



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) **Número de Publicação:** PT 626844 E

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 6)
A61K031/12 A A61K031/70 B

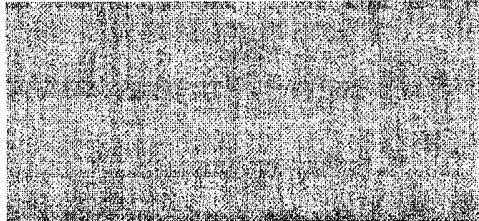
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de depósito: 1993.01.15	(73) Titular(es): STIEFEL LABORATORIES, INC. 255 ALHAMBRA CIRCLE CORAL GABLES, FL 33134	US
(30) Prioridade: 1992.02.18 US 837836		
(43) Data de publicação do pedido: 1994.12.07	(72) Inventor(es): LLOYD J. BAROODY GORDON J. DOW DEBNA A. DOW ROBERT LATHROP	US US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2000.11.02	(74) Mandatário(s): MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA RUA D. JOÃO V, 9, 2º AND.-DTO. 1250 LISBOA	PT

(54) **Epígrafe:** COMPOSIÇÕES DE CLINDAMICINA E PERÓXIDO DE BENZOILO PARA O TRATAMENTO DE ACNE

(57) **Resumo:**

COMPOSIÇÕES DE CLINDAMICINA E PERÓXIDO DE BENZOILO PARA O
TRATAMENTO DE ACNE





MEMÓRIA DESCRIPTIVA

“COMPOSIÇÕES DE CLINDAMICINA E PERÓXIDO DE BENZOILO PARA O TRATAMENTO DE ACNE”

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

● **1. Âmbito da Invenção**

A presente invenção refere-se em geral a composições e métodos para a formulação de composições para o tratamento de acne. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições que compreendem peróxido de benzoilo e clindamicina para o tratamento de acne por administração tópica.

● O acne é uma perturbação comum da pele caracterizado por pontos negros, pontos brancos, pápulas, pústulas, quistos e vários nódulos e cicatrizes grandes que, no estado inflamatório da perturbação, são contaminados com bactérias tais como a *Propionibacterium acnes*. A perturbação afecta as áreas da pele em que as glândulas sebáceas são mais activas, e pode ocorrer infecção bacteriana nos folículos sebáceos.

Foram desenvolvidos vários métodos de tratamento do acne, incluindo quer a administração sistémica quer a administração tópica de antibióticos, a administração tópica de peróxidos orgânicos, particularmente peróxido de benzoilo, e produtos semelhantes. Assume particular interesse para a presente invenção a administração tópica de composições antibióticas e outros ingredientes activos, tais como o peróxido de benzoilo.

Uma composição tópica particularmente eficaz para o tratamento de acne é a combinação de eritromicina, um antibiótico tópico, e peróxido de benzoilo, tal como descrito na Patente Norte Americana nº 4.497.794. As composições


preparadas de forma geral tal como descrito na patente '794 são vendidas sob a denominação Benzamycin® por Dermik Laboratories, Inc., Collegeville, Pennsylvania. O Benzamycin® é largamente prescrito para o tratamento de acne e é reconhecido nalguns casos como sendo mais eficaz do que o tratamento com quer a eritromicina quer o peróxido de benzoilo sozinhos.

● A utilização de produtos que combinam a eritromicina e o peróxido de benzoilo sofre, contudo, de certas desvantagens. A combinação de eritromicina e do peróxido de benzoilo é instável e requer refrigeração para armazenamento. A necessidade de refrigerar o produto não é apenas inconveniente para o paciente (por exemplo, é difícil refrigerar continuamente o produto quando se viaja), a aplicação de um medicamento frio na face é muitas vezes desagradável e reduz a predisposição do paciente. A necessidade de armazenar o produto num refrigerador pode reduzir adicionalmente a predisposição do paciente uma vez que o produto não está à “mão de semear”.

● O produto Benzamycin® sofre de problemas de formulação particular. Para preparar o produto, um farmacêutico deve dissolver pó de eritromicina em álcool a partir do armazém da farmácia. As variações em álcoois particulares que estão disponíveis podem conduzir à variação no produto composto. Além disso, é possível uma composição inadequada pelo farmacêutico devido à dissolução variável da eritromicina no álcool resultando em agregados de um medicamento parcialmente dissolvidos ou não dissolvidos. Como resultado, a dosagem eficaz do produto composto pode variar e alguns pacientes relataram que o produto se apresentava algumas vezes “arenoso” quando aplicado à pele.

Por estas razões, seria desejável proporcionar composições e métodos para a formulação de composições aperfeiçoados para o tratamento de acne. Em particular, seria desejável proporcionar produtos que combinem a actividade de um composto antibiótico com a actividade do peróxido de benzoilo, sem

nenhuma ou com poucas das desvantagens acima descritas para a combinação da eritromicina e do peróxido de benzoilo. Tais composições deverão ser eficazes no tratamento do acne, sendo de preferência pelo menos tão eficazes quanto a utilização de composições de eritromicina/peróxido de benzoilo e mais preferivelmente sendo mais eficazes do que as composições de eritromicina/peróxido de benzoilo. As composições deverão também ultrapassar os problemas de formulação e estabilidade que têm estado associados com as composições de eritromicina/peróxido de benzoilo. Ou seja, as composições aperfeiçoadas deverão ser mais fáceis de formular, deverão possuir uma consistência suave após a formulação, deverão ser adequadamente estáveis e deverão possuir um período de armazenamento suficientemente longo mesmo sem refrigeração.

2. Descrição da Técnica Anterior

A Patente Norte Americana nº 4.497.794 descreve composições que combinam a eritromicina e o peróxido de benzoilo para o tratamento do acne, tal como acima descrito. Outras patentes descrevem a combinação de eritromicina e de peróxido de benzoilo para o tratamento de acne e outros fins incluindo a Patente Norte Americana 4.411.893; a Patente Norte Americana nº 4.692.329; e a Patente Britânica nº 1.594.314. A combinação de eritromicina com outros peróxidos orgânicos para o tratamento de acne é descrita na Patente Britânica nº 2.088.717. São descritas outras formulações contendo peróxido de benzoilo para o tratamento de acne nas Patentes Norte Americanas nºs 3.535.422; 4.056.611; 4.318.907; 4.923.900; 4.387.107; e 4.228.163. Outras formulações de peróxido para o tratamento de acne são descritas na Patente Norte Americana nº 4.607.101. A utilização de clindamicina e outros antibióticos de lincomicina para o tratamento de acne é descrita na Patente Norte Americana nº 3.969.516. Os artigos Hirschmann (1988) Arch. Dermatol. 124:1691-1700 e Fulton, Jr., e

