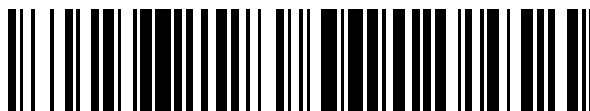


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 931**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01) A61K 31/7056	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 8/02	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/04	(2006.01)	
A61K 8/34	(2006.01)	
A61K 8/38	(2006.01)	
A61K 8/55	(2006.01)	
A61K 31/075	(2006.01)	
A61K 31/235	(2006.01)	
A61K 31/327	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2009 PCT/US2009/003367**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09148584**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2009 E 09758748 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 2299810**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas tópicas que contienen una baja concentración de peróxido de benzoílo en suspensión en agua y un solvente orgánico miscible en agua**

30 Prioridad:

05.06.2008 US 131014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2020

73 Titular/es:

**BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED (100.0%)
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, IE**

72 Inventor/es:

**DOW, GORDON, J. y
CHANG, YUNIK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 773 931 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas tópicas que contienen una baja concentración de peróxido de benzoílo en suspensión en agua y un solvente orgánico miscible en agua

Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de las formulaciones farmacéuticas aplicadas tópicamente para el tratamiento de afecciones dermatológicas. En particular, la invención se refiere a las formulaciones que contienen peróxido de benzoílo y a un compuesto contra el acné que es un antibiótico de la familia de la lincomicina.

Antecedentes de la invención

El peróxido de benzoílo se usa comúnmente en formulaciones farmacéuticas tópicas para tratar afecciones dermatológicas como el acné vulgar, comúnmente conocido como acné. Los antibióticos aplicados tópicamente también se han usado en formulaciones tópicas para tratar afecciones dermatológicas, tales como el acné. Los ejemplos de antibióticos que se han usado tópicamente para tratar el acné incluyen a antibióticos macrólidos como la eritromicina y a los antibióticos de tipo lincomicina, como la clindamicina y la lincomicina.

Se han utilizado productos combinados que contienen peróxido de benzoílo y un antibiótico y proporcionan una mayor eficacia contra el acné en comparación con las formulaciones que solo contienen peróxido de benzoílo o un antibiótico. Klein, patente de los Estados Unidos núm. 4,497,794, divulga una formulación combinada que contiene peróxido de benzoílo y eritromicina para el tratamiento del acné. Las composiciones preparadas, generalmente como se describe por Klein patente 4,497,794, se comercializan con el nombre comercial de Benzamycin® (Dermik Laboratories, Berwyn, PA). Las combinaciones de peróxido de benzoílo y antibióticos de la familia de la lincomicina, como la clindamicina, fueron divulgadas por Klein, patente de Estados Unidos núm. 5,767,098, Baroody, patente de Estados Unidos núm. 5,733,886 y Stiefel, patente de Estados Unidos núm. 5,466,446. Las composiciones preparadas generalmente como se describe por Klein, patente 5,767,098, se comercializan bajo el nombre comercial de Benzacilin® (Dermik Laboratories) y como se describe en Stiefel, se comercializan bajo el nombre comercial de Duac® (Stiefel Laboratories, Inc., Coral Gables, FL).

Uno de los problemas asociados con la terapia tópica de composiciones que contienen peróxido de benzoílo, ya sea solo o en combinación con un antibiótico, es la irritación localizada en el sitio de aplicación. Se ha demostrado que el peróxido de benzoílo tiene un potencial de irritación dependiente de la concentración. Véase Mills y otros, International Journal of Dermatology, 25 (10): 664-667 (1986) y Lassus, Current Medical Research and Opinion, 7 (6): 370-373 (1981). Cada uno de los productos anteriores contiene peróxido de benzoílo a una concentración de 5 % p/p, concentración que está asociada con la irritación.

