

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 505**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61P 17/10** (2006.01)

**A61K 31/327** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2007 E 12152317 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2450035**

54 Título: **Combinación de adapaleno y peróxido de benzoilo para tratar lesiones de acné**

30 Prioridad:

**27.07.2006 US 833491 P**

**13.07.2006 FR 0652968**

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

**11.03.2019**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT  
(100.0%)**

**Les Templiers 2400 Route des Colles  
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**ABOU-CHACRA VERNET, MARIE-LINE;  
GROSS, DENIS;  
LOESCHE, CHRISTIAN y  
PONCET, MICHEL**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 703 505 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

Combinación de adapaleno y peróxido de benzoílo para tratar lesiones de acné

- 5 La presente invención se refiere al uso combinado o asociado de adapaleno y de peróxido de benzoílo para reducir el número de lesiones de acné de tipo no inflamatorio. El ácido 6-[3-1-Adamantil)-4-metoxifenil]2-naftoico (denominado a partir de ahora en el presente documento como adapaleno) es un derivado de ácido naftoico con retinoide y propiedades antiinflamatorias. Esta molécula ha sido sujeto de desarrollo para el tratamiento tópico del acné común y de la dermatosis sensible a retinoides.
- 10 Adapaleno se comercializa con la marca denominada Differin® a una concentración en peso de 0,1 % en la forma de una disolución de "loción alcohólica", un gel acuoso y una crema. Estas composiciones están previstas para tratar el acné. La solicitud de patente FR 2 837 101 describe composiciones de adapaleno a una concentración en peso de 0,3 %, para tratar el acné.
- 15 La solicitud de Patente WO 03/055 472 describe adicionalmente composiciones farmacéuticas estables que comprenden adapaleno y peróxido de benzoílo (BPO).
- 20 Un artículo de Korkut y Piskin, J. Dermatology, 2005, 32: 169-173, notifica los resultados de un estudio que compara un tratamiento que combina la aplicación nocturna de adapaleno y la aplicación matinal de BPO, con respecto a una aplicación de cada uno de los principios activos en solitario. Los autores no observan ninguna superioridad del tratamiento combinado durante un periodo de 11 semanas de tratamiento.
- 25 La solicitud de patente FR 2 833 841 se dirige a lograr la formulación de una composición estable que contiene tanto un retinoide como peróxido de benzoílo y desvela una composición que contiene en un medio fisiológicamente aceptable al menos un compuesto retinoide, peróxido de benzoílo dispersado y un agente gelificante independiente de pH y al uso de los mismos en dermatología tal como el tratamiento de acné.
- 30 Un artículo por Brand Barbara et al. titulado "Cumulative irritancy comparison of adapalene gel 0.1 % versus other retinoid products when applied in combination with topical antimicrobial agents", Journal of the American Academy of Dermatology, sept. 2003, vol. 49, páginas S227-S232, desvela los resultados de un estudio clínico dirigido a evaluar el potencial de irritación de gel de adapaleno al 0,1 % concomitantemente con diversos agentes antimicrobianos incluyendo entre otros un gel de peróxido de benzoílo al 5 %.
- 35 Un artículo por Fu Wen-Wen et al. titulado "Clinical efficacy and safety of 5 % benzoyl peroxide gel combined with 0.1 % adapalene gel in the treatment of acne vulgaris: A multicenter, randomised study", Zhonghua Pifuke Zazhi, vol. 36, junio de 2003, páginas 310-312, desvela los resultados de un estudio clínico que compara la eficiencia en el tratamiento de acné de:
- 40 (a) un tratamiento con gel de adapaleno al 0,1 % (una vez al día por la noche) y gel de BPO al 5 % (una vez al día por la mañana); y  
(b) un tratamiento con gel de adapaleno al 0,1 % (una vez al día por la noche).
- 45 Los autores concluyen que la terapia de combinación (a) es más eficaz que la terapia única (b), que no es la enseñanza de un efecto sinérgico.
- 50 La solicitud de patente WO 2007/002831 también se dirige a resolver el problema de lograr formulaciones estables que comprenden retinoides tales como adapaleno, peróxido de benzoílo y antibióticos opcionales y desvela composiciones fijas que comprenden entre otros ingredientes adapaleno y peróxido de benzoílo, usándose estos dos principios activos por sus distintos efectos respectivos en el tratamiento del acné.
- 55 La solicitud de patente WO 2007/132134 desvela composiciones fijas que comprenden tanto adapaleno como peróxido de benzoílo, en donde el peróxido de benzoílo se encapsula en un polímero, que potencia la penetración en la piel del adapaleno y disminuye su efecto irritante.
- 60 Los inventores han demostrado ahora, de manera sorprendente, que una asociación o combinación terapéutica de adapaleno y BPO puede producir un grado de éxito en la reducción del número de lesiones de acné y una mejora en el estado clínico de pacientes que son marcadamente superiores a aquellos tratamientos basados solo en adapaleno o solo en BPO, manteniendo al mismo tiempo la misma tolerancia para la piel.
- 65 El objeto de la invención es adapaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente para la potenciación de la acción del peróxido de benzoílo reduciendo el número de lesiones de tipo no inflamatorias, en donde el adapaleno y el peróxido de benzoílo se combinan en una composición farmacéutica fija y en donde dicha composición farmacéutica se administra por aplicación tópica cutánea diaria durante un periodo de tratamiento de 3 meses.