col. (1974) Arch. Dermatol. 110:83-86 descrevem a utilização tópica de antibióticos para o tratamento de acne.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona novas composições para o tratamento de acne compreendendo quer clindamicina, um antibiótico eficaz contra a *Propionibacterium acnes*, quer peróxido de benzoilo, um agente queratólico e esfolativo que possui adicionalmente uma actividade anti-bacteriana alargada. Os dois agentes são combinados num veículo fluído farmaceuticamente aceitável, usualmente um gel, que se verificou proporcionar um tratamento tópico eficaz do acne. O peróxido de benzoilo estará presente no veículo numa concentração de 1% em peso a 20% em peso e a clindamicina estará presente numa concentração de 0,2% em peso a 4% em peso. Mantendo as composições num pH inferior a 7, a tendência do peróxido de benzoilo para oxidar e degradar a clindamicina é largamente ultrapassada e o produto permanece estável durante armazenamento à temperatura ambiente por períodos alargados, tipicamente vários meses ou mais tempo. Além disso, verificou-se que as composições da presente invenção permaneciam substancialmente isentas de odor mesmo após armazenamento à temperatura ambiente durante períodos alargados. Este facto é surpreendente uma vez que as soluções de clindamicina desenvolvem frequentemente um forte odor ofensivo com o envelhecimento. A presença de tal odor é inaceitável em formulações tópicas que são para serem aplicadas a uma face do paciente.

Num aspecto particular da presente invenção, as composições tópicas são preparadas pela combinação ou mistura de uma suspensão aquosa de gel de peróxido de benzoilo com uma solução aquosa de um sal ou éster de clindamicina. Antes da combinação, os dois componentes são mantidos individualmente, cada um a um pH escolhido para aumentar a estabilidade do

componente de per si. O pH individual de cada componente é adicionalmente escolhido de modo a que, após a combinação, o pH do produto misturado final produza um pH inferior a 7 para proporcionar estabilidade à temperatura ambiente durante um período normal de utilização, tal como acima descrito. Mais especificamente, o pH da solução aquosa de clindamicina é ajustado para um pH na gama de 3,5 a 7, em que ele é estável e pode permanecer em solução durante períodos alargados. A suspensão aquosa de peróxido de benzoilo é armazenada a um pH de 3,5 a 1,0 tipicamente com um agente gelificante que possui uma viscosidade relativamente baixa no pH de armazenamento. Combinando as quantidades pré-selecionadas dos dois componentes, o pH da combinação será inferior a 7 e a combinação permanecerá estável durante vários meses após a mistura à temperatura ambiente.

A preparação das composições tópicas pela combinação de dois componentes mantidos separadamente possui um certo número de vantagens. Enquanto a composição tópica é ela própria estável durante um período de meses à temperatura ambiente, os componentes individuais serão estáveis durante períodos mais longos, tipicamente durante pelo menos dois anos ou mais. Assim, os componentes podem ser pré-embalados e terão uma validade aceitável após a distribuição. Os componentes individuais da presente invenção são facilmente formulados antes da utilização. O peróxido de benzoilo está presente como uma suspensão estável e a clindamicina está presente como uma solução estável, e a sua combinação requer uma mistura simples sem necessidade de dissolver quaisquer componentes secos. Além disso, não há necessidade de combinar quaisquer outros ingredientes tais como álcool, das soluções do armazém do farmacêutico, diminuindo assim a variabilidade do produto. Adicionalmente, escolhendo de forma adequada o agente gelificante, a viscosidade inicial da suspensão de peróxido de benzoilo (no pH de suspensão) pode ser relativamente baixa, enquanto que a viscosidade do produto final (no pH do produto) pode ser relativamente elevada para proporcionar a consistência

de gel adequada. Assim, os componentes podem ser facilmente combinados por um farmacêutico para proporcionar um gel tendo uma consistência e textura agradáveis para utilização pelo paciente.

A presente invenção proporciona adicionalmente um conjunto para a preparação da composição tópica a partir dos componentes individuais. O conjunto compreenderá um primeiro recipiente contendo a suspensão de peróxido de benzoilo e um segundo recipiente contendo a solução aquosa de sal ou éster de clindamicina. Além disso, o conjunto incluirá instruções para combinar a suspensão de peróxido de benzoilo com a solução de clindamicina para proporcionar a composição tópica. Opcionalmente, o conjunto pode incluir uma espátula de mistura disponível para conveniência do farmacêutico. A presente invenção compreende ainda adicionalmente métodos para o tratamento de acne pela aplicação da composição tópica às áreas afectadas da pele do paciente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 ilustra um conjunto de acordo com a presente invenção.

A figura 2 ilustra a perda de clindamicina numa formulação experimental de acordo com a presente invenção após a mistura dos componentes e envelhecimento acelerado durante um mês a 40°C.

DESCRIÇÃO DA REALIZAÇÃO PREFERIDA

De acordo com a presente invenção, as composições tópicas para o tratamento de acne incluem quer clindamicina quer peróxido de benzoilo presentes num veículo fluído que é formulado para aumentar a estabilidade, a eficácia e a aceitabilidade estética das composições. O constituinte de clindamicina será um sal ou éster de qualidade farmacêutica, sendo usualmente fosfato de clindamicina. O fosfato de clindamicina (éster) é preferido

relativamente ao cloridrato de clindamicina (sal) devido à sua maior compatibilidade com agentes gelificantes e à sua história mais extensa de utilização tópica. A preparação de clindamicina adequada e compostos de lincomicina equivalentes é descrita na Patente Norte Americana nº 3969516, cuja descrição é incorporada na presente invenção por meio de referência. O fosfato de clindamicina de qualidade farmacêutica está disponível a partir de fornecedores comerciais, tais como Genzyme Corporation, One Kendall Square, Cambridge, Massachusetts 02139.

O constituinte peróxido de benzoílo será de qualidade farmacêutica. Ele pode estar na forma de uma mistura de um pó finamente dividido, tendo tipicamente um tamanho médio de partícula de 35 m, ou inferior, ou na forma de um material granular hidratado que terá um tamanho de partícula reduzido em conformidade durante o processamento de acordo com a presente invenção. A preparação dos constituintes peróxido de benzoílo adequados está bem descrita na literatura médica e de patentes. Ver, por exemplo, Patentes Norte Americanas nºs 3.535.422; 4.056.611; 4.387.107 e 4.923.900. As matérias primas de peróxido de benzoílo adequadas estão disponíveis a partir de fornecedores comerciais, tais como a Norac Company, Azusa, Califórnia.

