



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0713182-8 A2**

(22) Data de Depósito: 12/07/2007
(43) Data da Publicação: 17/04/2012
(RPI 2154)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/192
A61P 17/10
A61K 31/327
A61K 9/06

(54) **Título:** USOS DE ADAPALENO DE UM DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, KIT E PRODUTO

(30) **Prioridade Unionista:** 13/07/2006 FR 0652968, 27/07/2006 US 60/833,491

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

(72) **Inventor(es):** CHRISTIAN LOESCHE, DENIS GROSS, MARIE-LINE ABOU-CHACRA VERNET, MICHEL PONCET

(74) **Procurador(es):** PRISCILA PENHA DE BARROS THEREZA

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007057207 de 12/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/006888de 17/01/2008

(57) **Resumo:** USOS DE ADAPALENO OU DE UM DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, KIT E PRODUTO. A presente invenção trata do uso de adapaleno ou de um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis para a fabricação de uma composição farmacêutica a fim de reduzir o número de lesões acnéicas, por meio de uma aplicação tópica diária, em combinação ou associação com peróxido de benzoila (BPO). O tratamento recomendado pode assumir a forma de uma composição farmacêutica que combina adapaleno e BPO ou a aplicação concomitante de duas composições farmacêuticas, uma das quais compreende o adapaleno e a outra, HPO.



**“USOS DE ADAPALENO OU DE UM DE SEUS SAIS
FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, KIT E PRODUTO”**

A presente invenção trata do uso combinado ou associado de adapaleno e peróxido de benzoíla para reduzir o número de lesões acnéicas.

5 O ácido 6- [3-(1-Adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico (denominado a seguir adapaleno) é um derivado do ácido naftóico com propriedades retinóides e antiinflamatórias. Essa molécula foi objeto de desenvolvimento para o tratamento tópico da acne vulgar e das dermatoses sensíveis aos retinóides.

O adapaleno é vendido sob a marca comercial Differin® a uma
10 concentração em peso de 0,1 na forma de uma solução “loção alcoólica”, de um gel aquoso e de um creme. Essas composições se destinam ao tratamento da acne. O pedido de patente FR 2 837 101 descreve composições de adapaleno a uma concentração em peso de 0,3% para o tratamento da acne.

O pedido de patente WO 03/055 472 descreve ainda composições
15 farmacêuticas estáveis que compreendem adapaleno e peróxido de benzoíla (BPO).

Um artigo de Korkut e Piskin, J. Dermatology, 2005, 32: 169-173, relata os resultados de um estudo que compara um tratamento que combina a aplicação de adapaleno à noite e a aplicação de BDO pela manhã, em relação
20 à aplicação de cada um dos princípios ativos isoladamente. Os autores não observaram qualquer superioridade do tratamento combinado por um período de 11 semanas de tratamento.

Os inventores demonstraram agora, de modo surpreendente, que uma associação ou combinação terapêutica de adapaleno e BPO podem
25 produzir um grau de sucesso reduzindo o número de lesões acnéicas e uma melhora no estado clínico de pacientes que é nitidamente superior aos de um tratamento à base de adapaleno ou de BPO isoladamente, mantendo ao mesmo tempo a mesma tolerância cutânea.

O tratamento recomendado pode assumir a forma de uma composição farmacêutica que combina adapaleno e BPO, ou de uma aplicação concomitante de duas composições farmacêuticas, uma que compreende e a outra que compreende BPO.

5 Um objeto da presente invenção é portanto o uso de adapaleno ou de um de seus sais cosmeticamente aceitáveis para a preparação de uma composição farmacêutica, especialmente em doses estabelecidas, destinada a ser administrada em combinação ou em associação com peróxido de benzoíla (BPO), para o tratamento das lesões acnéicas, especialmente para reduzir o
10 número de lesões acnéicas e melhorar o estado clínico dos pacientes.

De preferência, as lesões acnéicas são do tipo inflamatório e/ou não inflamatório.

A acne se caracteriza inicialmente por distúrbios da queratinização, que são às vezes invisíveis a olho nu. As lesões acnéicas se desenvolvem em seguida, conforme o tamanho das glândulas sebáceas e a
15 produção de sebo aumenta.

A presente invenção trata especificamente das lesões acnéicas. O termo "lesões acnéicas" indica lesões indica lesões não-inflamatórias (comedões abertos e fechados) e lesões inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos e cistos)
20 causadas pela acne. De preferência, as lesões inflamatórias são tratadas com a associação ou a combinação de acordo com a presente invenção.

Mais preferencialmente, a composição farmacêutica é administrada por meio de uma aplicação tópica diária. Em outras palavras, a presente invenção trata do uso do adapaleno como agente para a
25 potencialização da ação do BPO. O BPO potencializa a ação do adapaleno.

O termo "sais de adapaleno" designa sais formados com uma base farmaceuticamente aceitáveis, especialmente bases minerais tais como o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio e a amônia, ou bases orgânicas tais

como a lisina, a arginina ou a N-metilglucamina. O termo “sais de adapaleno” também designa sais formados com aminas graxas tais como a dioctilamina e a estearilamina.

5 A expressão “combinação de adapaleno ou seus sais com peróxido de benzoíla” designa uma composição única que compreende o adapaleno e seus sais e também o peróxido de benzoíla.

De acordo com uma realização preferida, a composição farmacêutica é uma combinação fixa e compreende, em um meio farmaceuticamente aceitável,

10 (i) pelo menos um composto escolhido entre o adapaleno e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e

(ii) peróxido de benzoíla (BPO). Preferencialmente, a composição farmacêutica se destina a uma única aplicação tópica por dia.

15 O termo “meio farmaceuticamente aceitável” designa um meio que é compatível com a pele, as membranas mucosas e os fâneros.