El acné se caracteriza inicialmente por un trastorno en la queratinización, que algunas veces son invisibles a simple vista. A continuación se desarrollan lesiones de acné visibles, a la vez que aumentan el tamaño de las glándulas sebáceas y la producción de sebo.

5 La presente invención se refiere de forma específica a lesiones de acné. El término “lesiones de acné” significa lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados). La composición farmacéutica se administra mediante aplicación tópica cutánea diaria. En otras palabras, la invención se refiere al uso de adapaleno como agente para potenciar la acción de BPO. Recíprocamente, el BPO potencia la acción del adapaleno.

10 El término “sales de adapaleno” significa las sales formadas con una base farmacéuticamente aceptable, especialmente bases minerales tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y amoníaco o bases inorgánicas tales como lisina, arginina o N-metilglucamina. El término “sales de adapaleno” significa también las sales formadas con aminas grasas tales como dioctilamina y estearilamina.

15 La expresión “combinación de adapaleno o de sus sales con peróxido de benzoílo” significa una única composición que comprende a la vez adapaleno o sus sales y peróxido de benzoílo.

La composición farmacéutica es una combinación fija y comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, (i) al menos un compuesto seleccionado entre adapaleno y sus sales farmacéuticamente aceptables, y (ii) peróxido de benzoílo (BPO). La composición farmacéutica está prevista para una única aplicación individual por día.

20 El término “medio farmacéuticamente aceptable” significa un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y los tegumentos.

25 Debe entenderse que el término “combinación fija” significa una combinación cuyos principios activos están combinados a dosis fijas en el mismo vehículo (fórmula única) que se administra junto con ellos en el punto de aplicación. De forma preferible, la composición farmacéutica en la forma de una combinación fija es un gel, en este caso, los dos principios activos se dispersan y mezclan íntimamente, durante la fabricación, en el mismo vehículo, que los administra juntos durante la aplicación del gel.

30 Todas las composiciones farmacéuticas que son útiles en la invención pueden comprender del 0,01 % al 2 %, preferentemente entre el 0,05 % y el 0,5 % y preferencialmente entre el 0,1 % y el 0,3 % de adapaleno, y del 0,1 % al 20 % y preferentemente del 0,5 % al 10 % de BPO, más preferentemente del 2 % al 5 % de BPO y preferencialmente el 2,5 % de BPO.

35 Todos los porcentajes se indican en peso con respecto al peso total de la composición.

La relación adapaleno:BPO está entre 1:1 y 1:200 y, a la inversa, la relación BPO:adapaleno está entre 1:1 y 1:200. Preferentemente, la relación adapaleno:BPO está entre 1:1 y 1:200 y la relación BPO:adapaleno es preferentemente 1:25.

40 Preferentemente, el efecto de la combinación de los dos principios activos es una potenciación o efecto sinérgico. Los términos “efecto de potenciación” y “efecto sinérgico” significan un efecto terapéutico (grado de éxito) mayor que el efecto resultante de la adición de los efectos obtenidos por cada uno de los dos principios activos tomados por separado.

45 Cuando se combinan en la misma composición farmacéutica, el adapaleno y el BPO están presentes en la composición farmacéutica en cantidades sinérgicas, es decir, de tal manera que se observa un efecto sinérgico o de potenciación sobre las lesiones del acné y sobre la dolencia clínica del paciente. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un 0,1 % de adapaleno y un 2,5 % de BPO.

50 A este respecto, los ejemplos demuestran que gracias al efecto sinérgico del adapaleno y de BPO, la invención proporciona una mayor eficacia para el tratamiento del acné en general y de las lesiones de acné en particular y un comienzo más rápido de la acción con respecto a las monoterapias.