El peróxido de benzoílo es prácticamente insoluble en agua. Se ha determinado que la irritación debida a la aplicación de composiciones que contienen peróxido de benzoílo, es provocada por la porción del peróxido de benzoílo que está en suspensión, mientras que el peróxido de benzoílo disuelto, provoca poca o ninguna irritación en la piel. Véase, Schwarz, patente de los Estados Unidos núm. 7,153,888; y De Villez, patente de los Estados Unidos núm. 4,923,900. Schwarz divulga una composición que contiene peróxido de benzoílo, en la que todo el peróxido de benzoílo de la composición está en solución en un solvente orgánico. Debido a que la disolución del peróxido de benzoílo acelera la degradación del peróxido de benzoílo, Schwarz divulga que se incluye un antioxidante en la composición, para mejorar la estabilidad de la solución.

Una desventaja de Schwarz es que se requiere una alta concentración de solvente orgánico para disolver el peróxido de benzoílo. Las altas concentraciones de solventes orgánicos tienden a ser irritantes para la piel, principalmente debido al efecto de secado, debido a la solubilización de los lípidos de la piel. En las Tablas de la 1 a la 3, Schwarz divulga múltiples ejemplos de composiciones que contienen diversos solventes orgánicos y peróxido de benzoílo. En cada uno de los ejemplos, la concentración del solvente orgánico es más de 10 veces, y generalmente más de 15 veces que la del peróxido de benzoílo en la composición.

De Villez divulga una composición que contiene peróxido de benzoílo, agua y un solvente orgánico miscible en agua, que es menos volátil que el agua y en la que el peróxido de benzoílo es soluble. Antes de la aplicación sobre la piel, el peróxido de benzoílo está en suspensión en la composición. Sin embargo, cuando se aplica en la piel, el agua de la composición se evapora relativamente rápido en comparación con el solvente orgánico. El peróxido de benzoílo de la composición se disuelve entonces *in situ* en el solvente orgánico, dando como resultado una solución de peróxido de benzoílo después de que toda el agua se haya evaporado.

Para que la composición de De Villez se transforme de una suspensión a una solución, la composición debe permanecer en la superficie de la piel durante el tiempo suficiente para que el agua de la composición se evapore. Durante este tiempo, el peróxido de benzoílo está en suspensión en la composición y las partículas en suspensión son capaces de interactuar con la piel para causar irritación. Además, De Villez, como Schwarz, requiere una

concentración relativamente alta de un solvente orgánico, lo que puede contribuir al potencial de irritación de tales composiciones.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto, que se obtiene una eficacia clínica contra el acné sustancialmente similar, mediante el uso de una formulación tópica acuosa que contiene menos de 5,0 % de peróxido de benzoílo, que se obtiene al proporcionar una formulación tópica acuosa que contiene una suspensión de una baja concentración de peróxido de benzoílo en una solución saturada de agua y un solvente orgánico miscible en agua. Todos los % de concentraciones en esta especificación se refieren a % p/p. La formulación de la invención reduce la irritación de la piel debido a la aplicación de la formulación en comparación con la aplicación de una formulación similar de peróxido de benzoílo al 5,0 %, sin comprometer la eficacia clínica.

La invención es una formulación farmacéutica para aplicación tópica que contiene agua, un solvente orgánico miscible en agua, en la que la proporción de concentraciones del agua y el solvente orgánico es alta, y el peróxido de benzoílo, en la que la concentración de peróxido de benzoílo en la formulación es baja, según lo descrito por las reivindicaciones.

Como se usa en la presente memoria, el término "baja concentración", cuando se refiere a la concentración de peróxido de benzoílo en una formulación, significa menos del 5,0 % y al menos % p/p.

Preferentemente, la formulación farmacéutica es una formulación de gel acuoso. Preferentemente, la formulación farmacéutica está libre de tensioactivos.

El peróxido de benzoílo está distribuido en la formulación como una suspensión uniforme. Preferentemente, el peróxido de benzoílo suspendido, tiene un tamaño medio de partícula de menos de 100 micrómetros, con mayor preferencia entre 1 y 50 micrómetros, y con la máxima preferencia entre 2,5 y 30 micrómetros. Necesariamente, una porción del peróxido de benzoílo también se disolverá en el solvente orgánico y una pequeña porción del peróxido de benzoílo se disolverá en el agua. Por consiguiente, la formulación es una solución saturada de peróxido de benzoílo con una concentración disuelta de peróxido de benzoílo que es mayor que cuando se disuelve en agua sin el solvente orgánico.

