



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 298 264**

⑯ Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01971719 .8**

⑯ Fecha de presentación : **26.09.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1331927**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2003**

⑭ Título: **Composición tópica que contiene al menos una vitamina D o un análogo de vitamina D y al menos un corticoesteroide.**

⑯ Prioridad: **27.10.2000 US 243471 P**

⑯ Titular/es: **LEO PHARMA A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

⑯ Inventor/es: **Høy, Gert y
Didriksen, Erik, Johannes**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

⑯ Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 298 264 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

Composición tópica que contiene al menos una vitamina D o un análogo de vitamina D y al menos un corticoesteroide.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones tópicas para ser aplicadas sobre la piel, que contienen al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticoesteroide.

10 Antecedentes de la invención

En el tratamiento de un cierto número de estados que usan una aplicación dérmica, por ejemplo, en el tratamiento de la soriasis, a menudo está indicado emplear un tratamiento de combinación que incorpore dos o incluso más compuestos diferentes farmacológicamente activos. Por tanto, en el tratamiento, por ejemplo, de la soriasis, es conocido usar un tratamiento de combinación que incluye un compuesto esteroide, como un compuesto corticoesteroide y un análogo de vitamina D como calcipotriol y en el que cada uno de los compuestos activos es formulado en preparaciones separadas debido a la inestabilidad de los corticoesteroideos a valores alcalinos del pH y de análogos de vitamina D a valores ácidos del pH.

20 Consecuentemente, los facultativos han tenido que recurrir a dejar los pacientes bajo este tipo de régimen de dos componentes que se realiza mediante la aplicación secuencial de dos cremas/ungüentos, que contienen cada uno de los compuestos formulados a su pH de estabilidad máxima. Esto puede conducir a una incompatibilidad de las preparaciones por lo que los pacientes, por ejemplo, deben aplicar una crema/unguento en la mañana y el otro por la tarde. Como es lógico, el cumplimiento del paciente así como la dosificación de administración correcta constituyen un problema bajo estas circunstancias. Richards, H.L. *et al.* Informan en la publicación J Am Acad Dermatol 1999 Oct; 41(4): 581-3 sobre un estudio de pacientes con soriasis y su cumplimiento con la medicación. Informan que el escaso cumplimiento con los consejos de tratamiento en estados crónicos, en la soriasis, representa un desafío principal para los profesionales sanitarios: un 39 por ciento de los participantes informaron que no cumplieron con el régimen de tratamiento recomendado. El grupo no cumplidor tenía una mayor gravedad auto-valorada de soriasis, era más joven y tenía una edad más temprana al comienzo que los que eran cumplidores. El grupo no cumplidor no informó que la soriasis tenía un mayor impacto sobre su vida diaria.

35 El documento US 4.610.978 describe una composición para el tratamiento tópico de trastornos de la piel que comprende 1a-hidroxicolecálcifero1 o 1a,25-dihidroxolecalcifero1 y opcionalmente también un corticoesteroide como hidrocortisona o dexametasona. El disolvente preferido para el (o los) componente(s) activo(s) es aceite de almendras o propilenglicol. No es abordada la cuestión de la incompatibilidad de 1a-hidroxicolecálcifero1 o 1a,25-dihidroxolecalcifero1 y los corticoesteroideos debido a los diferentes valores óptimos del pH óptimos y los problemas potenciales de estabilidad de estas composiciones de combinación.

40 El documento US 5.185.150 describe una preparación cosmética que contiene un análogo de 19-nor-vitamina D para el tratamiento de la flojedad de la piel, arrugas, sequedad de la piel y secreción insuficiente de sebo. La preparación incluye también opcionalmente un corticoesteroide como hidrocortisona o dexametasona. El disolvente preferido para el (o los) componente(s) activo(s) es aceite de almendras, propilenglicol o polietilenglicol. No es abordada la cuestión de los problemas potenciales de estabilidad que surgen de la combinación de un análogo de 19-nor-vitamina D y corticoesteroide con diferentes valores óptimos del pH en la misma composición.

50 El documento WO 94/14453 describe el uso de análogos de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la atrofia de la piel inducida por esteroides. Este tratamiento se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de un producto de combinación que contiene tanto análogo de vitamina D como un corticoesteroide. En los ejemplos que describen este producto de combinación, los componentes activos son disueltos en isopropanol y posteriormente añadidos a una mezcla de hidroxipropilcelulosa, propilenglicol y citrato de sodio en agua. No es abordada la cuestión de los problemas potenciales de estabilidad que surgen de la combinación de un análogo de vitamina D un corticoesteroide con diferentes valores óptimos del pH en la misma composición.