55 Las composiciones farmacéuticas que son útiles de acuerdo con la invención pueden estar en la forma de ungüentos, emulsiones, preferentemente en la forma de cremas, leches o pomadas; polvos, almohadillas impregnadas, disoluciones, geles, pulverizaciones, lociones o suspensiones. Pueden estar también en la forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas de lípidos o polímeros o de parches de polímeros y/o hidrogeles que permiten una liberación controlada. Estas composiciones pueden estar en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de una emulsión.

60 En una realización preferida de la invención, las composiciones farmacéuticas están en la forma de un gel, una crema o una disolución denominada loción.

65 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas que combinan adapaleno y BPO son geles.

Las composiciones farmacéuticas que son útiles en la invención pueden contener aditivos o combinaciones inertes de estos aditivos, tales como:

- 5 - agentes humectantes;
- potenciadores de la textura
- agentes conservantes tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- estabilizantes;
- reguladores de la humedad;
- 10 - reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- emulsionantes;
- agentes de apantallado del UV-A y UV-B; y
- antioxidantes, tales como  $\alpha$ -tocoferol, butilhidroxianisol, o butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa, ubiquinol, o determinados agentes quelantes de metales.

15 No hace falta indicar que una persona experta en la materia tendrá cuidado en seleccionar el(los) compuesto(s) opcional(es) que se van a añadir a estas composiciones de tal manera que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas con la presente invención no queden, o no se vean afectadas de forma adversa por la adición considerada.

20 Las composiciones farmacéuticas útiles, que comprenden adapaleno y BPO, se describen adicionalmente en la solicitud de patente WO 03/055 472. Los ejemplos de dichas composiciones comprenden, junto con los principios activos de adapaleno y BPO:

- 25 - entre un 5 % y un 25 % de agua;
- entre un 0 % y un 10 %, preferentemente entre un 0 % y un 2 % y preferentemente menos de un 0,5 %, de tensioactivo humectante líquido;
- entre un 0 y un 10 % de un agente pro-penetrante; y
- 30 - una fase acuosa que comprende un agente de gelificación independiente de pH.

De acuerdo con un modo preferido, la composición farmacéutica preferida, que comprende adapaleno y BPO, está en un gel acuoso que tiene la siguiente formulación:

- 35 - 2,5 % de BPO;
- 0,1 % de adapaleno;
- 0,10 % de EDTA disódico;
- 4,00 % de glicerol;
- 4,00 % de propilenglicol
- y también, de forma preferible:
- 40 - 0,05 % de docusato de sodio
- 0,20 % de poloxámero 124;
- 4,00 % de copolímero de acriloldimetiltaurato de sodio e isohexadecano y polisorbato 80;
- NaOH, en una cantidad suficiente para obtener un pH de 5.

45 El acné objeto comprende todas las formas de acné, incluyendo el acné común, comedones, polimorfos, acné noduloquístico, acné conglobata, y acné secundario tal como acné solar, medicamentoso o laboral. El acné puede ser, en particular, de intensidad leve a grave y de forma preferible, de intensidad leve a moderada. La composición de acuerdo con la invención puede administrarse como un tratamiento de primera línea, y también tras el fracaso de otros tratamientos específicos que incluyen la administración de adapaleno y/o de BPO de acuerdo con las condiciones descritas por Korkut y col.

50 La asociación o la combinación de adapaleno y de BPO hace posible reducir el número de lesiones no inflamatorias de acné y observar una mejora en el estado clínico del paciente. Se observó una potenciación o efecto sinérgico. Este efecto de potenciación descrito en el ejemplo se muestra en el número reducido de lesiones y en el porcentaje de pacientes curados (trasparente) y pacientes casi curados (casi transparente) por el tamaño de la superioridad de la combinación a dosis fijas de adapaleno y de BPO, con respecto a las sustancias activas tomadas individualmente a dosis iguales que la combinación.

60 Adicionalmente, los resultados del efecto de potenciación de la combinación de adapaleno y BPO presentados en el ejemplo son estadísticamente diferentes de los resultados obtenidos para las sustancias activas tomadas individualmente.

65 La combinación de adapaleno y de BPO, es, por tanto, particularmente útil para reducir el número de lesiones inflamatorias de acné. Preferentemente, la reducción es al menos aproximadamente del 40 %, preferentemente al menos aproximadamente del 50 % y de forma más preferible la reducción es al menos aproximadamente del 60 %.

De forma similar, se demuestra en el ejemplo que la reducción de las lesiones totales es de aproximadamente el 35 % al 80 % y preferentemente de aproximadamente el 50 % al 70 %.

El ejemplo que sigue ilustra la invención sin limitar su alcance.