Os constituintes clindamicina e peróxido de benzoílo serão combinados num veículo fluído adequado, tipicamente um veículo aquoso, e serão de preferência adicionalmente combinados com um agente gelificante aquoso, tais como polímeros neutros, aniónicos e catiónicos, e suas misturas. Os polímeros exemplares incluem polímeros de carboxi vinilo, de preferência, carboxipolimetileno (Registo CAS nº 9007-209) que está comercialmente disponível sob a marca Carbopol® da B.F. Goodrich Chemical company, Cleveland, Ohio 44138. O agente gelificante mais preferido é o Carbopol®. Outros agentes gelificantes adequados incluem polímeros celulósicos, tais como goma arábica, goma de tragacanto, goma semente de alfarroba, goma de guar,

goma de xantano, goma de celulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmelcelulose.

Tal como abaixo descrito com mais pormenor, o agente gelificante será por hábito inicialmente combinado com uma suspensão aquosa de peróxido de benzoílo para formar um primeiro componente de um conjunto de dois componentes para a formulação da composição tópica. O agente gelificante será de forma ideal escolhido para possuir uma viscosidade reduzida no pH do primeiro componente e uma viscosidade aumentada na fase do produto final obtido quando os dois componentes são misturados.

Outros ingredientes que podem opcionalmente ser proporcionados nas composições tópicas incluem agentes humidificantes, tal como propilenoglicol; solventes tal como álcool; e conservantes anti-microbianos, tal como metilparabeno e propilparabeno. As composições tópicas incluirão também uma base orgânica ou inorgânica tal como hidróxido de potássio, que é utilizada para ajustar o pH dos componentes iniciais e do produto final, tal como a seguir descrito com mais pormenor.

O Quadro 1 indica as formulações para as composições tópicas da presente invenção e o Quadro 2 indica uma formulação preferida.

9

QUADRO 1

<u>Constituinte</u>	Percentagem em peso ¹	
	<u>Gama Alargada</u>	<u>Gama Preferida</u>
Cindamicina	0,2% a 4%	1% a 2%
Peróxido de benzoilo	1% a 20%	2,5% a 10%
Agente gelificante	0,1% a 5%	0,5% a 2%
Agente humidificador	0% a 30%	5% a 15%
Conservante Antimicrobiano	0% a 2%	0,1% a 0,5%
Solvente	0% a 50%	0% a 20%
Tampão, ácido ou base	pH4 a <pH7	pH4,5 a pH5,5

1 Com base no peso total em água purificada ou outro veículo fluido adequado.

QUADRO 2

<u>Constituinte</u>	<u>Percentagem em Peso¹</u>
Clindamicina	1,0
Peróxido de benzoilo	5,0
Polímero de carboxi vinilo	1,25
Propileno glicol	10,0
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,05
PH	5,0

1 Com base no peso total em água purificada.

O conjunto de dois componentes compreenderá uma solução aquosa de clindamicina tendo uma concentração na gama de 2% a 15% em peso, sendo de preferência na gama de 8% a 12% em peso. É importante que o pH da solução seja mantido dentro de uma gama de 3,5 a 7, de preferência dentro de uma gama

de 6 a 6,5, de forma a inibir a precipitação da clindamicina da solução, em particular quando a solução é exposta a temperaturas baixas durante o armazenamento. O pH de uma solução aquosa de fosfato de clindamicina é normalmente de cerca de 3,5, e o pH do componente clindamicina pode ser aumentado para dentro da gama desejada pela adição de um tampão ou base farmaceuticamente aceitável tal como hidróxido de potássio.

O componente peróxido de benzoilo do conjunto de dois componentes compreenderá uma suspensão aquosa (dispersão estável) de peróxido de benzoilo e uma concentração na gama de 1% a 20% em peso, de preferência na gama de 5% a 10% em peso. O componente peróxido de benzoilo irá também conter o agente gelificante, quando o agente gelificante está presente na composição tópica combinada. Escolhendo de forma adequada a natureza do agente gelificante e o pH do componente peróxido de benzoilo, o componente peróxido de benzoilo pode ser ele próprio mantido numa viscosidade relativamente baixa enquanto que a composição tópica final (que está num pH diferente) terá uma viscosidade relativamente superior. Desta forma, é facilitada a mistura dos dois componentes para formar a composição tópica (isto é, a menor viscosidade do componente peróxido de benzoilo torna mais fácil a combinação e a mistura com o componente clindamicina) enquanto que a composição tópica final pode possuir ainda a viscosidade, consistência de gel, superior desejada.

De preferência, a viscosidade do componente peróxido de benzoilo estará abaixo de cerca de 9×10^4 cp , estando usualmente na gama de 5×10^4 cp a 9×10^4 cp, mais preferivelmente na gama de $6,5 \times 10^4$ cp a $8,5 \times 10^4$ cp, enquanto que a viscosidade do produto da composição final estará na gama de 7×10^4 cp a 12×10^4 cp, estando mais preferivelmente na gama de 8×10^4 cp a 10×10^4 cp. Estas viscosidades podem ser obtidas utilizando os agentes gelificantes poliméricos, tal como acima descrito, e um componente peróxido de benzoilo

tendo um pH na gama de 3,5 a 7,0, de preferência na gama de 4,0 a 5,0. O pH pode ser ajustado pela adição de um tampão ou base farmaceuticamente aceitável, tal como hidróxido de potássio. Quando o componente peróxido de benzoilo é combinado com o componente clindamicina, o produto combinado resultante terá um pH aumentado resultando numa viscosidade aumentada dentro da gama acima indicada.

A variação de viscosidade com pH num agente gelificante Carbopol® preferido é tal como indicado no Quadro 3:

QUADRO 3

Efeito do pH na viscosidade de 0,5 % em peso
Soluções de Carbopol® 940

<u>PH</u>	<u>CP</u>
4,0	23.500
4,5	38.500
5,0	48.500
6,0	56.800
6,5	57.800
7,0	57.900

Assim, pode constatar-se que o aumento benéfico na viscosidade pode ser conseguido aumentando o pH do produto (combinado) inicial em relação ao pH inicial do componente peróxido de benzoilo contendo o agente gelificante.

Os constituintes adicionais, tais como os agentes anti-microbianos, os solventes, os agentes humidificantes, e produtos semelhantes, podem estar presentes quer no componente clindamicina, quer no componente peróxido de benzoilo, ou em ambos. Tais constituintes estarão presentes no conjunto a

concentrações que resultem nas concentrações finais desejadas na composição tópica, tal como as indicadas no Quadro 1 acima.

