido de benzoíla em uma solução saturada de peróxido de benzoíla, em que a concentração de peróxido de benzoíla que é combinada na formulação é menor do que 5,0% e de pelo menos 1,0% p/p, em que a razão de água para propileno glicol na formulação é de pelo menos 12:1 (p/p) ou de pelo menos 20:1 (p/p), e em que a concentração (% p/p) de propileno glicol é de 1 a 4 vezes a concentração (% p/p) do peróxido de benzoíla na formulação

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de peróxido de benzoíla é entre 2,0% e 3,5% p/p.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de peróxido de benzoíla é de cerca de 2,5% p/p.

13. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um tensoativo não é combinado na formulação.

14. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antibiótico é clindamicina.