5

**Ejemplos**

**Ejemplo 1: Resultados del estudio clínico**

10 Se ha llevado a cabo un estudio clínico para confirmar la eficacia de un gel tópico que combina adapaleno + peróxido de benzoílo (BPO).

El gel tiene la siguiente formulación (expresada como % en peso/peso total):

Adapaleno	0,10 %
Peróxido de benzoílo	2,50 %
Copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato de sodio	4,00 %
Docusato de sodio	0,05 %
EDTA disódico	0,10 %
Glicerol	4,00 %
Poloxámero 124	0,20 %
Propilenglicol	4,00 %
Agua purificada	Cs 100
	%

15

**Protocolo:**

El estudio clínico fue un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico con grupos paralelos, para evaluar la tolerancia y la eficacia de la anterior formulación, en comparación con sus propias sustancias activas individuales colocadas a las mismas dosis en geles de la misma fórmula que la de la combinación fija (fórmulas individuales denominadas “mónadas”) y en comparación con el vehículo del gel (fórmula placebo): Gel de adapaleno (0,1 %), gel de BPO (2,5 %) y gel vehículo.

20

Todos los tratamientos se aplicaron una vez al día durante 12 semanas, a 517 pacientes que padecían acné.

25

Los principales criterios de eficacia fueron:

- el grado de éxito, definido como el porcentaje de pacientes que se consideraban como “trasparentes”, es decir, el paciente que no tiene más lesiones de acné (ni comezones ni lesiones inflamatorias), que refleja una mejora en la dolencia clínica del paciente, o “casi transparentes” en la escala de evaluación.
- la reducción del porcentaje de lesiones inflamatorias y no inflamatorias después de 12 semanas de tratamiento.

30

**Resultados:**

35 Los resultados se presentan en la tabla que sigue.

Eficacia en la semana 12 ITT*				
	Adapaleno al 0,1 % + BPO al 2,5 % N = 149	Adapaleno al 0,1 % solo N = 148	BP= al 2,5 % solo N = 149	Vehículo (gel) N = 71
Grado de éxito (véase la figura 4)	27,5 %	15,5 %	15,4 %	9,9 %
Evolución de las lesiones (porcentajes de la mediana)				
Número de lesiones inflamatorias (véase la figura 2)	-62,8 %	-45,7 %	-43,6 %	-37,8 %
Número de lesiones no inflamatorias (véase la figura 3)	-51,2 %	-33,3 %	-36,4 %	-37,5 %
Número total de lesiones (véase la figura 1)	-51,0 %	-35,4 %	-35,6 %	-31,0 %
Progreso de las lesiones (como números absolutos de la mediana)				
Número de lesiones inflamatorias	-17	-13,0	-13,0	-11,0

Eficacia en la semana 12 ITT*				
	Adapaleno al 0,1 % + BPO al 2,5 % N = 149	Adapaleno al 0,1 % solo N = 148	BP= al 2,5 % solo N = 149	Vehículo (gel) N = 71
Número de lesiones no inflamatorias	-22,0	-17,0	-16,0	-14,0
Número total de lesiones	-40,0	-29,0	-27	-26,0
ITT* (análisis de intención a tratar): todos los pacientes se aleatorizaron en el ensayo clínico debido a que acuden con la indicación seleccionada para el tratamiento que se va a prescribir. Los datos perdidos se imputaron mediante el método de la última observación (LOCF**, método de la última observación realizada).				
1) Para los 4 criterios principales: grado de éxito y evolución como porcentaje de los tres tipos de lesión, se ha encontrado que la combinación fija es estadísticamente superior a las dos monadas y al vehículo.				
2) Cuando el efecto del gel utilizado como vehículo (V) se resta del efecto de la combinación fija (C), el beneficio clínico neto de la combinación fija (C-V) es numéricamente superior a la suma de los beneficios clínicos netos de cada una de las sustancias individuales tras la sustracción del efecto del vehículo procedente de las ramas del adapaleno (A) y BPO (B), respectivamente, de acuerdo con la ecuación: (C-V) > (A-V) + (B-V).				

Estos resultados muestran sistemáticamente un efecto de potenciación debido a que el beneficio es en favor del gel que combina adapaleno + BPO, con resultados, en términos de grado de éxito, que son superiores a la adición de adapaleno y BPO (28 % para la combinación, en oposición a 16 %, 15 % y 10 % para adapaleno, BPO y el vehículo, respectivamente). En este caso, la anterior ecuación muestra (28-10) > (15-10), es decir, 18 > 11, que es verdadero.