O componente clindamicina e o componente peróxido de benzoilo serão armazenados em recipientes separados selados, tais como garrafas, jarros, frascos, ampolas, tubos, bolsas e dispositivos semelhantes, sendo os dois recipientes usualmente embalados em conjunto na forma de um conjunto, incluindo habitualmente instruções sobre a forma de administração do produto final, e incluindo opcionalmente uma espátula de mistura. Destas forma, os conjuntos podem ser fabricados, distribuídos e armazenados em locais remotos em que sejam utilizados, tipicamente farmácias, hospitais, consultórios médicos e espaços semelhantes. Os conjuntos possuirão uma validade alargada, sendo tipicamente pelo menos um ano, sendo normalmente pelo menos dois anos, ou mais tempo desde que o componente clindamicina e o componente peróxido de benzoilo sejam formulados tal como acima descrito.

De forma conveniente, quando embalado juntamente como um conjunto 10 (Figura 1), o componente peróxido de benzoilo será armazenado como um gel de baixa viscosidade num jarro ou outro recipiente adequado para mistura. As instruções do conjunto (não ilustradas) chamarão a atenção para a combinação dos conteúdos do recipiente do componente clindamicina, tipicamente um frasco 14, para o recipiente do componente peróxido de benzoilo 12 e para misturar subsequentemente a combinação para uma consistência uniforme. Opcionalmente, o conjunto 10 pode incluir uma espátula disponível 16 para a mistura de modo que o utilizador ou farmacêutico não necessite de utilizar quaisquer materiais adequados para formular a composição tópica final.

As quantidades relativas da composição peróxido de benzoilo e da composição clindamicina em cada um dos recipientes será escolhida para proporcionar o volume final desejado à composição tópica bem como para

proporcionar as concentrações finais desejadas dos constituintes activos. De preferência, a proporção do componente de solução de clindamicina para o componente de suspensão de peróxido de benzoilo é na gama de 1 ou 2 para 9. Podem ser utilizadas proporções maiores da solução de clindamicina, por exemplo, uma proporção 1 para 1 dos componentes, embora essa proporção seja todavia menos preferida devido ao maior tempo de mistura necessário para se obter a homogeneidade da mistura. Por exemplo, o tempo de mistura para uma proporção 1 para 1 dos componentes é duas vezes mais longo ou ainda superior do que o da proporção preferida de cerca de 1 ou 2 para 9. A capacidade para manter a proporção desejada é pelo menos parcialmente o resultado de incorporação estável de concentrações relativamente elevadas de clindamicina no componente clindamicina na gama de pH preferida de 6 a 6,5.

Usualmente, o peso total da composição tópica preparada a partir do conjunto único será na gama de 5 g a 120 g, sendo habitualmente na gama de 15 g a 45 g. Quando o componente clindamicina é para ser adicionado ao componente peróxido de benzoilo, o peso do peróxido de benzoilo será tipicamente superior, sendo normalmente na gama de 2,5 g a 100 g, sendo mais habitualmente na gama de 12 g a 40g. O peso do componente clindamicina será usualmente na gama de 0,6 g a 60 g, sendo mais habitualmente na gama de 1,5 g a 7 g. Os pesos, os volumes, as concentrações de constituintes, os níveis de pH e os factores semelhantes precisos são como é óbvio interdependentes e deverão ser afinal escolhidos para proporcionar as características desejadas acima indicadas ao produto final e misturado. A determinação das formulações precisas para os constituintes individuais é conhecida na técnica.

As composições tópicas (misturadas) integralmente formuladas da presente invenção podem ser armazenadas à temperatura ambiente e permanecerão estáveis, isto é, sem perda substancial de eficácia ou perda inaceitável do conteúdo de clindamicina, durante períodos alargados,

tipicamente durante pelo menos um mês, frequentemente durante dois meses ou mais tempo, e usualmente durante três meses ou mais tempo.

As composições tópicas da presente invenção são utilizadas para tratar acne aplicando uma camada fina da composição na área afectada da pele. Usualmente, serão aplicados de 0,1 g a 1 g da composição tópica numa única aplicação, sendo as aplicações repetidas pelo menos diariamente, sendo usualmente repetidas duas vezes por dia, e sendo algumas vezes repetidas com uma frequência de três vezes por dia ou mais.

Os seguintes exemplos são oferecidos a título ilustrativo e não como limitação.

PARTE EXPERIMENTAL

Exemplos 1-4

As soluções aquosas de clindamicina (Genzyme Corp.) foram preparadas da seguinte forma:

<u>Componente</u>	<u>Percentagem em Peso</u>			
	<u>Ex. 1</u>	<u>Ex. 2</u>	<u>Ex. 3</u>	<u>Ex. 4</u>
Éster de Fosfato de Clindamicina	10,58	2,38	14,28	0
Sal Cloridrato de Clindamicina	0	0	0	7,50
Metilparabeno	0,10	0,10	0	0,10
Propilparabeno	0,02	0,02	0	0,02
Imidureia	0	0	0,3	0
Solução Aquosa a 10% dc Hidróxido de Potássio (QS)	pH 6,2	pH 4,5	pH 6,5	pH 6,9
Água Purificada (QS ad)	100,00	100,00	100,00	100,00



O metilparabeno e o propilparabeno ou imidureia foram primeiramente dissolvidos em água equivalente a cerca de 75% da quantidade formada total. Em seguida, o componente clindamicina foi adicionado e misturado. Após a clindamicina ter sido na sua maior parte dissolvida, adicionou-se gradualmente a solução de hidróxido de potássio (misturando ao mesmo tempo) até atingir o pH desejado. Por fim, adicionou-se água para perfazer a formulação total de 100%.

Exemplos 5-8

As suspensões aquosas de peróxido de benzoílo foram preparadas da seguinte forma:

Componente	Percentagem em Peso			
	Ex. 5	Ex. 6	Ex. 7	Ex. 8
Peróxido de Benzoílo hidratado USP (70%)	8,67	17,34	5,00	8,67
Imidureia	0	0	0,3	0
Metilparabeno	0,23	0,18	0	0,20
Propilparabeno	0,06	0,06	0	0,05
Propileno glicol	11,56	7,50	0	15,00
Polímero de carboxi vinilo	1,45	2,0	1,0	1,45
Solução Aquosa a 10% de Hidróxido de Potássio (QS)	pH 4,5	pH 4,3	pH 4,7	0
Trolamina, NF (QS)	0	0	0	6,5
Água Purificada (QS ad)	100,00	100,00	100,00	100,00

A imidureia, o metilparabeno, o propilparabeno e/ou o propileno glicol foram primeiramente dissolvidos numa quantidade de água equivalente a cerca de 65 porcento da quantidade formada total. Em seguida adicionou-se lentamente o polímero de carboxi vinilo enquanto a dispersão era vigorosamente misturada. Enquanto se efectuava a mistura, adicionou-se gradualmente a solução de hidróxido de potássio ou trolamina à dispersão do polímero de carboxi vinilo para se obter o pH desejado. O peróxido de benzoílo foi



pulverizado com uma parte da dispersão do polímero de carboxi vinilo e passado através de um homogeneizador ou moinho várias vezes até o tamanho médio de partícula ser inferior a 25 microns em diâmetro. Por fim, a dispersão de peróxido de benzoílo e o remanescente da água foram adicionados à suspensão até esta ficar homogénea.