La formulación de la invención contiene al menos un compuesto químico adicional que es eficaz en el tratamiento del acné. El compuesto contra el acné puede suspenderse o disolverse en la formulación. Preferentemente, el compuesto contra el acné es soluble en agua y por lo tanto, se disuelve en la formulación. Uno de esos compuestos contra el acné es un antibiótico. Los antibióticos incluyen los de la familia de antibióticos macrólidos, como la eritromicina, la azitromicina, la claritromicina, la tilmicosina y la tilosina, y los de la familia de antibióticos de la lincomicina, como la clindamicina y la lincomicina. La formulación de la invención comprende un antibiótico de la familia de la lincomicina. Un antibiótico particularmente preferido para usarse en combinación con el peróxido de benzoílo en la formulación de la invención es la clindamicina, tal como el clorhidrato de clindamicina o el fosfato de clindamicina. Los ingredientes adicionales, tópicos activos contra el acné, que pueden estar contenidos en la formulación de la invención incluyen el ácido salicílico, el ácido azelaico, la niacinamida, la urea y los retinoides tales como tretinoína, adapaleno y tazaroteno.

El compuesto adicional contra el acné en la formulación de la invención, está presente preferentemente en una concentración en la que existe un efecto contra el acné, demostrable en ausencia de peróxido de benzoílo. Por ejemplo, si la clindamicina está presente en la formulación de la invención, se prefiere que la concentración de clindamicina sea al menos de 0,5 % con una concentración preferida de 1 %. Se pueden utilizar concentraciones más altas de clindamicina, como de 2,5 % o de 5,0 % o más en la formulación.

El solvente orgánico de la formulación de la invención tiene las siguientes características:

- (1) es miscible en agua,
- (2) no reacciona químicamente con el peróxido de benzoílo a temperaturas entre 0 °C y 40 °C,
- (3) es un líquido a temperaturas entre 0 °C y 40 °C,
- (4) es capaz de disolver el peróxido de benzoílo a una concentración de al menos 0,1 %, a temperatura ambiente,
- (5) es capaz de dispersar el peróxido de benzoílo en un gel acuoso en ausencia de un tensioactivo.

El solvente orgánico para la formulación de la invención es un poliol, también conocido como alcohol polihídrico. Ejemplos representativos de polioles incluyen a los glicoles y a los alcoholes de azúcar. Los polioles incluyen a los glicoles de poliéter, tales como el etoxidiglicol y propilenglicol. El solvente orgánico miscible en agua usado es el propilenglicol. Los inventores han determinado por análisis de HPLC que el peróxido de benzoílo es soluble en 100 % de propilenglicol a temperatura ambiente y a un nivel entre 0,2 % y 0,3 % p/p.

La concentración del solvente orgánico propilenglicol en la formulación, debe ser lo suficientemente alta como para proporcionar una suspensión estable de peróxido de benzoílo en un fluido acuoso sin la presencia de un tensioactivo. La concentración de propilenglicol debe ser menor que la que disolverá todo el peróxido de benzoílo en la formulación después de la eliminación de toda el agua de la formulación. La concentración de propilenglicol debe ser entre una y cuatro veces la concentración de peróxido de benzoílo en la formulación.

Además, la proporción de concentraciones de agua y propilenglicol en la formulación debe ser alta, para mantener el peróxido de benzoílo en o cerca de la solubilidad saturada en la formulación residual, que permanece en la piel después de la aplicación de la formulación con la posterior evaporación del agua de la formulación, maximizando así, la actividad termodinámica del peróxido de benzoílo en la formulación residual en la piel. En la formulación de la invención, las concentraciones relativas de agua y propilenglicol deben ser al menos 12:1, y con la máxima preferencia al menos 20:1, tal como hasta 98:1.