De forma similar, el gel que combina adapaleno + BPO fue numéricamente superior en términos de eficacia en comparación con las sustancias activas individuales y con el vehículo respecto a la reducción en el número total de lesiones (reducción en el porcentaje de lesiones inflamatorias y no inflamatorias).

Se ha señalado de esta manera un efecto de potenciación del adapaleno y de BPO conjuntamente, debido a que se ha observado una reducción del 51 % en las lesiones para la combinación, con respecto al 35 % solo para el adapaleno y 31 % para el vehículo, lo que se expresa como beneficio neto de la eficacia con la anterior ecuación por (51-31) > (35-31) + (36-31), es decir, 20 > 9, que es verdadero.

**Ejemplo 2. Evaluación del efecto antiinflamatorio en el modelo de edema de oreja en ratones Blb/c**

El estudio se ha llevado a cabo con 45 (5 por cada grupo) ratones Balb/c ByJlc hembra de 9 semanas de edad

Se indujo el edema mediante una única aplicación de 20 µl de TPA disuelto en acetona al 0,01 %.

Se administró el tratamiento mediante una única aplicación tópica de los compuestos ensayados disueltos en TPA al 0,01 % (grupos 3, 4, 5, 6 y 7) y disueltos en TPA al 0,01 % + BPO (grupos 8, 9 y 10).

Se midió la actividad de los tratamientos mediante la evaluación de la inflamación con el grosor de la oreja en T + 6 horas.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla y en la figura 5.

	Edema de oreja		Inhibición	Prueba Anova repetida vs TPA solo (Dosis equilibrada)	Ensayo Anova repetido vs TPA + BPO (Dosis equilibrada)
	Promedio	sem	vs TPA (%)		
Acetona					
TPA al 0,01 %	26,80	3,35			
TPA al 0,01 % + CD153 al 0,01 % (control)	2,20	0,37	<b>91,8</b>		
TPA al 0,01 % + BPO al 2,5 %	22,40	2,23	<b>16,4</b>	0,042	
TPA al 0,01 % + BPO al 5 %	20,40	2,62	<b>23,9</b>		
TPA al 0,01 % + BPO al 10 %	16,20	4,03	<b>39,6</b>		
TPA al 0,01 % + Adapaleno al 0,1 %	23,40	2,01	<b>12,7</b>		0,015

ES 2 703 505 T3

	Edema de oreja		Inhibición	Prueba Anova repetida vs TPA solo (Dosis equilibrada)	Ensayo Anova repetido vs TPA + BPO (Dosis equilibrada)
	Promedio	sem	vs TPA (%)		
TPA al 0,01 % + Adapaleno al 0,1 % + BPO al 2,5 %	14,00	2,51	<b>47,8</b>		
TPA al 0,01 % + Adapaleno al 0,1 % + BPO al 5 %	10,00	2,26	<b>62,7</b>		
TPA al 0,01 % + Adapaleno al 0,1 % + BPO al 10 %	11,00	3,03	<b>59,0</b>		

Conclusión:

5 Tras una única aplicación tópica del control positivo CD0153 (0,01 %) diluido en disolución de TPA, los inventores observaron una disminución del 92 % en el grosor de la oreja.

BPO al 2,5 %, 5 % y 10 % tuvo un efecto antiinflamatorio leve, reduciendo el edema de oreja inducido por TPA en un 16 %, 24 % y 40 % respectivamente, con un efecto estadísticamente significativo equilibrado por la dosis (0,042).

10 Adapaleno solo tiene un efecto antiinflamatorio bajo, reduciendo el edema de oreja inducido por TPA en un 13 %.

15 Se ha medido la variación de la concentración de BPO en combinación con adapaleno. Por tanto, combinaciones de BPO al 2,5 %, 5 % y 10 % con Adapaleno al 0,1 % reducen el edema de oreja inducido por TPA respectivamente en un 48 %, 63 % y 59 %. El tratamiento combinado es estadísticamente más eficaz que el BPO solo (0,0015) incluso aunque el efecto de la dosis del último grupo no sea significativo con respecto al grupo de TPA solo (0,1089).

Adapaleno al 0,1 % aumenta el efecto antiinflamatorio obtenido con BPO cualquiera que sea las dosis ensayadas.