O termo “combinação fixa” deve ser entendido como uma combinação cujos princípios ativos são combinados em doses fixas no mesmo veículo (fórmula única) que os fornece (distribui) juntos no ponto de aplicação. De preferência, a composição farmacêutica na forma de combinação fixa é um
20 gel; nesse caso, os dois princípios ativos são dispersos e intimamente misturados, durante a fabricação, no mesmo veículo, que os fornece (distribui) juntos durante a aplicação do gel.

Em outra realização da presente invenção, a composição farmacêutica está na forma de uma composição A que compreende adapaleno,
25 destinada a ser aplicada concomitantemente com a composição B que compreende BPO. De preferência, a composição A e a composição B estão presentes na forma de um kit, que compreende de preferência dois compartimentos isolados, cada um deles contendo uma das duas composições farmacêuticas A ou B (embalagem

dupla) e permitindo a administração simultâneas das duas composições, ou ainda na forma de um kit que combina na mesma apresentação pelo menos dois produtos (composições A e B) em duas embalagens separadas, de preferência na forma de tubos (co- embalagem).

5 Nesse caso, o técnico no assunto vai adaptar a fórmula que seja mais apropriado em termos de viscosidade, aditivos, etc. ao kit escolhido.

 A expressão aplicação “concomitante” indica que as composições se destinam a serem aplicadas na pele simultaneamente ou uma após a outra, em qualquer ordem, ou em ordem seqüencial (por exemplo, na qual a
10 aplicação de uma composição farmacêutica B que compreende BPO antecede a aplicação da composição farmacêutica A que compreende adapaleno) , mas com um intervalo de tempo inferior a 1 hora, de preferência inferior a 30 minutos, de preferência inferior a 15 minutos, mais preferencialmente ainda inferior a 5 minutos ou mesmo inferior a 1 minuto.

15 A presente invenção tem, portanto, por objeto uma composição em forma de kit que compreende pelo menos dois componentes:

- um primeiro componente que compreende pelo menos adapaleno ou um de seus sais farmaceuticamente aceitável,
 - um segundo componente que compreende peróxido de benzoíla,
- 20 e esses dois componentes se destinam a serem aplicados concomitantemente sobre a pele, as membranas mucosas e/ou os fâneros.

 As composições A e B se destinam preferência a uma aplicação tópica cutânea única por dia.

 Os tratamentos possuem uma duração variável, dependendo do
25 paciente e da severidade de sua acne. O período de tratamento pode, portanto, variar de algumas semanas a alguns meses. Um período adequado de tratamento é de pelo menos duas semanas, de preferência entre 1 e 6 meses e mais preferencialmente a duração de aproximadamente 3 meses é preferível, e

a duração pode eventualmente ser prolongada, se necessário.

Todas as composições farmacêuticas que são úteis na presente invenção podem compreender de 0,01% a 2%, de preferência entre 0,05% e 0,5% e preferencialmente entre 0,1% e 0,3% de adapaleno, e de 0,1% a 20% e de preferência de 0,5% a 10% de BPO, mais preferencialmente de 2% to 5% de BPO e mais particularmente 2,5% de BPO.

Todas as porcentagens estão indicadas em peso em relação ao peso total da composição.

A razão adapaleno : BPO situa-se entre 1:1 e 1:200 e, inversamente, a razão BPO : adapaleno situa-se entre 1:1 e 1:200. De preferência, a razão adapaleno :BPO situa-se entre 1:1 e 1:200 e a razão adapaleno :BPO é de preferência 1:25.

De preferência, o efeito da combinação de dois princípios ativos é pelo menos um efeito aditivo e, preferencialmente, um efeito de potencialização ou sinérgico. Os termos "efeito de potencialização" e "efeito sinérgico" designam um efeito terapêutico (grau de sucesso) superior ao efeito resultante da adição dos efeitos obtidos por cada um dos dois princípios ativos considerados separadamente.

Quando combinados na mesma composição farmacêutica, o adapaleno e o BPO estão presente na composição farmacêutica em quantidades sinérgicas, ou seja, observa-se um efeito sinérgico ou de potencialização nas lesões acnéicas e no estado clínico do paciente. De preferência, a composição farmacêutica compreende 0,1% de adapaleno e 2,5% de BPO.

Quando as composições A e B são usadas separadamente, o adapaleno e o BPO estão, respectivamente, presentes na composição A e na composição B em quantidades sinérgicas, ou seja, tais que um efeito sinérgico ou um efeito de potencialização sobre as lesões acnéicas e o estado clínico do paciente é observado, especialmente quando as composições são aplicadas

em associação em quantidades iguais. De preferência, a composição A compreende 0,1% de adapaleno e composição B compreende 2,5% de BPO.

Quanto a isso, os exemplos demonstram que graças ao efeito sinérgico do adapaleno e BPO, a presente invenção permite obter maior
5 eficácia para o tratamento da acne em geral e das lesões acnéicas em particular e um início rápido da ação em relação às monoterapias.

As composições farmacêuticas que são úteis de acordo com a presente invenção podem estar na forma de ungüentos, emulsões de preferência na forma de cremes, leites ou pomadas; pós, tampões
10 impregnados, soluções, géis, sprays, loções ou suspensões. Elas podem também estar na forma de suspensões de microesferas ou de nanoesteras de vesículas lipídicas ou poliméricas ou de emplastos de polímeros e/ou de hidrogéis que permitem uma liberação controlada. Essas composições podem estar na forma anidra, na forma aquosa ou na forma de emulsão.

15 Em uma realização preferida da presente invenção, as composições farmacêuticas estão na forma de gel, de um creme ou de uma solução aqui referida como loção.

De preferência, as composições farmacêuticas que combinam adapaleno e BPO, ou as composições farmacêuticas A e/ou B, são géis.