La concentración de peróxido de benzoílo en la formulación es una cantidad inferior al 5,0 % p/p y al menos 1,0 % p/p, eficaz para tratar los signos y/o los síntomas del acné. A las concentraciones de peróxido de benzoílo en la formulación de la invención, la irritación de la piel se reduce en comparación con las formulaciones que contienen el 5,0 % de peróxido de benzoílo. Por lo tanto, las concentraciones de peróxido de benzoílo entre el 1,0 % y el 4,5 % son adecuadas para la invención. Un rango preferido de concentraciones de peróxido de benzoílo está entre el 2,0 % y el 3,5 %. La concentración más preferida de peróxido de benzoílo es aproximadamente el 2,5 %, es decir, entre el 2,3 % y el 2,7 %.

La formulación puede ser uno de los muchos tipos de formulación tópica que contiene agua como ingrediente principal, incluyendo las soluciones, los geles, las cremas, los aerosoles y las espumas. Se prefiere, aunque no se requiere, que la formulación esté en forma de un gel acuoso. Por consiguiente, la formulación de la invención puede contener un agente gelificante o espesante. Cualquier agente gelificante, que sea dispersable en agua, es adecuado para su uso en tejido epitelial tal como la piel, y forme un gel acuoso de consistencia sustancialmente uniforme, es adecuado para su uso en la composición de la invención. Un agente gelificante preferido es la hidroxipropilcelulosa, como la que se vende con el nombre comercial de KLUCEL® (Hercules Incorporated, Wilmington, DE, Estados Unidos). Otro agente gelificante preferido es la hidroxietilcelulosa, como la que se vende con el nombre comercial de NATROSOL® (Hercules Incorporated). Otros agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de carboxivinilo, también conocidos como carbómeros, como los que se venden con el nombre comercial de CARBOPOL® 934, 940, 941, 980 y 981 (BF Goodrich Co., Akron, OH, Estados Unidos), ETD 2020™ y ULTREZ® (Noveon, Inc., Cleveland, OH, Estados Unidos). Agentes gelificantes adecuados adicionales son el alcohol polivinílico, los óxidos de polietileno, los alginatos de propilenglicol, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y las gomas poliméricas naturales tales como el xantano y el carragenano. La concentración de agente gelificante en la composición puede variar dependiendo de varios factores, que incluyen el grado deseado de estabilización de la suspensión de BPO y la viscosidad deseada de la composición del gel.

Si se desea, la formulación de la invención puede incluir además, excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, típicamente usados en formulaciones y conocidos por los expertos en la técnica. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, humectantes, emolientes, agentes estabilizadores del pH, conservantes, agentes quelantes y antioxidantes.

La formulación de la invención puede usarse para tratar el acné, al aplicar la formulación a las áreas afectadas de la piel, tales como la cara, el cuello, la espalda y el pecho. La formulación se aplica preferentemente una o más veces al día, durante un tiempo suficiente para mejorar los signos del acné. Sorprendentemente se ha descubierto que la formulación de la invención que contiene peróxido de benzoílo al 2,5 %, tiene una eficacia en el tratamiento del acné que es comparable a la obtenida con formulaciones que contienen peróxido de benzoílo al 5,0 %, ambas preparaciones conteniendo un antibiótico, la clindamicina, al 1 %. Es sorprendente además que esta eficacia comparable se observó cuando la formulación de la invención se aplicó solo una vez al día y las formulaciones que contenían 5,0 % de peróxido de benzoílo se aplicaron dos veces al día.

La formulación también puede usarse en el tratamiento del acné rosácea. En el tratamiento del acné rosácea, la formulación se aplica a las áreas afectadas, preferentemente una o más veces al día durante un tiempo suficiente para mejorar los signos y síntomas del acné rosácea.

La formulación puede prepararse por cualquier medio por el cual los componentes se combinen para proporcionar una formulación farmacéutica. Por ejemplo, puede prepararse una suspensión de peróxido de benzoílo combinando agua, el solvente orgánico miscible en agua y el peróxido de benzoílo. Preferentemente, la combinación se mezcla, por ejemplo, agitando, sonicando, moliendo y/o zarandeando, para producir una suspensión uniforme de partículas de peróxido de benzoílo en el agua y el solvente orgánico. Pueden añadirse ingredientes adicionales, tales como un agente gelificante y otros excipientes, antes o después de obtener la suspensión uniforme.