20 Se utilizarán dosis inferiores de BPO para intentar mostrar un efecto relacionado con la dosis para la asociación.

Estos resultados muestran un potencial efecto antiinflamatorio sinérgico de la combinación en comparación con los compuestos aplicados individualmente.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Adapaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente para potenciar la acción del peróxido de benzoílo reduciendo el número de lesiones de acné de tipo no inflamatorias, en donde el adapaleno y el peróxido de benzoílo se combinan en una composición farmacéutica fija y en donde dicha composición farmacéutica se administra por aplicación tópica cutánea diaria durante un periodo de tratamiento de 3 meses.
- 10 2. Adapaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se define en la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica comprende del 0,01 % al 2 %, preferentemente entre el 0,05 % y el 0,5 % y más preferentemente entre el 0,1 % y el 0,3 % en peso de adapaleno, con respecto al peso total de la composición.
- 15 3. Adapaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde dicha composición farmacéutica comprende del 0,1 al 20 %, preferentemente del 0,5 % al 10 % y más preferentemente del 2 % al 5 % de peróxido de benzoílo, con respecto al peso total de la composición.
- 20 4. Adapaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición farmacéutica comprende el 0,1 % en peso de adapaleno y un 2,5 % en peso de peróxido de benzoílo.
- 25 5. Adapaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición farmacéutica es un gel.