20 As composições farmacêuticas úteis na presente invenção podem conter aditivos inertes ou combinações desses aditivos, tais como:

- agentes molhantes;
- reforçadores de textura;
- agentes conservantes tais como os ésteres do ácido para-
25 hidroxibenzóico;
- estabilizadores;
- reguladores de umidade;
- reguladores de pH;

- modificadores de pressão osmótica;
- emulsificantes;
- filtros UV-A e UV-B; e
- antioxidantes, tais como o α -tocopherol, o butil-hidróxi-anisol ou

5 butil-hidroxitolueno, a superóxido dismutase, o ubiquinol, ou certos agents quelantes de metais.

Evidentemente, o técnico no assunto tomará todos os cuidados ao escolher o(s) composto(s) opcional(ais) que vai(vão) ser adicionado(s) a essas composições para que as propriedades vantajosas intrinsecamente associadas
10 à presente invenção não sejam, ou não sejam substancialmente, adversamente afetadas pela adição considerada.

De acordo com uma realização particular, a composição farmacêutica A que compreende adapaleno pode ser um gel aquoso, em especialmente que contém um ou mais ingredientes escolhidos entre o
15 carbômero 940 (BF Goodrich Carbopol 980) e o propileno glicol, ou um creme que contém essencialmente um ou mais ingredientes escolhidos entre o peridroesqualeno, a ciclometicona, o sesquistearato de metilglicose PEG-20 e o sesquistearate de metilglicose ou uma solução "loção alcóolica" à base de polietileno glicol.

20 As composições farmacêuticas úteis, que compreendem adapaleno e BPO, são ainda descritas no pedido de patente WO 03/055 472. Examplos dessas composições compreendem, além dos princípios ativos adapaleno e BPO:

- de 5% a 25% de água;
- 25 - de 0 a 10%,
- de preferência de 0 a 2% e de preferência inferior a 0,5% de tensoativo molhante líquido;
- de 0 a 10% de agente propenetrante; e

- uma fase aquosa que compreende um agente gelificante pH-independente independente.

De acordo com um modo preferido, a composição farmacêutica preferida, que compreende adapaleno e BPO, é um gel aquoso que possui a seguinte formulação:

- 2.5% de BPO;
- 0,1% de adapaleno;
- 0,10% de EDTA dissódico;
- 4,00% de glicerol;
- 4,00% de propileno glicol; e também, de preferência:
- 0,05% de docusato de sódio;
- 0.20% de poloxâmero 124;
- 4,00% de copolímero de acriloidimetiltaurato de sódio e iso-hexadecano e polissorbato 80;
- NaOH, em uma quantidade suficiente para obter um pH de 5.

A acne visada compreende todas as formas de acne, inclusive as a acne vulgar, a acne comedoniana, polimorfa, nodulocística, conglobata, e a acne secundária tais como a acne solar, medicamentosa ou profissional. A acne pode ser, em particular, de intensidade leve a severa, e de preferência de intensidade leve a moderada. A composição de acordo com a presente invenção pode ser administrada como tratamento inicial, e também após a falha de outros tratamentos específicos, incluindo a administração de adapaleno e/ou BPO de acordo com as condições descritas por Korkut et al.

A combinação ou associação de adapaleno e de BPO permite reduzir não apenas o número de lesões acnéicas inflamatórias mas também as lesões acnéicas inflamatórias e observar uma melhora no estado clínico do paciente. Observa-se um efeito de potencialização ou sinérgico. Esse efeito de potencialização descrito no exemplo aparece no número reduzido de lesões e

na porcentagem de pacientes curados (isentos) e pacientes quase curados (quase isentos) pelo grau de superioridade da combinação em doses fixas de adapaleno e de BPO em relação às substâncias ativas consideradas individualmente nas mesmas doses em combinação.

5 Além disso, os resultados do efeito de potencialização da combinação de adapaleno e BPO apresentados nos exemplos são estatisticamente diferentes dos resultados obtidos para as substâncias ativas consideradas individualmente.

10 A combinação ou associação de adapaleno e de BPO é, portanto, particularmente útil para reduzir o número de lesões acnéicas inflamatórias e/ou não-inflamatórias. De preferência, a redução é de pelo menos aproximadamente 40%, de preferência de pelo menos aproximadamente 50% e mais preferencialmente ainda de pelo menos aproximadamente 60%. De modo similar, demonstrou-se no exemplo que a redução das lesões totais varia de
15 aproximadamente 35% a 80% e de preferência de aproximadamente 50% a 70%.

De acordo com outro aspecto, a presente invenção trata também de um conjunto farmacêutico (produto) que compreende:

- i) um recipiente que delimita pelo menos um compartimento, recipiente esse que é fechado por um órgão de fechamento; e
- 20 ii) uma composição farmacêutica que compreende adapaleno ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis e peróxido de benzoíla tal como descrita acima, e colocada no referido compartimento.

O recipiente pode ter qualquer forma apropriada. Ele pode se apresentar na forma de um frasco, de um tubo, de pote, de um estojo, de uma
25 lata, de um sachê ou de uma caixa.

De preferência, o recipiente compreende dois compartimentos e cada um desses compartimentos compreende ou a composição A ou a composição B.

O órgão de fechamento pode estar na forma de uma rolha removível, uma tampa, uma cobertura, uma tira destacável ou um capuz, especialmente do tipo que compreende um corpo fixado ao recipiente e um capuz articulado no corpo. Ele pode também estar na forma de um órgão que
5 realiza o fechamento seletivo do recipiente, em particular uma bomba, uma válvula ou um obturador.