55 El documento WO 00/64450 describe una composición farmacéutica para un uso dérmico que comprende una combinación de un análogo de vitamina D y corticoesteroide, composición que alivia los inconvenientes de un régimen de dos componentes o múltiples componentes para el tratamiento de la soriasis y enfermedades de la piel relacionadas. Sin embargo, esta composición tiende a ser bastante aceitosa y a dejar, tras la aplicación, una película grasa de excipientes no absorbidos sobre la piel.

Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar una composición que comprende componentes activos en una formulación que exhibe una absorción mejorada en la piel (y menos apariencia aceitosa) así como una facilidad de aplicación, conduciendo ambas cualidades a un cumplimiento mejorado del paciente.

Consecuentemente, la presente invención se refiere a una composición de gel farmacéutico no acuoso para una aplicación a la piel, en la que dicha composición comprende al menos una vitamina D o análogo de vitamina D seleccionado entre el grupo que consiste en seocalcitol; calcipotriol; calcitriol; tacalcitol; maxacalcitol; paricalcitol; falecalcitriol; 1 α ,24S-dihidroxi-vitamina D2 y 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno, así como mezclas de la misma;

5 al menos un corticoesteroide seleccionado entre el grupo que consiste en betametasona, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolon, diflorasona, flucinocid, flumetasona, fluocinolon, fluticasona, fluprednideno, halcinonida, hidrocortisona, mometasona, triancinolon y ésteres y acetónidos farmacéuticamente aceptables así como sus mezclas; y

10 al menos un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en

(i) compuestos de formula general $R^3(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2(I)$ en la que x está en el intervalo de 2-60, R^1 en cada 15 una de las unidades x es independientemente H o CH_3 , R^2 es alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada o benzoilo y R^3 es H o fenilcarboniloxi;

(ii) di-ésteres alquílicos C_{4-10} (lineales o ramificados) de ácidos dicarboxílicos C_{1-8} ;

20 (iii) alquil C_{12-18} -benzoatos lineales o ramificados;

(iv) ésteres alquílicos C_{2-4} lineales o ramificados de ácidos alcanoicos o alquenoicos C_{10-18} lineales o ramificados;

(v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanoicos C_{8-14} ;

25 (vi) alcanoles C_{18-24} primarios ramificados;

comprendiendo adicionalmente dicha composición un agente geleficiente tixotrópico como excipiente de aumento de la viscosidad, en una cantidad que de lugar a una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 5 mPa.s a aproximadamente 30 500 mPa.s.

La composición de gel de la invención se ha encontrado que es particularmente favorable para una aplicación al cuero cabelludo debido a la facilidad con que puede ser aplicada y la apariencia considerablemente menos aceitosa, que hace que la composición sea más aceptable para pacientes que padecen soriasis del cuero cabelludo.

35 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una composición de gel como se definió anteriormente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento tópico de la soriasis y estados relacionados, por ejemplo, seborrea soriasis del cuero cabelludo, en seres humanos.

40 Descripción detallada de la invención

La viscosidad de la presente composición, por una parte, debe ser suficientemente elevada para asegurar que el 45 corticoesteroide (que está presente en la composición en la forma de partículas dispersadas) no sedimenta a partir de la composición, lo que naturalmente daría lugar a una aplicación no uniforme del corticoesteroide sobre la zona afectada. Por otra parte, la viscosidad de la composición debe ser suficientemente baja para hacer posible que el paciente retire fácilmente la dosis necesaria de la composición del recipiente en que está disponible (por ejemplo, un tubo o similar) y la aplique uniformemente sobre la zona afectada para asegurar una dosificación uniforme de los componentes activos.

50 Para la aplicación de la presente composición sobre el cuero cabelludo, es particularmente importante asegurarse de que la viscosidad es suficientemente elevada para evitar sustancialmente el "derrame" de la composición desde la zona en que es aplicada a otras zonas, en particular a la cara. Es igualmente que la composición sea fácilmente aplicada sobre la zona de piel cubierta por el cabello para asegurar una dosificación correcta de los componentes activos.

55 En términos prácticos, esto significa que la viscosidad debe estar preferentemente en el intervalo de aproximadamente 10 mPa.s a aproximadamente 250 mPa.s, tal como desde aproximadamente 20 mPa.s a aproximadamente 100 mPa.s. La viscosidad puede ser adecuadamente determinada mediante el método de la taza/rotor que incluye un dispositivo NV1 en un viscosímetro Haake VT 550 a 700 s^{-1} y 20°C.