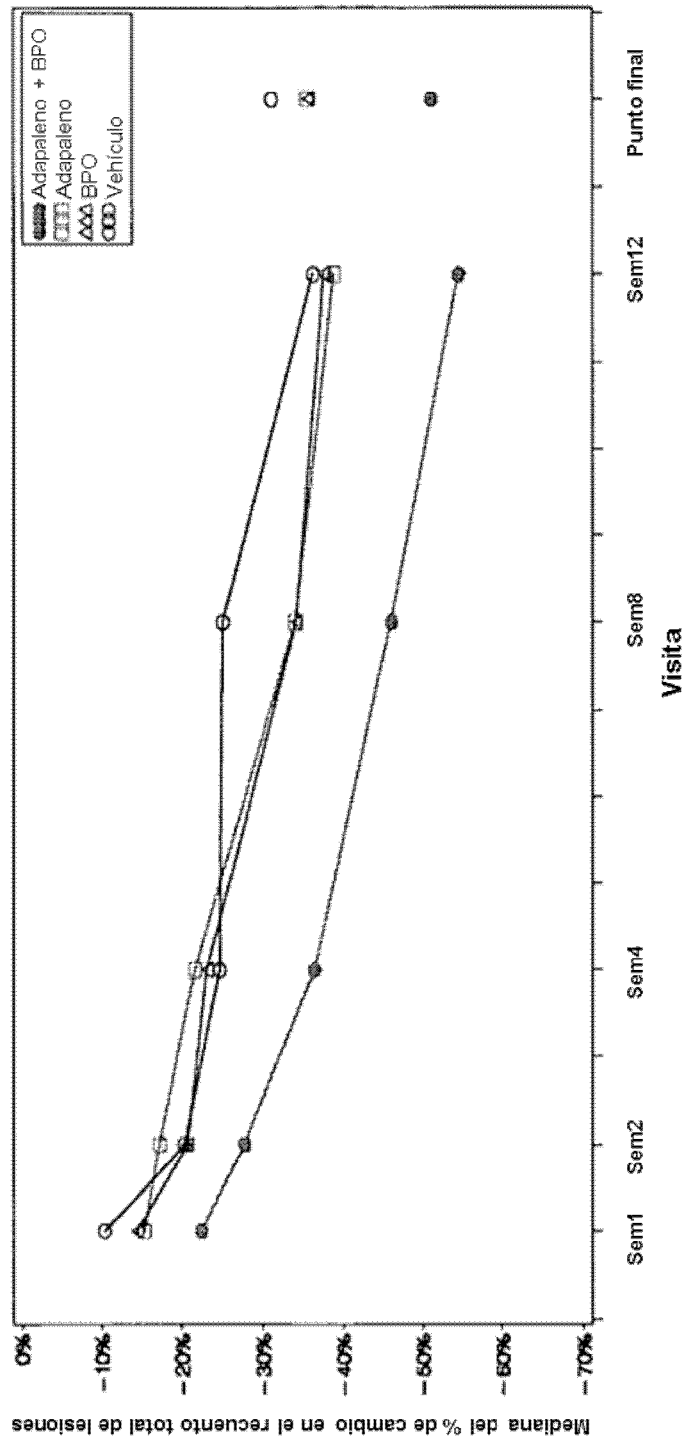


Figura 1

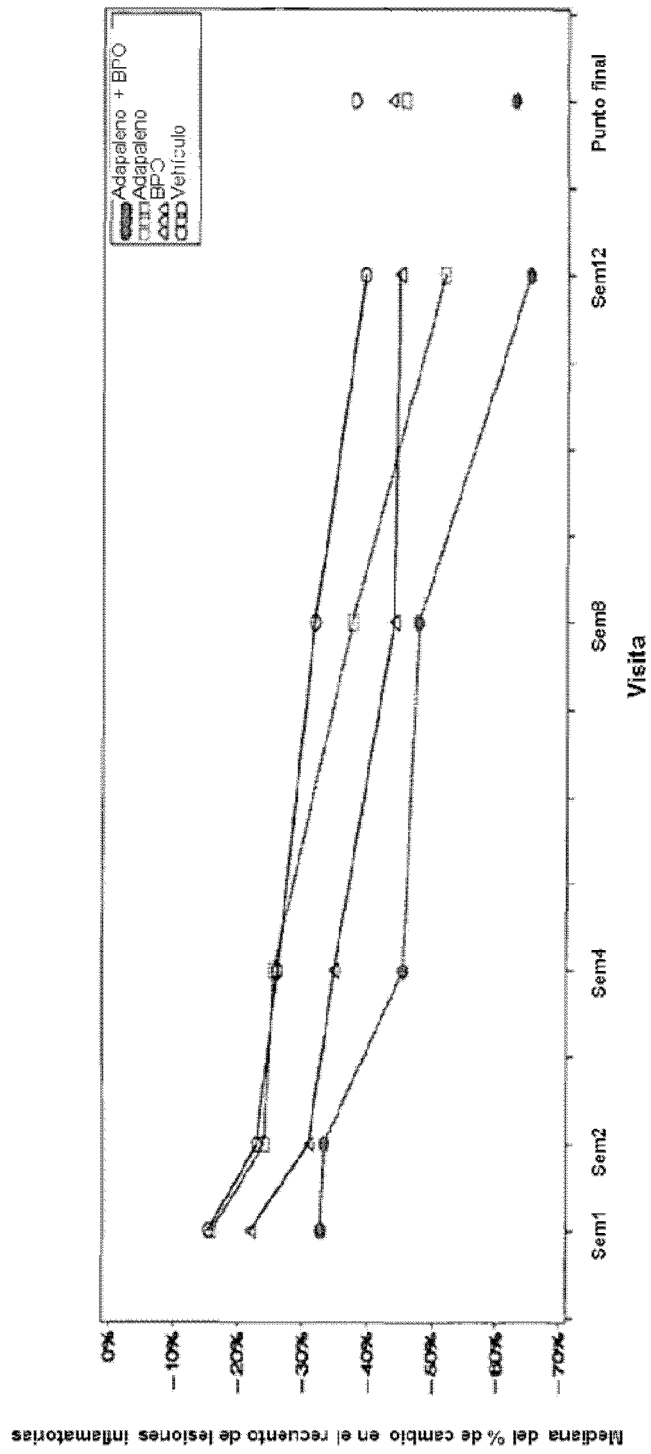


Figura 2