O órgão de fechamento pode ser acoplado ao recipiente por parafusação. Ou ainda, o acoplamento entre o órgão de fechamento e o recipiente pode ser realizado por uma forma diferente da parafusação, em
10 particular por meio de um mecanismo de baioneta por travamento, preensão, soldagem, colagem ou atração magnética. O termo "travamento" indica em particular qualquer sistema que envolva a passagem de um rim ou bead de material por deformação plástica de uma porção, em particular do órgão de fechamento, seguida do retorno a posição não tensioada da referida porção
15 depois que o rim ou bead passou.

O recipiente pode, pelo menos em parte, ser feito de material termoplástico. Como exemplos de material termoplástico pode-se citar o polipropileno e o polietileno.

De acordo com um modo alternativo, o recipiente pode ser feito
20 de um material não-termoplástico, em particular um vidro ou um metal (ou liga).

O recipiente pode ter paredes rígidas ou paredes deformáveis, em particular na forma de um tubo ou de um frasco-tubo.

O recipiente pode compreender meios para provocar ou facilitar a distribuição da composição. A título de exemplo, o recipiente pode ter paredes
25 deformáveis de modo a fazer com que a composição saia em resposta a uma pressão positiva no interior do recipiente, pressão positiva essa que é causada por esmagamento elástico (ou não elástico) das paredes do recipiente. De modo alternativo, especialmente quando o produto estiver na forma de um

bastão, esse bastão pode ser conduzido por um mecanismo de pistão. Ainda no caso de um bastão, em particular um produto de maquilagem, o recipiente pode compreender um mecanismo, um mecanismo com fúrcula ou um mecanismo com uma haste roscada, ou com uma rampa helicoidal, que é capaz de movimentar um bastão na direção da referida abertura. Esse mecanismo está descrito, por exemplo, na patente FR 2 806 273 ou na patente FR 2 775 566. Esse mecanismo para um produto líquido está descrito na patente FR 2 727 609.

O exemplo a seguir ilustra a presente invenção sem limitar seu alcance.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

RESULTADOS DE ESTUDO CLÍNICO

Um estudo clínico de confirmação de eficácia foi realizado para um gel tópico que combina adapaleno + peróxido de benzoíla (BPO).

Este gel tem a seguinte formulação (expressa como % em peso/peso total)

Adapaleno	0,10%
Peróxido de benzoíla	2,50%
Copolímero de acrilamida & acriloidimetiltaurato de sódio	4,00
Docusato dissódico	0,05%
EDTA dissódico	0,10%
Glicerol	4,00%
Poloxâmero 124	0,20%
Propileno glicol	4,00%
Água purificada	qs 100%

PROTOCOLO

O estudo clínico foi multicêntrico, randomizado, em duplo cego,

realizado em grupos paralelos para avaliar a tolerância e a eficácia da formulação acima, em comparação com suas próprias substâncias ativas individuais colocadas nas mesmas doses em géis da mesma fórmula que a da combinação fixa (as fórmulas individuais são denominadas “mônadas”) e em

5 comparação com o veículo de gel (fórmula placebo):

gel de adapaleno (0,1%), gel de BPO (2,5%) e veículo de gel.

Todo o tratamento foi aplicado uma vez por dia durante 12 semanas, em 517 pacientes que sofriam de acne.

Os principais critérios de eficácia foram:

- 10 - o grau de sucesso, definido a porcentagem de pacientes considerados “isentos”, ou seja, o paciente que deixou de ter lesões acnéicas (nem comedões, nem lesões inflamatórias), refletindo uma melhora no estado clínico do paciente, ou “quase isentos” na escala de avaliação;
- a redução da porcentagem de lesões inflamatórias e não-
- 15 inflamatórias após 12 semanas de tratamento.

RESULTADOS:

Os resultados são apresentados na tabela a seguir:

Eficácia na semana 12 ITT*				
	Adapaleno 0,1% + BPO 2,5% N = 149	Adapaleno 0,1% sozinho N = 148	BPO 2,5% sozinho N = 149	Veículo (gel) N = 71
Grau de sucesso (ver figura 4)	27,5%	15,5%	15,4%	9,9%
Evolução das lesões (porcentagens medianas)				

Eficácia na semana 12 ITT*				
Número de lesões inflamatórias (ver figura 3)	-62,8%	-45,7%	-43,6%	-37,8%
Número de lesões não-inflamatórias (ver figura 3)	-51,2%	-33,3%	-36,4%	-37,5%
Número total de lesões (ver figura 1)	-51,0%	-35,4%	-35,6%	-31,0%
Evolução das lesões (como números absolutos medianos)				
Número de lesões inflamatórias	-17	-13,0	-13,0	-11,0
Número de lesões não-inflamatórias	-22,0	-17,0	-16,0	-14,0
Número total de lesões	-40,0	-29,0	-27	-26,0

ITT* (análise da intenção de tratar): todos os pacientes randomizados em um teste clínico porque vieram sob a indicação selecionada para o tratamento a ser prescrito. Os dados faltantes foram atribuídos pela última observação (método LOCF ** (Última Observação Realizada).

5 1) Para os 4 principais critérios do estudo: grau de sucesso e evolução como uma porcentagem dos três tipos de lesão, constatou-se que a combinação fixa era estatisticamente superior às duas mônadas e ao veículo.

10 2) Quando o efeito do gel usado como veículo (V) é subtraído do efeito da combinação clínica (C), o benefício clínico líquido da combinação fixa (C-V) é numericamente superior à soma dos benefícios clínicos de cada uma

das substâncias individuais após subtração do efeito do veículo dos ramos adapaleno (A) e BPO (B), respectivamente, de acordo com a equação:

$$(C-V) > (A-V) + (B-V).$$

Esses resultados mostram sistematicamente um efeito de potencialização, uma vez que o benefício líquido em favor do gel que combina adapaleno + BPO, com resultados, em termos de grau de sucesso, que é superior à adição de adapaleno e BPO (28% para a combinação, em comparação com 16%, 15% e 10% para o adapaleno, o BPO e o veículo, respectivamente). Nesse caso, a equação acima mostra $(28-10) > (16-10) + (15-10)$, isto é, $18 > 11$, que é verdadeira.