La medicación adicional contra el acné puede combinarse con los otros componentes antes o después de formar la suspensión de peróxido de benzoílo. Una alternativa es proporcionar una solución acuosa separada del

medicamento contra el acné, como la clindamicina y combinar esta solución con la suspensión de peróxido de benzoílo para obtener una formulación final.

La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos que pretenden ser ejemplares y no limitativos.

Ejemplo 1 - Formulación ejemplar (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Se preparó una formulación farmacéutica que contenía los siguientes componentes como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	% p/p
Peróxido de benzoílo	2,5
Propilenglicol	5,0
Carbopol 980®	1,75
Hidróxido de potasio	0,5
Agua	QS 100 (90,25)

Ejemplo 2 - Formulación ejemplar de la invención

Se preparó una formulación farmacéutica de la invención que contenía un medicamento contra el acné además del peróxido de benzoílo que contenía los siguientes componentes como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	% p/p
Peróxido de benzoílo	2,5
Propilenglicol	5,0
Fosfato de clindamicina	1,2*
Carbopol 980®	1,75
Hidróxido de potasio	0,5
Agua	QS 100 (89,05)
* equivalente a 1,0 % de clindamicina	

Ejemplo 3 - Eficacia comparativa

La formulación de gel acuoso del Ejemplo 2 que contenía 2,5 % de peróxido de benzoílo, 5 % de propilenglicol, 89 % de agua y 1 % de clindamicina se probó para determinar su eficacia en el tratamiento de las lesiones de acné en un gran estudio clínico en el que se trataron a 399 pacientes. Esta formulación de la invención es la Formulación A. Una formulación de gel acuoso similar que contiene 5,0 % de peróxido de benzoílo, 10 % de propilenglicol, 82,5 % de agua y 1,0 % de clindamicina se preparó y se probó su eficacia en el tratamiento de lesiones de acné en un segundo estudio clínico de diseño muy similar. Esta formulación, que no es de la invención, es la Formulación B. Estos resultados se compararon con los datos proporcionados en la información de prescripción sobre la eficacia de un producto comercial de gel acuoso que contiene peróxido de benzoílo al 5,0 %, clindamicina al 1 %, dioctil sulfosuccinato de sodio (tensioactivo) y agua (BenzaClin® Topical Gel, Dermik Laboratories, Bridgewater, NJ). Esta formulación de la técnica anterior es la formulación C. Las formulaciones A y B no contenían tensioactivo. La formulación A se aplicó solo una vez al día, mientras que las formulaciones B y C, cada una de las cuales contiene 5,0 % de peróxido de benzoílo, se aplicaron dos veces al día durante el período de tratamiento de 12 semanas. La formulación A se probó después de 12 semanas de aplicación. Los datos para las formulaciones B y C siguen a las 10 semanas de aplicación.

Los sujetos de prueba recibieron instrucciones de aplicar la formulación en la cara, ya sea dos veces al día para las Formulaciones B y C o una vez al día para la Formulación A. Después de 10 semanas para las Formulaciones B y C, y después de 12 semanas para la Formulación A, se determinó la reducción porcentual media en las lesiones inflamatorias y no inflamatorias del acné. El porcentaje de reducción en las lesiones inflamatorias (pústulas y pápulas) se calculó restando los recuentos de lesiones inflamatorias totales, al final del estudio (10 o 12 semanas), de los recuentos de lesiones inflamatorias totales basales, multiplicado por 100, y dividido por el total del recuento de

lesión inflamatoria basal. Las lesiones no inflamatorias comprendieron comedones abiertos y comedones cerrados, y la reducción porcentual en las lesiones no inflamatorias se calculó de la misma manera. Los resultados de este estudio del acné se muestran en la Tabla 3.

5

Tabla 3

10		Formulación A	Formulación B	Formulación C
	Número de sujetos	399	481	215
15	Reducción media en % de las lesiones inflamatorias del acné	48,8	59,2	53,5
	Reducción media en % de las lesiones no inflamatorias del acné	42,6	51,0	36,1

20 Los datos de la Tabla 3 muestran que la eficacia de la Formulación A que contiene solo 2,5 % de peróxido de benzoílo fue similar a la de las Formulaciones B y C. Estos resultados son especialmente sorprendentes teniendo en cuenta que la Formulación A se aplicó solo una vez al día, mientras que las Formulaciones B y C se aplicaron dos veces al día.