Una viscosidad adecuada de la composición es obtenida incluyendo un agente geleficiente tixotrópico como el 60 excipiente de aumento de la viscosidad, de manera que la composición, en reposo, esté en la forma de un gel. Un agente tixotrópico tiene la ventaja de ser fácilmente aplicado mientras que, en reposo, como después de la aplicación, la viscosidad aumenta de forma que la composición normalmente no se derrama desde las zonas afectadas de la piel en las que es aplicada hasta zonas afectadas. Un ejemplo de un agente geleficiente tixotrópico adecuado es aceite de ricino hidrogenado.

65 La composición puede comprender adicionalmente un emulsionante adecuado que puede ser seleccionado, por ejemplo, entre polioxietileno-cetil-éter, polioxietileno-estearil-éter o polioxietileno-oleil-éter, o dipolihidroxi-esterato de polietilenglicol.

Con el fin de obviar el problema de inestabilidad de ciertos análogos de vitamina D en un entorno ácido (tienen una estabilidad máxima a valores del pH por encima de aproximadamente 8) y la inestabilidad de los corticoesteroides en un entorno alcalino (tienen una estabilidad máxima aun pH de aproximadamente 4-6) es adicionalmente preferido que la composición sea sustancialmente no acuosa. La expresión “sustancialmente no acuosa” esta previsto que indique 5 que la composición tiene un contenido de agua por debajo de aproximadamente 5%, preferentemente por debajo de aproximadamente 2%, como por debajo de aproximadamente 1,5%. Consecuentemente, la composición comprende al menos un disolvente sustancialmente no acuoso seleccionado en cuanto a su capacidad para disolver o solubilizar el análogo de vitamina D. El disolvente puede ser adecuadamente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 10 (i) compuestos de formula general $R^3(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (I) en la que x está en el intervalo de 2-60, R^1 en cada una de las unidas R^1 es independientemente H o CH_3 , R^2 es alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada o benzoilo y R^3 es H o fenilcarboniloxi;
- 15 (ii) di-ésteres alquílicos C_{4-10} (lineales o ramificados) de ácidos dicarboxílicos C_{1-8} ;
- (iii) alquil C_{12-18} -benzoatos lineales o ramificados;
- (iv) ésteres alquílicos C_{2-4} lineales o ramificados de ácidos alcanoicos o alquenoicos C_{10-18} lineales o ramificados;
- 20 (v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanoicos C_{8-14} ;
- (vi) alcanoles C_{18-24} primarios ramificados.

Se ha encontrado que en estas composiciones de combinación que contienen un disolvente seleccionando entre el 25 grupo anteriormente indicado y en un entorno sustancialmente no acuoso, los componentes activos pueden coexistir sin degradación, a pesar de sus diferentes perfiles de pH/estabilidad. Las tendencias de los compuestos activos para afectar a otros con respecto al pH son minimizadas o eliminadas.

En la fórmula general (I) anteriormente definida, es preferido que el factor x (que indica el número de las unidades 30 entre paréntesis) este en el intervalo de 4-50, más preferentemente 4-40, en particular 4-30, especialmente 5-25, más especialmente 10-20, como aproximadamente 15. Es adicionalmente preferido que R^1 sea CH_3 .

Es preferido que el disolvente se seleccione entre compuestos de fórmula general $H(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (II) en la que R^1 , x y R^2 son como se definieron anteriormente, y sus mezclas.

35 Como ejemplos específicos no limitativos de los tipos (i)-(vi) del disolvente anteriormente definido pueden ser mencionados los siguientes, incluidas las marcas registradas:

- Arlamol E (polioxipropileno (15)-estearil-éter);
- 40 Arlamol DoA (éster diisooctílico de ácido adipico);
- Arlasolve 200 (Polioxietileno-20-isoctadecil-éter);
- Eutanol G (2-octildodecanol);
- 45 Finsolv (benzoato de isoesterarilo);
- Finsolv P (polioxipropileno-15-estearil-éter-benzoato);
- 50 Ésteres isopropílicos de ácidos alcanoicos o alquenoicos de $C_{10-C_{18}}$ lineales o ramificados como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linolato de isopropilo y monooleato de isopropilo;
- Miglyol 840 (diéster de propilenglicol y ácido caprílico y caprílico);
- 55 DPPG (dipelagonato de propilenglicol);
- Procetyl AWS ($CH_3/CH_2)_{14}CH_2(OCH(CH_3)CH_2)_5-(OCH_2)_{20}OH_9$).