Exemplo 9

Foi preparada outra suspensão aquosa de peróxido de benzoílo a partir de peróxido de benzoílo pré-micronizado da seguinte forma:

<u>Componente</u>	<u>Percentagem em Peso</u>
Peróxido de Benzoílo Hidratado, 40%, micronizado	15,17
Propileno glicol	11,5
Metilparabeno	0,20
Propilparabeno	0,05
Polímero de Carboxi Vinilo	1,45
Solução Aquosa a 10% de Hidróxido de Potássio (QS)	pH 4,5
Água Purificada (QS ad)	100,00

O metilparabeno, o propilparabeno e o propileno glicol foram dissolvidos numa quantidade de água equivalente a cerca de 60 porcento da quantidade formada total. Em seguida adicionou-se lentamente o polímero de carboxi vinilo enquanto a dispersão era vigorosamente misturada. Enquanto se efectuava a mistura, adicionou-se gradualmente a solução de hidróxido de potássio à dispersão do polímero de carboxi vinilo para se obter o pH desejado. O peróxido de benzoílo foi misturado vigorosamente com a parte restante da água. Por fim, a mistura de peróxido de benzoílo foi adicionada dispersão do polímero carboxi vinilo e misturada até esta ficar homogénea.



Exemplo 10

Preparou-se um conjunto que incluiu (a) 4 g da solução aquosa de clindamicina do Exemplo 1 num frasco de tampa roscada de vidro âmbar de 4 ml, (b) 26 g da suspensão aquosa de peróxido de benzoílo do Exemplo 5 num jarro de plástico de boca larga de 1 onça, e (c) uma espátula de mistura disponível.



Os componentes do conjunto foram misturados da seguinte forma:

1. O conteúdo total do frasco da solução de clindamicina foi adicionado ao jarro contendo a suspensão de peróxido de benzoílo; e
2. Utilizando a espátula de mistura disponível, a combinação foi misturada até o gel tornar-se homogéneo (cerca de 1 minuto).

Produziu-se um gel branco esteticamente agradável contendo cerca de 5,6% de peróxido de benzoílo e cerca de 1,2% de clindamicina (1,4% medido como fosfato).



Exemplo 11

Preparou-se um conjunto que incluiu (a) 12 g da solução aquosa de clindamicina do Exemplo 1 num frasco de tampa roscada de vidro âmbar de 15 ml, (b) 78 g da suspensão aquosa de peróxido de benzoílo do Exemplo 6 num jarro de plástico de boca larga de 4 onças, e (c) uma espátula de mistura disponível.

Os componentes do conjunto foram misturados da seguinte forma:

1. O conteúdo total do frasco da solução de clindamicina foi adicionado ao jarro contendo a suspensão de peróxido de benzoílo; e



2. Utilizando a espátula de mistura disponível, a combinação foi misturada até o gel tornar-se homogéneo (cerca de 1 minuto).

Produziu-se um gel branco esteticamente agradável contendo cerca de 10,5% de peróxido de benzoilo e cerca de 1,2% de clindamicina (1,4% medido como fosfato).

Exemplo 12

Preparou-se um conjunto que incluiu (a) 7,5 g da solução aquosa de clindamicina do Exemplo 2 num frasco de tampa rosada de vidro âmbar de 8 ml, (b) 7,5 g da suspensão aquosa de peróxido de benzoilo do Exemplo 6 num jarro de plástico de boca larga de meia onça, e (c) uma espátula de mistura disponível.

Os componentes do conjunto foram misturados da seguinte forma:

1. O conteúdo total do frasco da solução de clindamicina foi adicionado ao jarro contendo a suspensão de peróxido de benzoilo; e
2. Utilizando a espátula de mistura disponível, a combinação foi misturada até o gel tornar-se homogéneo (cerca de 1 minuto).

Produziu-se um gel branco esteticamente agradável contendo cerca de 6,07% de peróxido de benzoilo e cerca de 1,0% de clindamicina (1,18% medido como fosfato).

Exemplo 13

Preparou-se um conjunto que incluiu (a) 8 g da solução aquosa de clindamicina do Exemplo 1 num frasco de tampa rosada de vidro âmbar de 8 ml, (b) 22 g da suspensão aquosa de peróxido de benzoilo do Exemplo 7 num

jarro de plástico de boca larga de uma onça, e (c) uma espátula de mistura disponível.

Os componentes do conjunto foram misturados da seguinte forma:

1. O conteúdo total do frasco da solução de clindamicina foi adicionado ao jarro contendo a suspensão de peróxido de benzoilo; e
2. Utilizando a espátula de mistura disponível, a combinação foi misturada até o gel tornar-se homogéneo (cerca de 1 minuto).

Produziu-se um gel branco esteticamente agradável contendo cerca de 2,56% de peróxido de benzoilo e cerca de 2,3% de clindamicina (2,8% medido como fosfato).

Exemplo 14

As soluções aquosas de fosfato de clindamicina foram testadas em termos de estabilidade química e física com variações de pH. O Quadro 4 sumariza a potência da clindamicina no tempo em vários pH quando armazenada a 40°C. O Quadro 5 sumariza a estabilidade física no tempo em vários pH quando armazenada à temperatura ambiente.

Quadro 4

Amostra nº	PH	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses
1	4,95	9,75	9,91	--	9,19
2	5,93	11,29	11,40	11,12	--
3	6,01	8,54	--	--	7,83
4	6,29	8,81	--	--	7,88

Quadro 5

Amostra nº	PH	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses
1	4,95	Sol. Transp.	Ppt. forte	Ppt. forte	Ppt. forte
2	5,69	Sol. Transp.	Ppt.	Ppt.	Ppt.
3	5,93	Sol. Transp.	Transp.	Transp.	Transp.
4	6,01	Sol. Transp.	Transp.	Transp.	Transp.
5	6,20	Sol. Transp.	Transp.	Transp.	Transp.
6	6,29	Sol. Transp.	Transp.	Transp.	Transp.

Exemplo 15

A estabilidade da suspensão de peróxido de benzoílo foi estudada em termos de estabilidade química e física em várias condições de pH a 40°C. O Quadro 6 mostra a estabilidade física bem como os resultados do ensaio para o peróxido de benzoílo.