25 **Ejemplo 4 - Potencial de irritación**

Las formulaciones A y B del Ejemplo 3, cada una con peróxido de benzoílo y 1,0 % de clindamicina, se analizaron, para determinar el potencial de irritación comparativa de estas dos formulaciones. La formulación A de la invención contiene peróxido de benzoílo al 2,5 %, propilenglicol a dos veces la concentración del peróxido de benzoílo y agua a una concentración 17,8 veces mayor que la del propilenglicol. La formulación B contiene 5,0 % de peróxido de benzoílo, propilenglicol a dos veces la concentración del peróxido de benzoílo y agua a una concentración 8,25 veces mayor que la del propilenglicol.

35 Las formulaciones de gel A y B se aplicaron en parches oclusivos separados en la espalda de 33 sujetos sanos, tres veces por semana, durante tres semanas. Los evaluadores observaron cada aplicación 48 horas después de cada aplicación para detectar signos de irritación o inflamación y se les asignó una puntuación mediante el uso de un sistema de clasificación estandarizado para la irritación en una escala de gravedad de 0 (sin signos de irritación) a 4 (eritema con edema y ampollas). Los datos de este estudio muestran que el uso de la Formulación A de la invención produjo una disminución del 33 % en la puntuación global de irritación acumulativa en comparación con el uso de la Formulación B.

40

Varias modificaciones, usos y aplicaciones de la presente invención descrita en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación acuosa para aplicación tópica en la piel, que comprende agua, propilenglicol, peróxido de benzoílo y un antibiótico, en la que el antibiótico es un miembro de la familia de la lincomicina, en la que la concentración del propilenglicol es suficiente para proporcionar una suspensión estable de peróxido de benzoílo en la formulación acuosa sin la inclusión de un tensioactivo en la formulación, en la que la concentración combinada de agua y propilenglicol es suficiente para proporcionar una suspensión de peróxido de benzoílo en una solución saturada de peróxido de benzoílo, en la que la concentración de peróxido de benzoílo en la formulación es inferior al 5,0 % y al menos 1,0 % p/p, en la que la relación de agua a propilenglicol en la formulación es al menos 12:1 (p/p) o al menos 20:1 (p/p), y en la que la concentración (% p/p) de propilenglicol es de 1 a 4 veces la concentración (% p/p) del peróxido de benzoílo en la formulación.
2. La formulación acuosa de la reivindicación 1 en la que la concentración de peróxido de benzoílo está entre el 2,0 % y el 3,5 % p/p, particularmente en la que la concentración de peróxido de benzoílo es aproximadamente 2,5 % p/p.
3. La formulación acuosa de la reivindicación 1 en la que la relación de agua a propilenglicol en la formulación es al menos 12:1 (p/p).
4. La formulación acuosa de la reivindicación 1 en la que la relación de agua a propilenglicol en la formulación es al menos 20:1 (p/p).
5. La formulación acuosa de la reivindicación 1 que está libre de tensioactivo.
6. La formulación acuosa de la reivindicación 1 que contiene un tensioactivo.
7. La formulación acuosa de la reivindicación 1 que comprende además un agente gelificante dispersable en agua.
8. La formulación acuosa de la reivindicación 1, en la que el antibiótico es la clindamicina.
9. La formulación acuosa de la reivindicación 1, en la que la concentración (% p/p) de propilenglicol es de 1 a 4 veces la concentración (% p/p) del peróxido de benzoílo en la formulación, en la que la relación en peso de agua a propilenglicol en la formulación es al menos 12:1, y en la que la concentración de peróxido de benzoílo en la formulación está entre 1,0 % y 3,5 % p/p, particularmente en la que la concentración de peróxido de benzoílo en la formulación es aproximadamente 2,5 % p/p.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un procedimiento para tratar el acné que comprende aplicar la composición a las áreas afectadas de la piel durante un tiempo suficiente para mejorar los signos y/o síntomas del acné.