En el presente contexto, la expresión “análogo de vitamina D” está destinado a indicar un compuesto sintético que 60 comprende una estructura principal de vitamina D con modificaciones en las cadenas laterales y/o modificaciones de la propia estructura principal de vitamina D. La expresión no está previsto que incluya derivados de vitamina D que se producen de forma natural, como metabolitos.

El análogo o derivado de vitamina D incluido en la presente composición es un compuesto seleccionado entre el 65 grupo que consiste en seocalcitol; calcipotriol; calcitriol; tacalcitol; maxacalcitol; paricalcitol; falecalcitriol; $1\alpha,24$ S-dihidroxi-vitamina D2 y $1(S),3(R)$ -dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno, así como sus mezclas.

ES 2 298 264 T3

Son más preferidos los análogos o derivados de vitamina D seleccionados entre el grupo que consiste en calcipotriol; calcitriol; tacalcitol; maxacalcitol y 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno, así como sus mezclas. Los análogos sintéticos de vitamina D son más preferidos en las composiciones según la invención que en los derivados de vitamina D que se producen de forma natural o vitamina D, ya que los efectos terapéuticos de estos últimos pueden ser menos selectivos para el tratamiento de enfermedades de la piel como la soriasis. Un análogo preferido de vitamina D es calcipotriol o su hidrato.

Ejemplos no limitativos adicionales de análogos de vitamina D o derivados son:

- 10 alfacalcidol;
- 15 1a-hidroxi-vitamina D2;
- 1a-hidroxi-vitamina D5;
- 20 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5-etyl-5-hidroxi-1-heptil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(6-hidroxi-6-metil-1-heptil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 25 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(6-hidroxi-6-metilhept-1(E)-eno-1-il-9,10)-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(6-etyl-6-hidroxi-1-octil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 30 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(7-hidroxi-7-metil-1-octil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(7-hidroxi-7-metiloct-1(E)-en-1-il-9,10)-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 35 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(6'-metil-1'-heptil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-(5'-hidroxi-5'-metil-1'-hexiloxi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-4'etyl-1'-hexiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 40 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(6'-hidroxi-1'-hexiloxi-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5'-hidroxi-5'-ethyl-1'-heptiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10,19-trieno;
- 45 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5'-hidroxi-5'-metil-1'-hexiloxi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5'-metil-1'-hexiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 50 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-4'-(1'-propil)-1'-heptiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-4'-metil-1'-pentiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 55 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3'-hidroxi-3'-metil-1'-butiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- no;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-(4-hidroxi-4-metil-1-pentil)-9,10-secopregna-(5Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-95-etyl-5-hidroxi-1-hept-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-(5-etyl-5-hidroxi-hept-1(E)-en-1-il),9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(5'-hidroxi-5'-metil-hexa-1'(E),3'(E)-dien-1'-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 60 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(5'-etyl-5'hidroxi-hepta-1'(E),3'(E)-dien-1'-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(6'-hidroxi-hexa-1'(E)3'(E)-dien-1'-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(5'-ciclopropil-5'-hidroxi-penta-1'(E),3'(E)-dien-1'-il)-9,10-secopregna-5(Z)-7(E),10,19-trieno (isómeros 5'(R) y 5'(S));
- 65 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(6'-hidroxi-6'-metil-hepta-1'(E),3'(E)-dien-1'-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
- 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-(2-hidroxi-2-pentil)-fenilmetoxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;

ES 2 298 264 T3

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-(3-hidroxi-3-propil)-fenilmetoxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R-(4-hidroxi-4-metil-1-pentiloxilmetil)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
5 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4-hidroxi-4-metil-1-pent-2-iniloximetil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4-hidroxi-4-trifluorometil-5,5-trifluoro-1-pent-2-iniloximetil)-9,10-seco-pregna-5
(Z),7(E),10(19)-trieno;
10 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[3-(2-hidroxi-2-propil)-fenoximetil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxy-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
15 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxi-2-propil)-5-metilfenil)-metoxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxi-2-propil)-5-metoxifenil)-metoxi)metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10
(19)-trieno;
20 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-hidroxi-3-etil-1-pentilometil)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-hidroxi-3-etil-1-pentilsulfonilmetil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
25 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-((1-hidroxi-1-metil)etil)fenilometil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3,3-difluoro-4-hidroxi-4-metil-1-pentiloximetil)-9,10-seco-pregna-5(Z)-7(E),10(19)-trieno;
30 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R-(6'-etil-6'-hidroxi-oct-1'-in-1'-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(7'-etil-7'-hidroxi-non-1'-in-1'-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno;
35 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(1,5-dihidroxi-5-etil-2-heptin-1-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno; isómero
A;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5-etil-5-hidroxi-1-metoxi-2-heptin-1-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno;
isómero A;
40 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(1-etoxi-5-etil-5-hidroxi-2-heptin-1-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno; isómero A;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(1-etoxi-4-hidroxi-4-etil-2-hexin-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno;
isómero A;
45 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(1-etoxi-4-hidroxi-4-etil-2-hexin-1-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno; isómero A;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(4-etil-4-hidroxi-1-hexin-1-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)10(19)17(20)(Z)-tetraeno;
50 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(5-etil-5-hidroxi-1-heptin-1-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19),17(20)(Z)-tetraeno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20-(6-etil-6-hidroxi-1-octin-1-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraeno;
55 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5-etil-4,4-difluoro-5-hidroxi-heptiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4,4-dichloro-5-hidroxi-5-metil-hexiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno;
60 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4,4-difluoro-5-hidroxi-5-metil-hexiloxi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E)-10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4-fluoro-4-metil-pentil-oxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4-etyl-4-fluoro-hexiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
65 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5-fluoro-5-metil-hexil-oxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R),20(S)-Trihidroxi-20-(4-etyl-4-hidroxi-1-hexil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;