Quadro 6

	pH	Teste	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses
6,23	Ensaio de Peróxido de benzoílo (%)		6,36	--	6,42	6,06
	Estabilidade Física	Gel branco homogéneo	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração
5,80	Ensaio de Peróxido de benzoílo (%)		8,19	8,19	8,39	8,16
	Estabilidade Física	Gel branco homogéneo	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração
4,31	Ensaio de Peróxido de benzoílo (%)		6,04	6,22	6,02	5,89
	Estabilidade Física	Gel branco	Sem	Sem	Sem	Sem

	homogéneo	alteração	alteração	alteração
4,22 Ensaio de Peróxido de benzoílo (%)	5,91	5,96	--	--
Estabilidade Física	Gel branco homogéneo	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração

Exemplo 16

A estabilidade química das composições contendo quer a clindamicina quer o peróxido de benzoílo, à medida que os componentes do conjunto são misturados por um farmacêutico no momento do fornecimento, foi estudada num protocolo de envelhecimento acelerado. O efeito do pH na estabilidade da clindamicina na presença de peróxido de benzoílo é mostrado no Quadro 7 e na Figura 2.

Quadro 7
Perdas após 1 mês

Amostra	pH	com envelhecimento a 40°C
1	6,96	43,3
2	6,55	35,3
3	5,99	25,5
4	5,71	30,0%
5	5,66	33,3%
6	5,57	27,9%
7	5,54	24,0%
8	5,49	24,7%
9	5,32	21,6%
10	5,08	22,3%
11	4,97	20,7%
12	4,85	20,5%
13	4,47	14,9
14	4,25	17,3
15	4,03	15,9

Exemplo 17

Verificou-se que quer a clindamicina quer o peróxido de benzoilo no gel misturado do Exemplo 10 possuem uma validade de vários meses à temperatura ambiente, tal como ilustrado no Quadro 8.

Quadro 8

	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses
Clindamicina	1,20%	--	1,08%	1,01%
Peróxido de benzoilo	5,87%	--	5,83%	5,97%
Aparência física	Cheiro agradável, gel branco homogéneo	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração

Exemplo 18

Cinco pacientes com acne moderado foram tratados com o gel tópico do Exemplo 10 durante seis semanas. Cada paciente aplicou o gel na sua face duas vezes por dia. Os resultados foram avaliados por um dermatologista nas semanas 2, 4 e 6, seguindo uma avaliação pré-tratamento de base.

Em cada paciente, houve uma acentuada redução no número de lesões de acne durante a terapia tal como indicado no Quadro 9.



Quadro 9

Idade (anos)	20	16	17	18	22
Sexo	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino
Número de lesões inflamatórias antes do tratamento	29	14	14	12	14
Após tratamento	6	8	7	7	0
Número de lesões não inflamatórias antes do tratamento	26	126	28	41	8
Após tratamento	12	102	14	36	3
Avaliação do Dermatologista	E	G	VG	G	E

E = Excelente

VG = Muito Bom

G = Bom

O dermatologista concluiu que o gel tópico era altamente eficaz na redução do número de lesões de acne inflamatórias e não-inflamatórias. O dermatologista concluiu adicionalmente que a elegância cosmética do gel tópico da presente invenção (comparado com as preparações de acne previamente utilizadas pelos pacientes) contribuiu igualmente para o nível elevado aparente do cumprimento do paciente no seguimento do regime de protocolo bi-diário, contribuindo assim para a elevada eficácia observada. Cada um dos cinco pacientes avaliou a elegância cosmética do gel tópico da presente invenção

como sendo “excelente” ou “boa”, e todos eles avaliaram a sua elegância cosmética “melhor” do que a sua terapia tópica de acne prévia ou habitual.

Exemplo 19

O material do Exemplo 10 foi comparado com o Benzamycin® comercialmente disponível (o produto comercial correspondente à Patente Norte Americana nº 4.497.794), tendo cada produto sido misturado de acordo com as directrizes. Foram avaliadas a aparência farmacêutica e as propriedades físicas. Verificou-se que a composição da presente invenção era superior ao Benzamycin® na elegância farmacêutica, tal como abaixo mostrado no Quadro 10.

Quadro 10

Qualidade	Gel tópico do Exemplo 10	Benzamycin® Lote # 89449
Aparência	Gel branco suave, brilhante	Gel branco opaco, borracha
Homogeneidade	Uniforme	Granulado/sinerese


Exemplo 20

Foi realizada uma experiência para determinar o tempo necessário pelo farmacêutico fornecedor para compor (misturar) o conjunto do Exemplo 10. Para comparação, foi utilizada a mesma composição individual de Benzamycin® de acordo com as instruções do fabricante. A invenção do presente pedido proporcionou uma poupança de tempo significativa para o farmacêutico. Os resultados são indicados no Quadro 11.

Quadro 11

Conjunto do Exemplo	Benzamycin®
10	Lote # 89449
Tempo para preparar o componente líquido	0 segundos
Tempo para misturar integralmente os componentes (ponto final visual)	32 segundos
Tempo total para a mistura do farmacêutico	32 segundos
	1 minuto, 15 segundos
	1 minuto, 20 segundos
	2 minutos, 35 segundos

Exemplo 21

Trinta seres humanos voluntários participaram numa comparação efectuada por pares simétrica bilateral simultânea “single-blind” do gel tópico do Exemplo 10 e do Blenzamycin®. O gel do Exemplo 10 foi aplicado num dos lados da face de uma forma convencional. O Benzamycin® foi aplicado no outro lado da face da mesma forma. Foi dado um questionário aos pacientes para avaliar os resultados. O gel tópico da presente invenção foi bastante preferido



em cada uma das propriedades indicadas no Quadro 12, e por isso representa um aperfeiçoamento distinto em relação ao Benzamycin®. Os comentários efectuados pelos voluntários demonstram adicionalmente as vantagens e aperfeiçoamentos. Ver o Quadro 13.

Quadro 12
Composição preferida (Nº de resíduos)

<u>Propriedade Cosmética</u>	<u>Gel Tópico do Exemplo 10</u>	<u>Benzamycin Lote # 89449</u>	<u>Sem Preferência</u>
Capacidade de espalhar	13	0	0
Sensação/textura durante a aplicação	13	0	0
Propriedades de esfrega	13	0	0
Odor	8	4	1
Sensibilidade da pele após a aplicação	10	1	2
Preferência global	13	0	0

Quadro 13

Descrição da avaliação das propriedades cosméticas:

Comentários típicos dos voluntários

Benzamycin®

Lote # 89449

Frio, arenoso, difícil de espalhar, viscoso, tendência para amontoar, deixa resíduos e seca lentamente

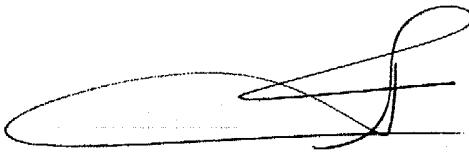
Exemplo 10

Esteticamente agradável de utilizar, espalha-se facilmente, esfrega-se rapidamente, seca rapidamente e é totalmente absorvido pela pele.