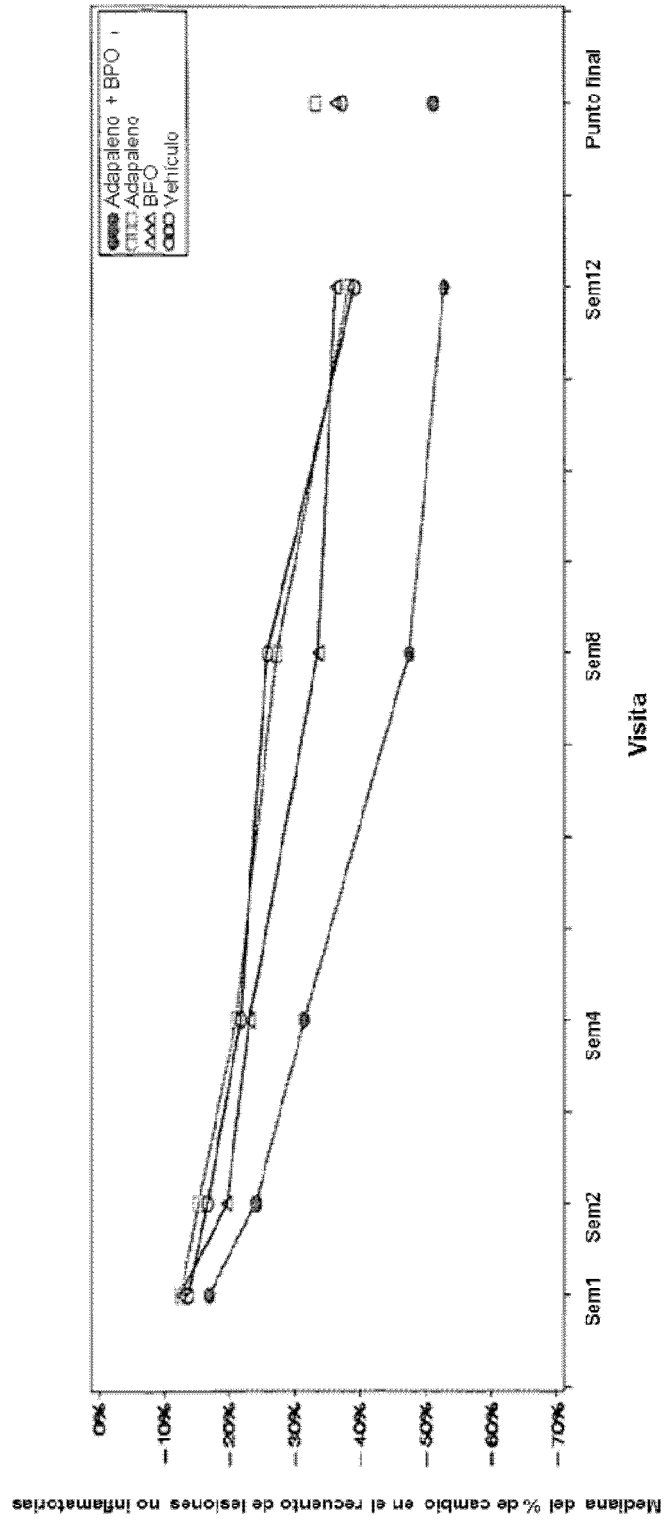


Figura 3

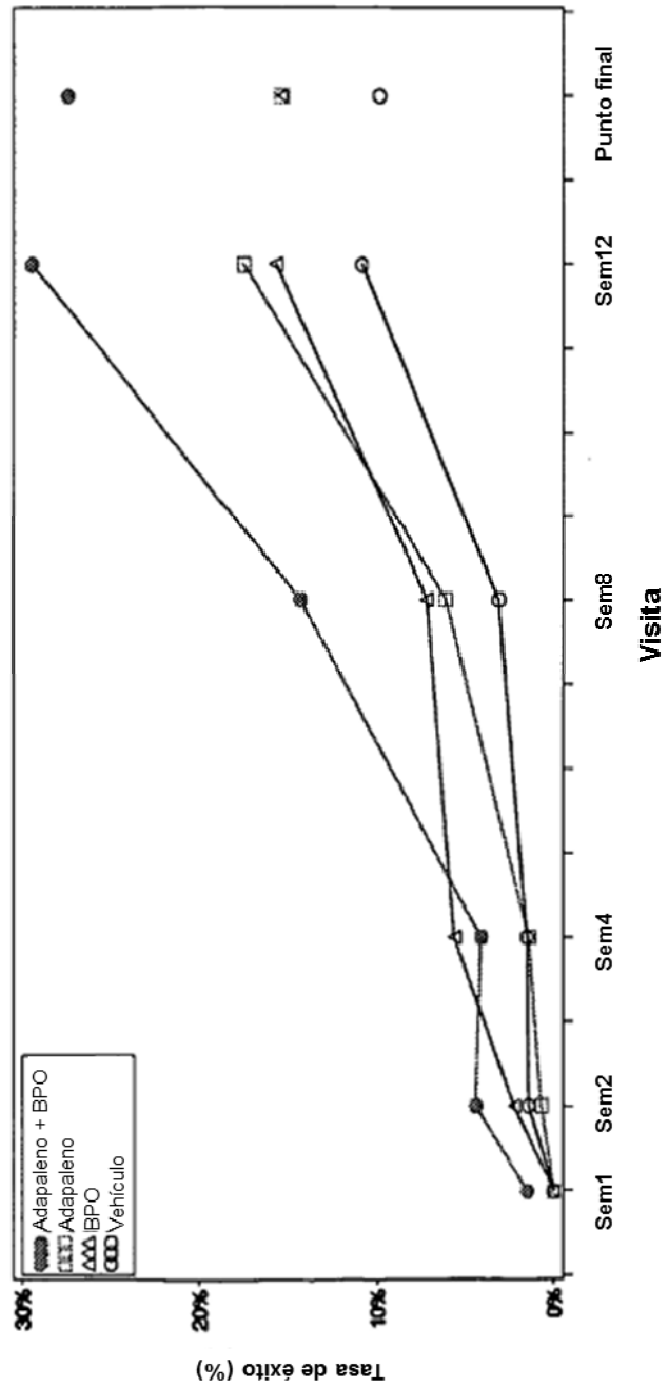


Figura 4

Figura 5