De modo similar, o gel que combina adapaleno + BPO foi numericamente superior em termos de eficácia em comparação com as substâncias ativas individuais e com o veículo no que diz respeito à redução do número de todas as lesões (redução na porcentagem de lesões inflamatórias e não-inflamatórias).

Um efeito de potencialização do adapaleno e BPO é portanto constatado, uma vez que uma redução de 51% das lesões é observado para a combinação, em comparação com 35% para o adapaleno sozinho, 36% para o BPO sozinho e 31% para o veículo, que é expresso como um benefício líquido da eficácia com a equação acima por $(51-31) > (35-31) + (36-31)$, isto é, $20 > 9$, que é verdadeira.

EXEMPLO 2

AVALIAÇÃO DO ANTIINFLAMATÓRIO EM UM MODELO DE EDEMA AURICULAR EM

CAMUNDONGOS BALB/C

O estudo foi realizado com 45 (5 por grupo) camundongos ByJlc Balb/c fêmeas com 9 semanas.

O edema foi induzido por uma aplicação única de 20µl de TPA dissolvida em acetona a 0,01%.

O tratamento foi administrado por uma única aplicação tópica de

compostos testados dissolvidos em TPA a 0,01% (grupos 3,4,5,6 e 7) e dissolvidos em TPA 0,01% + BPO (grupos 8, 9 e 10).

A atividade dos tratamentos foi medida por avaliação da inflamação com a espessura da orelha a T+horas.

5 Os resultados são apresentados na tabela e seguir e na figura 5.

	Edema auricular		Inibição	Testes de Anova	Testes de Anova
	Média	sem	vs TPA (%)	Repetidos vs TPA sozinho (dose balanceada)	Repetidos vs TPA + BPO (dose balanceada)
Acetona					
TPA 0,01	26,80	3,35			
TPA 0,01 + CD153 0,01 (controle)	2,20	0,37	91,8		
TPA 0,01% + BPO a 2,5%	22,40	2,23	16,4	0,042	
TPA 0,01% + BPO a 5%	20,40	2,62	23,9		
TPA 0,01% + BPO a 10%	16,20	4,03	39,6		
TPA 0,01% + Adapaleno a 0,1%	23,40	2,01	12,7		
TPA 0,01% + Adapaleno a 0,1% + BPO a 2,5%	14,00	2,51	47,8		
TPA 0,01% + Adapaleno a 0,1% + BPO a 5%	10,00	2,26	62,7		
TPA 0,01% + Adapaleno a 0,1% + BPO a 10%	11,00	3,03	59,0		0,0015

CONCLUSÃO:

Após uma aplicação tópica de uma solução de positivcontrol CD0153 (0,01%) diluído em uma solução de TPA, observamos uma diminuição de 92 % da espessura da orelha.

5 O BPO a 2,5%, 5% e 10% possui um ligeiro efeito antiinflamatório, reduzindo o edema auricular induzido por TPA respectivamente em 16%, 24 % e 40%, com um efeito de dose balanceada estatisticamente significativo (0,042).

10 O adapaleno sozinho possui um efeito antiinflamatório baixo, reduzindo o edema induzido por TPA em 13%.

A variação da concentração de BPO foi medida em combinação com o adapaleno. Conseqüentemente, combinações de BPO a 2,5%, 5% e 10% com Adapaleno a 0,1% reduzem o edema auricular induzido por TPA respectivamente em 48%, 63% e 59%. O tratamento de combinação é
15 estatisticamente mais eficiente que o BPO sozinho (0,0015) mesmo que o efeito de dose do último grupo seja não significativo em relação ao grupo de TPA sozinho (0,1089).

O adapaleno a 0,1% aumenta o efeito antiinflamatório obtido com BPO quaisquer que sejam as doses testadas.

20 Doses mais baixas de BPO serão utilizadas para procurar mostrar um efeito relacionado com a dose para a associação.

Esses resultados mostram um efeito antiinflamatório sinérgico potencial da combinação em comparação com os compostos aplicados isoladamente.

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE ADAPALENO OU DE UM DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, para a preparação de uma composição farmacêutica destinada a ser administrada em combinação ou em
5 uma aplicação concomitante com peróxido de benzoíla para reduzir o número de lesões acnéicas.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, em que a composição farmacêutica é uma combinação fixa que compreende, em um meio farmaceuticamente aceitável, (i) pelo menos um composto escolhido entre
10 o adapaleno e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e (ii) o peróxido de benzoíla.

3. USO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que as lesões acnéicas são do tipo inflamatório e/ou não-inflamatório.

4. USO, de acordo com a reivindicação 3, em que a redução
15 do número de lesões acnéicas inflamatórias e/ou não inflamatórias é de pelo menos aproximadamente 40%, de preferência de pelo menos aproximadamente 50% e mais preferencialmente de pelo menos aproximadamente 60%.

5. USO, de acordo com a reivindicação 2 a 4, em que o
20 adapaleno e o peróxido de benzoíla estão presentes na composição farmacêutica em quantidades sinérgicas.

6. USO, de acordo com a reivindicação 2 a 5, em que a composição farmacêutica compreende 0,1% de adapaleno e 2% de peróxido de benzoíla.