ES 2 298 264 T3

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-metoxi-20-(4-etyl-4-hidroxi-1-hexil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-etoxi-20-(4-etyl-4-hidroxi-1-hexil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
5 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-[3-(2-hidroxi-2-metil-1-propoxi)-prop-1E-en-1-il]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(4-etyl-4-hidroxi-1-hexiltio)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
10 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[5-metil-5-hidroxi-1-hexiltio]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[3-(1-metil-1-hidroxietil)benciltio]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
15 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-metil-3-hidroxi-1-butiltio)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5-etyl-5-hidroxi-hept-1(E)-en-3-in-1il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
20 24-oxo-1(S),3(R),25-Trihidroxi-20(S)-9,10-seco-colesta-5(Z),7(E),10,19-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-oxo-4-hidroxi-4-etyl-1-hexiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20-metil-18-(5-metil-5-hidroxi-hexiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
25 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-metil-18-(4-etyl-4-hidroxi-hexiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20-metil-18-(4-etyl-4-hidroxi-hex-2-iniloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20-metil-18-(4-hidroxi-4-metilpentiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
30 1(S),3(R)-Dihidroxi-20-metil-18-(4-hidroxi-4-metil pent)-2-in-1-iloxi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20-metil-18-(3,1-hidroxi-1-metiletil)fenilmetiloxi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
no;
35 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(1-metoxi-4-hidroxi-4-metil-1-pentil)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno; isómero A;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(1-etoxi-4-hidroxi-4-metil-1-pentil)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno; isómero A;
40 1(S),3(R),25-Trihidroxi-(20(S)-9,10-seco-colesta-5(Z),7(E),10(19),23(E)-tetraeno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-(20(S)-(6'-hidroxi-6'-metil-4'(E)-hepten-1'-il)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno;
45 1(S),3(R),22(S),25-Tetrahidroxi-20(R),9,10-seco-colesta-5(Z),7(E),10(19),23(E)-tetraeno;
22(S)-Etoxi-1(S)-3(R),25-trihidroxi-10(R)-,9,10-seco-colesta-5(Z),7(E),10(1,23(E)tetraeno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-(3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoximetil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraeno o
50 el correspondiente isómero 20(R);
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-(3-(1-hidroxi-1-metiletil)feniltiometil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraeno o
el correspondiente isómero 20(R);
55 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(S)-(4-hidroxi-4-metilpent-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraeno;
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5-etyl-5-hidroxihept-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraeno o el corres-
pondiente isómero 20(S);
60 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5-etyl-5-hidroxihepta-1(E),3(E)-dien-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetra-
eno o el correspondiente isómero 20(S);
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3-ciclopropil-3-hidroxiprop-1(E)-en-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetra-
65 eno (isómero 24(S)) o el correspondiente isómero 24(R); y
1(S),3(R)-Dihidroxi-20(1,5-dihidroxi-5-etyl-2-heptin-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)Z-tetraeno,
los dos isómeros 22.