Lisboa, 2 de Janeiro de 2001.

Pela Requerente

Mº O Agente Oficial



Gonçalo da Cunha Ferreira

Adjunto do Agente Oficial da
Propriedade Industrial

R. D. João V, 9-2.º dt.º - 1250 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Conjunto para a preparação de uma composição terapêutica tópica de gel que é estável à temperatura ambiente, caracterizada por compreender o referido conjunto:

um primeiro recipiente contendo uma suspensão de peróxido de benzoilo num agente gelificante a um pH na gama de 3,5 a 7,0;

um segundo recipiente contendo uma solução aquosa de uma qualidade farmacêutica de um éster de clindamicina, ou de um sal de clindamicina, a um pH na gama de 3,5 a 7,0; e

instruções para combinar a suspensão de peróxido de benzoilo com a solução de clindamicina para se obter uma composição na forma de um gel tendo um pH na gama de 4,0 a menos de 7,0 e compreendendo:

o agente gelificante numa concentração de 0,1% em peso a 5% em peso;

peróxido de benzoilo numa concentração de 1% em peso a 20% em peso;

e

a clindamicina numa concentração de 0,2% em peso a 4% em peso.

2. Conjunto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente gelificante ser um polímero carboxilado, de preferência um polímero de carboxi vinilo.

3. Conjunto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por o pH da suspensão de peróxido de benzoilo se encontrar na gama de 4,0 a 5,0.

4. Conjunto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por o pH da solução de clindamicina se encontrar na gama de 6,0 a 6,5.

5. Conjunto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por a quantidade de suspensão de peróxido de benzoílo no primeiro recipiente e a quantidade de solução de clindamicina no segundo recipiente serem escolhidas para proporcionarem um pH da composição na gama de 4,5 a 5,5.
6. Conjunto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a suspensão de peróxido de benzoílo ter um pH na gama de 4,0 a 5,0 e a solução de clindamicina ter um pH na gama de 6,0 a 6,5, e em que as instruções são para combinar a suspensão de peróxido de benzoílo com a solução de clindamicina numa proporção em peso escolhida para proporcionar uma composição de gel estável contendo um pH na gama de 4,5 a 5,5.
7. Conjunto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a proporção em volume da solução de clindamicina em relação à suspensão de peróxido de benzoílo se encontrar na gama de 1 ou 2 a 9.
8. Conjunto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por a quantidade de suspensão de peróxido de benzoílo ser de 2,5 g a 100 g e a quantidade de solução de clindamicina ser de 0,5 g a 60 g e a clindamicina ser fosfato de clindamicina.
9. Conjunto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por a composição terapêutica tópica de gel ser estável à temperatura ambiente durante pelo menos um, dois ou três meses.
10. Conjunto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por ter um prazo de validade de pelo menos um ano.
11. Conjunto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por ter um prazo de validade de pelo menos dois anos.

12. Método para a preparação de uma composição terapêutica tópica de gel caracterizado por ser estável à temperatura ambiente, compreendendo o referido método a combinação de (a) uma suspensão aquosa de peróxido de benzoilo compreendendo um agente gelificante e inicialmente a um pH na gama de 3,5 a 7,0 com (b) uma solução aquosa de uma qualidade farmacêutica de um éster de clindamicina ou de um sal de clindamicina, inicialmente a um pH na gama de 3,5 a 7,0, sendo as quantidades dos dois componentes (a) e (b) escolhidas de modo a que a composição compreenda:

- o agente gelificante numa concentração de 0,1% em peso a 5% em peso;
- o peróxido de benzoilo numa concentração de 1% em peso a 20% em peso; e
- a clindamicina numa concentração de 0,2% em peso a 4% em peso; e
- para proporcionar a composição com um pH na gama de 4,0 a menos de 7,0.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por a suspensão de peróxido de benzoilo conter um tampão ou base numa quantidade suficiente para ajustar o pH na gama de 4,0 a 5,0.

● 14. Método de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado por o agente gelificante ser um polímero carboxilado, de preferência um polímero de carboxi vinilo.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, caracterizado por a quantidade da suspensão de peróxido de benzoilo ser de 2,5 g a 100 g e a quantidade da solução de clindamicina ser de 0,5 g a 60 g.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, caracterizado por a proporção em volume da solução de clindamicina em relação à suspensão de peróxido de benzoilo se encontrar na gama de 1 ou 2 a 9.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 16, caracterizado por a composição terapêutica tópica de gel ser estável à temperatura ambiente durante pelo menos um, dois ou três meses.

18. Utilização de peróxido de benzoílo e de uma qualidade farmacêutica de um éster de clindamicina ou um sal de clindamicina para o fabrico de um medicamento na forma de um conjunto caracterizada por incluir: (a) uma suspensão aquosa de peróxido de benzoílo compreendendo um agente gelificante, a um pH na gama de 3,5 a 7,0; e (b) uma solução aquosa de uma qualidade farmacêutica de um éster de clindamicina ou de um sal de clindamicina, a um pH na gama de 3,5 a 7,0; sendo o referido conjunto adequado para utilização na preparação de uma composição terapêutica tópica de gel para o tratamento de acne, tendo um pH na gama de 4,0 a menos de 7,0, sendo estável à temperatura ambiente e compreendendo:

peróxido de benzoílo numa concentração de 1% em peso a 20% em peso; o agente gelificante numa concentração de 0,1% em peso a 5% em peso; e a clindamicina numa concentração de 0,2% em peso a 4% em peso.

19. Utilização de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por a suspensão de peróxido de benzoílo conter um tampão ou base numa quantidade suficiente para ajustar o pH na gama de 4,0 a 5,0.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizada por o agente gelificante ser um polímero carboxilado, de preferência um polímero de carboxi vinilo.

21. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizada por a quantidade da suspensão de peróxido de benzoílo no referido conjunto ser de 2,5 g a 100 g e a quantidade da solução de clindamicina no referido conjunto ser de 0,5 g a 60 g.