7. USO, de acordo com uma das reivindicações 2 a 6, em que
25 a composição farmacêutica é um gel.

8. USO, de acordo com uma das reivindicações 2 a 7, em que a composição farmacêutica é apropriada para aplicação tópica.

9. USO, de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição farmacêutica está na forma de uma composição A que compreende adapaleno, destinada a ser aplicada concomitantemente com uma composição B que compreende peróxido de benzoíla.

5 10. USO, de acordo com a reivindicação 9, em que o adapaleno e o peróxido de benzoíla estão presentes, respectivamente, nas composições A e B em quantidades sinérgicas.

10 11. USO, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que a composição A compreende 0,1% de adapaleno e a composição B compreende 2,5% de peróxido de benzoíla.

12. USO, de acordo com uma das reivindicações 9 a 11, em que as composições A e B são géis.

13. USO, de acordo com uma das reivindicações 9 a 12, em que A e a composição B estão presentes na forma de um kit.

15 14. USO, de acordo com a reivindicação 13, em que o kit compreende dois compartimentos isolados que contêm cada uma das duas composições farmacêuticas A ou B.

20 15. USO, de acordo a reivindicação 13, em que o kit compreende pelo menos uma associação de duas composições A e B, em duas embalagens separadas na mesma apresentação.

16. USO, de acordo com uma das reivindicações 9 a 15, em que a referida composição farmacêutica é uma composição A, destinada a ser aplicada em qualquer ordem ou seqüencialmente, dentro de um intervalo de tempo inferior a 1 hora, com a composição B.

25 17. USO, de acordo com uma das reivindicações 9 a 16, em que as composições A e B são apropriadas para uso tópico.

18. USO, de acordo com uma das reivindicações 3 a 17, em que a composição farmacêutica se destina a reduzir o número de lesões

acnéicas inflamatórias.

19. USO, de acordo com uma das reivindicações 3 a 17, em que a composição farmacêutica se destina a reduzir o número de lesões acnéicas não-inflamatórias.

5 20. USO DE ADAPALENO OU DE UM DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, como agente para potencializar a ação do peróxido de benzoíla.

21. KIT, que compreende pelo menos dois componentes:

10 - um primeiro componente que compreende pelo menos adapaleno ou um de seus sais farmaceuticamente aceitável, e

- um segundo componente que compreende peróxido de benzoíla.

22. PRODUTO, que compreende:

i) um recipiente que delimita pelo menos um compartimento, recipiente esse que é fechado por um órgão de fechamento; e

15 ii) uma composição farmacêutica que compreende adapaleno ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis e peróxido de benzoíla, colocada no interior do referido compartimento.