El corticoesteroide puede ser un esteroide tópico del grupo I, II, III o IV. El corticoesteroide se selecciona entre el grupo que consiste en betametasona (9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metil pregn-1,4-dieno-3,20-diona) y sus ésteres como el 21-acetato, 17-adamantoato, 17-benzoato, 17-valerato y 17,21-dipropionato; Alclometasona y sus ésteres como el dipropionato; clobetasol y sus ésteres como el propionato; clobetasona y sus ésteres como el 17-butirato; 5 desoximetasona; diflucortolon y sus ésteres; diflorasona y sus ésteres como el diacetato; flucinonid; flumetasona y sus ésteres como el pivalato; fluocinolon y sus éteres y ésteres como el acetónido; fluticasona y sus ésteres como el propionato; fluprednideno y sus ésteres como el acetato; Halcinonida; hidrocortisona y sus ésteres como el 17-butirato; mometasona y sus ésteres como el furoáto y triamcinolon y sus éteres y ésteres como el acetónido; así como 10 sus mezclas. Los ejemplos más preferidos de los corticoesteroideos son betametasona o sus ésteres como el 17-valerato o el 17,21-dipropionato, clobetasol o sus ésteres como el propionato, triamcinolon o sus éteres o como el acetónido o el acetónido-21-N-benzoil-2-metil-p-alaninato o el acetónido-21-(3,3-dimetilbutirato), o hidrocortisona o sus ésteres como el 17-butirato.

La composición de la presente invención puede ser preparada de acuerdo con métodos bien conocidos por el 15 experto en la técnica de la formulación farmacéutica. Por tanto, las composiciones no acuosas pueden ser preparadas incorporando los componentes en una base de ungüento o lociones bien conocidos como parafina líquida o Plastibase® (una base preparada a partir de polietileno (PM medio de aproximadamente 21.000) y parafina líquida) o ESMA-P® (una cera microcristalina). Sin embargo, generalmente es preferido seleccionar un excipiente para la base de ungüento 20 o loción que, al ser aplicado, confiera a la piel, cabello y cuero cabelludo una apariencia menos aceitosa que la parafina líquida como, por ejemplo, heptametilnonano.

Como un ejemplo, la preparación de una composición según la invención se realiza normalmente fundiendo el 25 excipiente de base (por ejemplo, heptametilnonano y/o aceite de ricino hidrogenado) añadiendo una solución (normalmente a una concentración en el intervalo de 0,0005-2,5% p/p) del análogo de vitamina D en la cantidad necesaria de disolvente, por ejemplo, Arlamol® E, seguido de la adición de una dispersión del corticoesteroide en excipiente de 30 base, normalmente con un tamaño de partículas de 0,1 a 20 μm y enfriando seguidamente la mezcla. Los intervalos típicos de contenidos de los diversos componentes en la composición acabada según la invención son de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,3% p/p, preferentemente 0,01-0,2% p/p del corticoesteroide, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,035% p/p del análogo de vitamina D, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% p/p, preferentemente de aproximadamente 0,5-10% p/p del agente para aumentar la viscosidad, opcionalmente de 35 aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% p/p del tensioactivo y de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% p/p del disolvente, siendo normalmente el resto principalmente un excipiente de base como el heptametilnonano anteriormente mencionado. La composición puede contener también otros aditivos comúnmente usados como 40 antioxidantes (por ejemplo, α -tocoferol).

En una realización particular destinada a la aplicación sobre el cuero cabelludo, la presente composición puede 45 comprender adicionalmente un tensioactivo. Este puede ser ventajoso en los casos en los que esté destinada a aplicar la composición y dejarla sobre el cuero cabelludo durante un periodo de tiempo suficiente para asegurar que los componentes activos son adsorbidos en la piel del cuero cabelludo después de que el resto de la composición haya sido escurrida por lavado para proporcionar al cabello una apariencia " limpia" (no aceitosa). El tensioactivo puede 50 ser seleccionado entre ésteres grasos de un tipo generalmente considerado como adecuado para una aplicación sobre el cuero cabelludo, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno-sorbitán, monopalmitato de polioxietileno-sorbitán, monoestearato de polioxietileno-sorbitán o monooleato de polioxietileno-sorbitán. Sin embargo, algunos análogos de vitamina 55 D tienden a degradarse en presencia de cantidades incluso pequeñas de los ácidos grasos libres que se encuentran como impurezas en los ésteres. Los tensioactivos preferidos para ser incluidos en composiciones que comprenden estos análogos de vitamina D son, por lo tanto, éteres, por ejemplo, éteres seleccionados entre el grupo que consiste en octoxinol-n de fórmula $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, en la que n es un número entero de 1 a 70, nonoxinol-n de fórmula $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$ en la que p es número entero de 4 a 40 y un polioxietileno-alquil C_{12-22} éter, 60 por ejemplo, polioxietileno-lauril-éter, polioxietileno-cetil-éter, polioxietileno-estearil-éter o polioxietileno-oleil-éter.