-
22. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 21, caracterizada por a composição terapêutica tópica de gel ser estável à temperatura ambiente durante um, dois ou três meses.
23. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 22, caracterizada por o conjunto possuir um prazo de validade de pelo menos um ano.
- 24. Utilização de acordo a reivindicação 23, caracterizada por o conjunto possuir um prazo de validade de pelo menos dois anos.
25. Conjunto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-17, ou utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 18-24, caracterizado por a clindamicina se encontrar na forma de um fosfato de clindamicina.
- 26. Composição terapêutica tópica de gel, caracterizada por compreender um veículo fluído farmaceuticamente aceitável incluindo:
um agente gelificante numa concentração de 0,1% em peso a 5% em peso;
peróxido de benzoilo numa concentração de 1% em peso a 20% em peso;
e
uma qualidade farmacêutica de um éster de clindamicina ou de um sal de clindamicina numa concentração de 0,2% em peso a 4% em peso;
possui um pH na gama de 4,0 a menos de 7,0 e é estável à temperatura ambiente.
27. Composição terapêutica tópica de gel de acordo com a reivindicação 26 caracterizada por:
o agente gelificante se encontrar numa concentração de 0,5% em peso a 2% em peso;
o peróxido de benzoilo se encontrar numa concentração de 2,5% em peso a 10% em peso;

○

a qualidade farmacêutica de um éster de clindamicina ou de um sal de clindamicina se encontrar numa concentração de 1% em peso a 2% em peso; e a composição possuir um pH na gama de 4,5 a 5,5.

28. Composição terapêutica tópica de gel de acordo com a reivindicação 26 ou a reivindicação 27, caracterizada por o éster de clindamicina ser o fosfato de clindamicina e o sal de clindamicina ser o cloridrato de clindamicina.

● 29. Composição terapêutica tópica de gel de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizada por o agente gelificante ser um polímero carboxilado, de preferência um polímero de carboxi vinilo.

30. Composição terapêutica tópica de gel de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 29, caracterizada por o veículo ser aquoso.

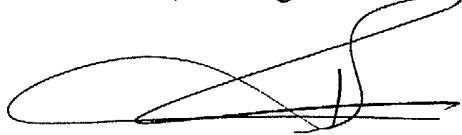
31. Composição terapêutica tópica de gel de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 30, caracterizada por a referida composição ser estável à temperatura ambiente durante pelo menos um, dois ou três meses.

● 32. Composição terapêutica tópica de gel de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 31, caracterizada por a clindamicina se encontrar na forma de fosfato de clindamicina.

33. Utilização de peróxido de benzoilo ou de uma qualidade farmacêutica de um éster de clindamicina ou de um sal de clindamicina para o fabrico de uma composição terapêutica tópica de gel para o tratamento de acne, caracterizada por a referida composição ser de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 32.

Lisboa, 2 de Janeiro de 2001.

Pela Requerente
A^M O Agente Oficial



Gonçalo da Cunha Ferreira
Adjunto do Agente Oficial da
Propriedade Industrial
R. D. João V, 9-2.º dt.^o - 1250 LISBOA

9

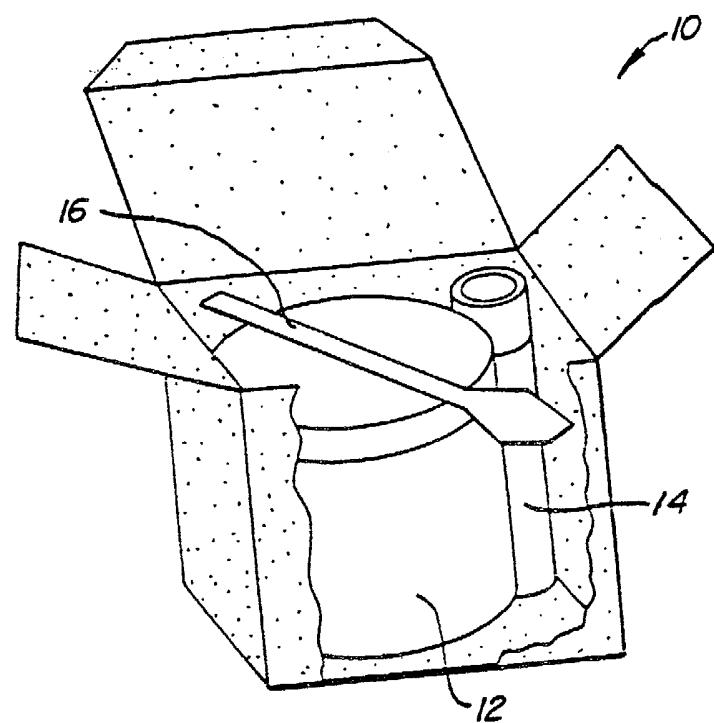


FIG. 1

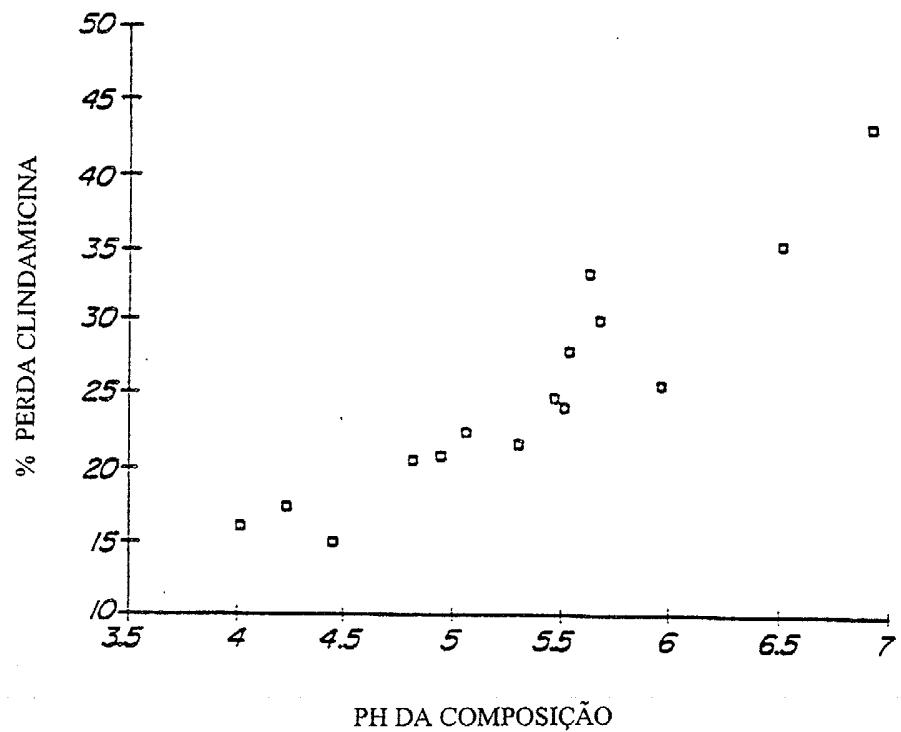


FIG. 2