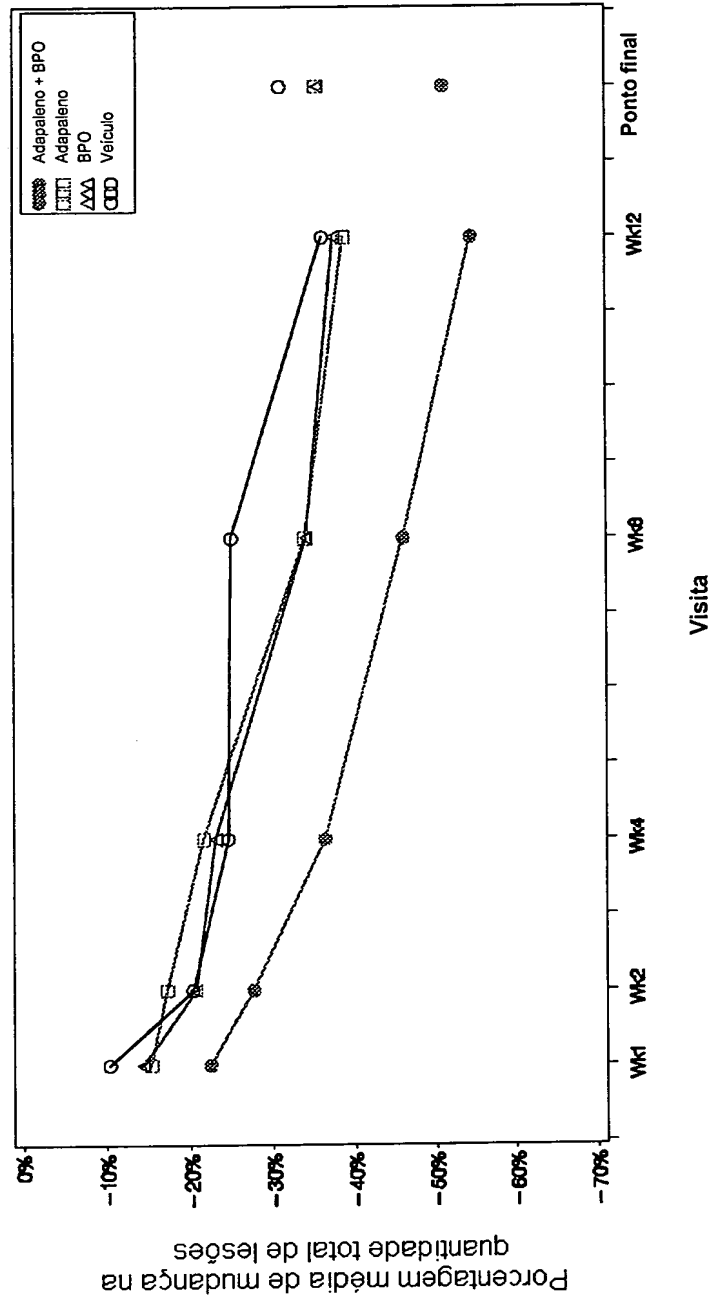


Fig.1

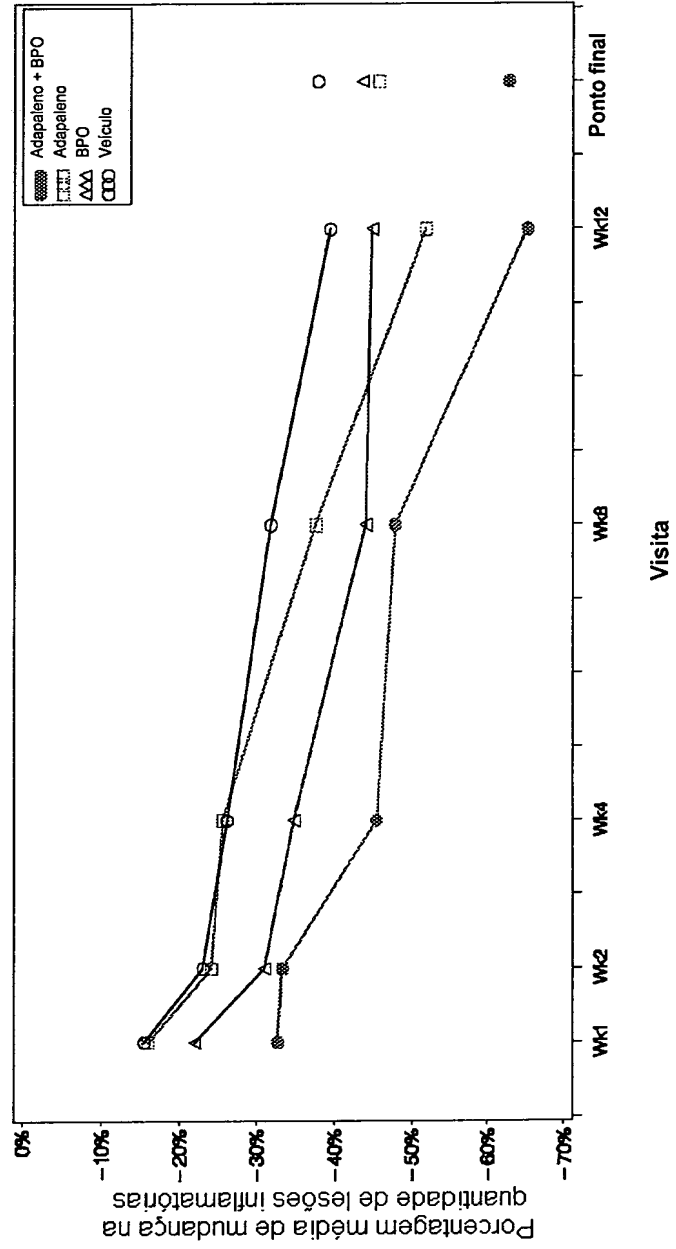


Fig.2

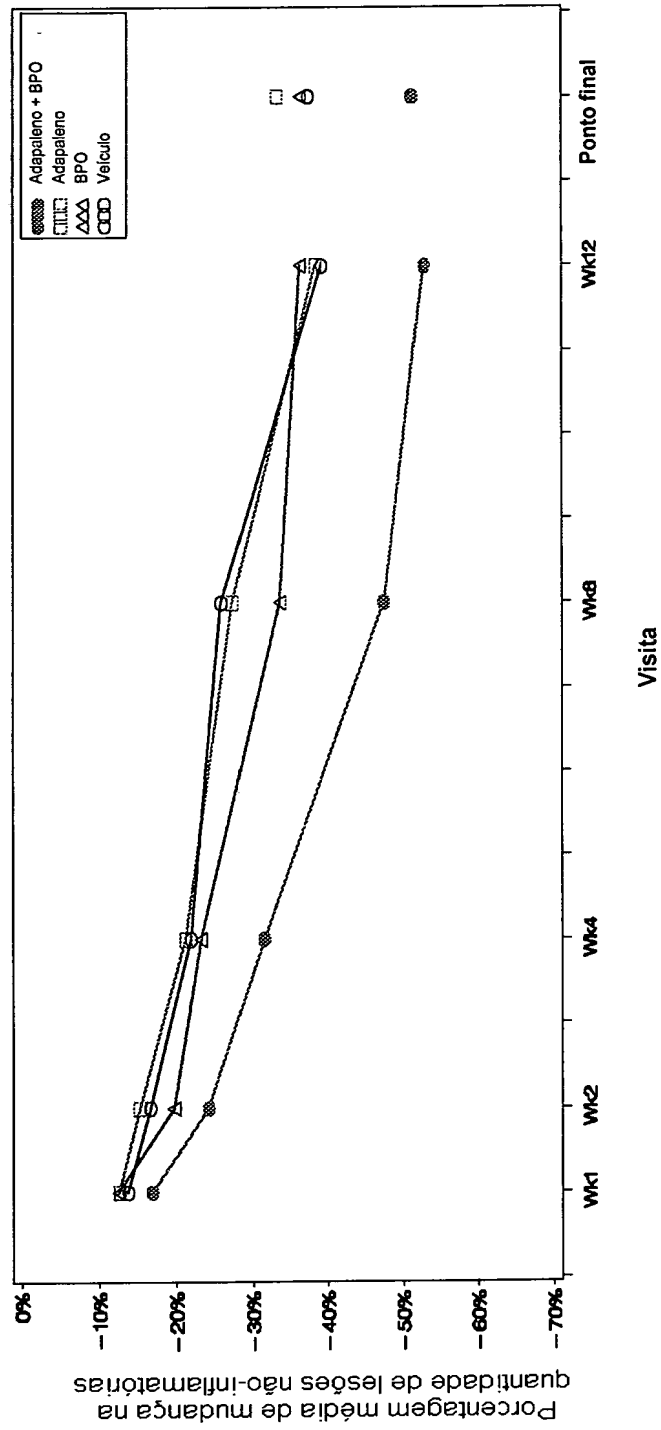


Fig.3

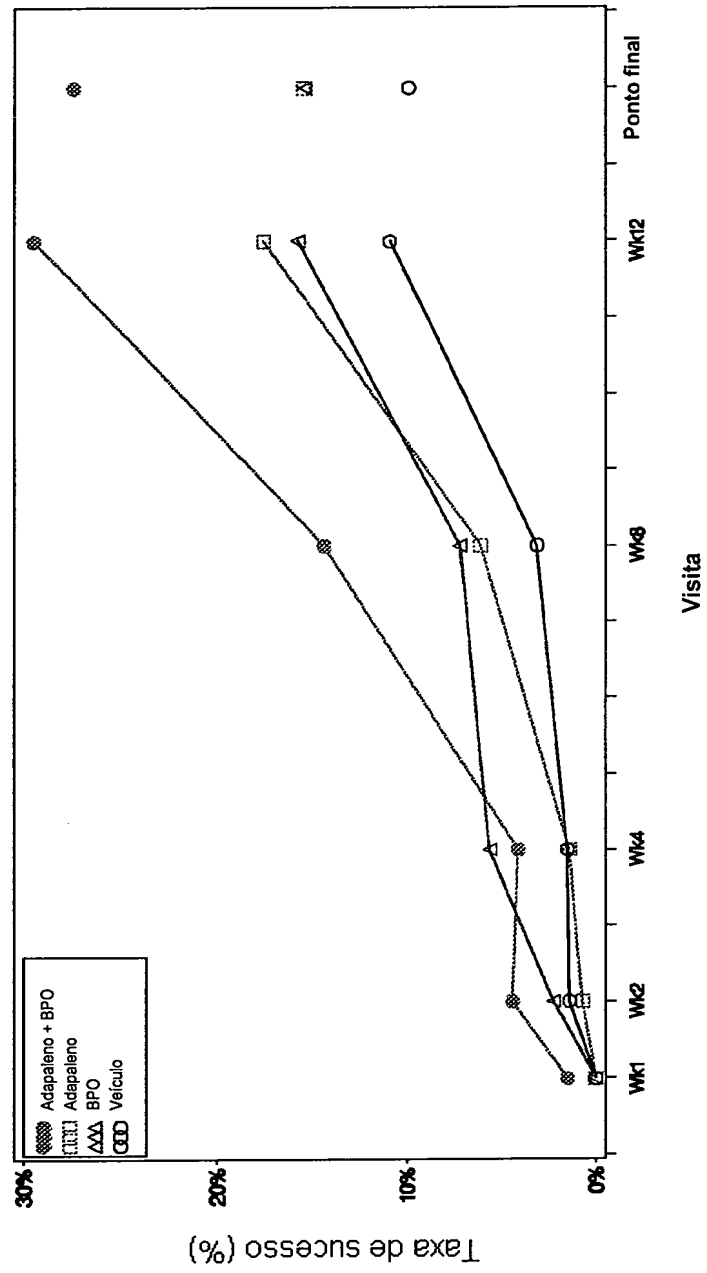
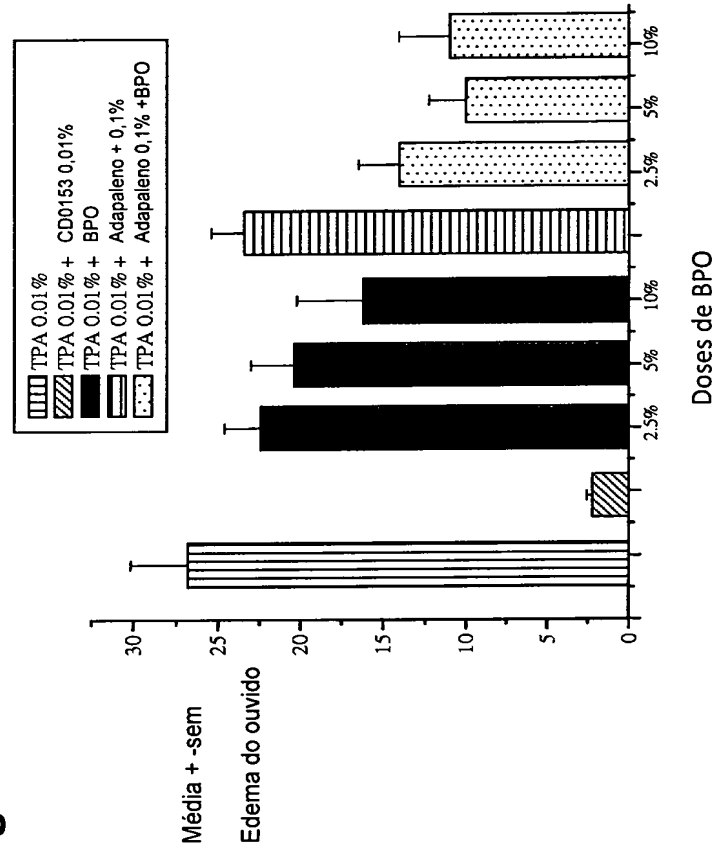


Fig.4

Fig.5

P20713182-8

RESUMO**“USOS DE ADAPALENO OU DE UM DE SEUS SAIS
FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, KIT E PRODUTO”**

A presente invenção trata do uso de adapaleno ou de um de seus
5 sais farmaceuticamente aceitáveis para a fabricação de uma composição
farmacêutica a fim de reduzir o número de lesões acnéicas, por meio de uma
aplicação tópica diária, em combinação ou associação com peróxido de
benzoíla (BPO). O tratamento recomendado pode assumir a forma de uma
composição farmacêutica que combina adapaleno e BPO ou a aplicação
10 concomitante de duas composições farmacêuticas, uma das quais compreende
o adapaleno e a outra, HPO.