La composición resultante puede ser introducida convenientemente en un recipiente apropiado, por ejemplo, un tubo metálico o de plástico, una botella o un dispositivo de suministro provisto con medios adecuados para medir una 65 dosis correcta de la composición.

La composición de la invención puede comprender adicionalmente un agente anti-fúngico que es seleccionado, por ejemplo, entre el grupo que consiste en miconazol, clotrimazol, terbinafín, ciclopirox, bifonazol, nistatina, cetoconzol, econazol y fluconazol.

60 Preferentemente, las composiciones según la invención no contienen compuestos terapéuticamente efficaces seleccionados entre el grupo que consiste en derivados de xantina, pentoxyfilina, propentofilina y torbafilina o cualquier otra xantina o derivado de xantina.

65 Las composiciones según la invención pueden ser usadas en un método de tratamiento de la soriasis y enfermedades de la piel relacionadas, por ejemplo, sebo-soriasis del cuero cabelludo, que comprende administrar por vía tópica una cantidad eficaz de una composición según la invención a un paciente que necesita este tratamiento. Dicho método comprende preferentemente la administración tópica una o dos veces al día de una dosificación terapéuticamente

ES 2 298 264 T3

suficiente de dicha composición. La composición según la invención contiene preferentemente de forma aproximada 0,001-0,5 mg/g o ml, preferentemente de forma aproximada 0,001-0,25 mg/g o ml de la vitamina D o análogo de vitamina D y aproximadamente 0,05-2 mg/g o ml, preferentemente de forma aproximada 0,1-1,5 mg/g o ml del corticoesteroide.

5 La invención es adicionalmente ilustrada por medio de los siguientes ejemplos que no están destinados en modo alguno a limitar el alcance de la invención como es reivindicada.

Ejemplo 1

10 *Formulación de gel que contiene calcipotriol y betametasona*

15 Para producir 1 kg de formulación de gel, se fundieron 30 g de aceite de ricino hidrogenado conjuntamente con 749 fg de heptametilnonano a 85-90°C y se enfrió con homogenización hasta aproximadamente 60°C. La mezcla se enfrió seguidamente a 25-30°C con agitación. Se pusieron en suspensión 643 mg de dipropionato de betametasona en 50 g de heptametilnonano y se añadieron a la base de gel homogenizada. Se disolvieron 52,2 mg de hidrato de Calcipotriol o 50 mg de calcipotriol en 170 g de polioxipropileno-15-estearil-éter y se añadieron a la mezcla de los demás ingredientes, y la formulación se homogeneizó para asegurar una distribución homogénea de los componentes activos. La formulación de gel resultante era estable cuando fue almacenada a 40°C durante 3 meses, indicando una 20 vida en almacenamiento de al menos de 2 años a temperatura ambiente. Las cifras de estabilidad se muestran en las tablas 1 y 2 siguientes.

25 TABLA 1

Comienzo 5°C/1 mes		40°C 1 mes		40°C 3 meses	
BDP%FOS	calcipotri. %FOS	BDP	calcipotri. %FOS	BDP	calcipotri. %FOS
0,23	1,59	0,91	1,52	1,02	1,33
BDP % FOS	Calcipotri Kvant.	BDP % FOS	Calcipotri Kvant.	BDP % FOS	Calcipotri Kvant.
		0,634	50,16	0,642	50,0

45

50

55

60

65

ES 2 298 264 T3

TABLA 2

Comienzo 5°C/1 mes		40°C 1 mes		40°C 3 meses	
BDP	%FOS	BDP	%FOS	BDP	%FOS
0,23	0,62	0,91	0,66	1,02	0,8

1 g de la loción contiene:

Betametasona (como dipropionato: 0,25 mg
0,643 mg)

Calcipotriol (como hidrato: 50 µg
52,2 µg)

Polioxipropileno-15-estearil-éter 170 mg
(Arlamol®E)

Aceite de ricino hidrogenado 30 mg

Heptanoetilnonano (Arlamol®HD)
hasta completar 1 g

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición de gel farmacéutica sustancialmente no acuosa para ser aplicada sobre la piel, en que dicha composición comprende al menos una vitamina D o análogo de vitamina D seleccionado entre el grupo que consiste en seocalcitol; calcipotriol; calcitriol; tacalcitol; maxacalcitol; paricalcitol; falecalcitriol; 1 α ,24S-dihidroxi-vitamina D2 y (S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno, así como mezclas de la misma;
- 10 al menos un corticoesteroide seleccionado entre el grupo que consiste en betametasona, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolon, diflorasona, flucinocid, flumetasona, fluocinolon, fluticasona, fluprednideno, halcinonida, hidrocortisona, mometasona, triancinolon y ésteres y acetónidos farmacéuticamente aceptables sí como sus mezclas; y
- 15 al menos un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en
- (i) compuestos de formula general $R^3(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (I) en la que x está en el intervalo de 2-60, R^1 en cada una de las unidades x es independientemente H o CH_3 , R^2 es alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada o benzoilo y R^3 es H o fenilcarboniloxi;
- 20 (ii) di-ésteres alquílicos C_{4-10} (lineales o ramificados) de ácidos dicarboxílicos C_4-C_8 ;
- (iii) alquil C_{12-18} -benzoatos lineales o ramificados;
- 25 (iv) ésteres alquílicos C_{2-4} lineales o ramificados de ácidos alcanoicos o alquenoicos C_{10-18} lineales o ramificados;
- (v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanoicos C_{8-24} ;
- 30 (vi) alcanoles C_{18-24} primarios ramificados;
- 30 comprendiendo adicionalmente dicha composición un agente geleficiente tixotrópico como excipiente de aumento de la viscosidad en una cantidad que de lugar a una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 5 mPa.s a aproximadamente 500 mPa.s.
- 35 2. Una composición según la reivindicación 1 que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 10 mPa.s a aproximadamente 250 mPa.s, como desde aproximadamente 20 mPa.s hasta aproximadamente 100 mPa.s.
3. Una composición según la reivindicación 1, en la que el agente gelificante tixotrópico es aceite de ricino hidrogeno.
- 40 4. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho disolvente es seleccionado entre compuestos de fórmula general $H(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (II) en la que R^1 , x y R^2 son como se definieron en la reivindicación 1, y sus mezclas.
- 45 5. Una composición según la reivindicación 4, en la que R^1 es CH_3 .
6. Una composición según la reivindicación 4, en la que dicho disolvente es polioxipropileno-15-estearil-éter.
- 50 7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el análogo de vitamina D se selecciona entre el grupo que consiste en calcipotriol, calcitriol; tacalcitol; maxacalcitol y 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[((3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno, así como sus mezclas.
- 55 8. Una composición una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el análogo de vitamina D es eficaz contra la soriasis y estados relacionados en seres humanos.
9. Una composición según la reivindicación 8, en la que dicho análogo de vitamina D es calcipotriol o su hidrato.
- 60 10. Una composición según la reivindicación 1, en la que dichos ésteres o acetónidos de dicho corticoesteroide se seleccionan entre el grupo que consiste en 17-valerato, 17-propionato, 17,21-dipropionato, acetónido, acetónido-21-N-benzoil-2-metil-p-alaninato, acetónido-21-(3,3-dimetilbutirato) y 17-butirato.
11. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que contiene 0,001-0,25 mg/g o ml de dicho análogo de vitamina D y 0,05-2 mg/g o ml de dicho corticoesteroide, en particular 0,1-1,5 mg/g o ml de dicho corticoesteroide.
- 65 12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende esencialmente los siguientes ingredientes (por g de la composición):

ES 2 298 264 T3

Betametasona (como dipropionato: 0,643 mg) 0,25 mg

Calcipotriol (como hidrato: 52,2 μ g) 50 μ g

5 Polioxipropileno-15-estearil-éter (Arlamol®E) 170 mg

Aceite de ricino hidrogenado 30 mg

10 Heptanoetilnonano (Arlamol®HD) hasta completar 1 g

13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende adicionalmente un agente antifúngico preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en miconazol, clotrimazol, terbinafin, ciclopirox, bifonazol, nistatina, cetoconazol, econazol y fluconazol.

15 14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para ser aplicada al cuero cabelludo.

15. Una composición según la reivindicación 14, que comprende adicionalmente un tensioactivo.

20 16. Una composición según la reivindicación 15, en la que el tensioactivo se selecciona entre el grupo que consiste en octoxinol-n de fórmula $C_8H_{17}C_6H_4(OCH_2CH_2)_nOH$, en la que n es un número entero de 1 a 70, nonoxinol-n de fórmula $C_9H_{19}C_6H_4(OCH_2CH_2)_pOH$ en la que p es número entero de 4 a 40 y un polioxietileno-alquil C_{12-22} -éter, por ejemplo, polioxietileno-lauril-éter, polioxietileno-cetil-éter, poloxisletileno-estearil-éter o poloxietileno-oleil-éter.

25 17. Uso de una composición una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento tópico de la soriasis y estados relacionados en seres humanos.

25 18. El uso de la reivindicación 17, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento tópico de la soriasis del cuero cabelludo.

30

35

40

45

50

55

60

65