



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0915439-6 B1



(22) Data do Depósito: 29/06/2009

(45) Data de Concessão: 08/10/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE GEL TÓPICA, BEM COMO USO DE UM AGENTE ATIVO PARA TRATAMENTO DE CERATOSE ACTÍNICA EM COMBINAÇÃO COM UM AGENTE CERATOLITICAMENTE ATIVO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/06; A61K 31/196; A61K 31/513; A61K 31/60; A61P 17/12.

(30) Prioridade Unionista: 07/07/2008 EP 08012237.7.

(73) Titular(es): ALMIRALL HERMAL GMBH.

(72) Inventor(es): MANFRED MELZER; CARMEN MATTHIES; KLAUS TREUDLER; CHRISTOPH WILLERS; HENNING MALLWITZ.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009004682 de 29/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/003568 de 14/01/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/01/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE GEL TÓPICA, BEM COMO USO DE UM AGENTE ATIVO PARA TRATAMENTO DE CERATOSE ACTÍNICA EM COMBINAÇÃO COM UM AGENTE CERATOLITICAMENTE ATIVO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO A presente invenção refere-se a uma composição de gel tópica compreendendo (a) um agente ativo para tratamento de ceratose actínica, (b) um agente ceratoliticamente ativo, (c) um formador de gel e (d) um solvente orgânico para uso no tratamento de ceratose actínica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO DE GEL TÓPICA, BEM COMO USO DE UM AGENTE ATIVO PARA TRATAMENTO DE CERATOSE ACTÍNICA EM COMBINAÇÃO COM UM AGENTE CERATOLITICAMENTE ATIVO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO"**.

[001] A presente invenção refere-se a uma composição tópica para uso como um medicamento para o tratamento de ceratose actínica.

[002] Ceratose actínica é um carcinoma *in situ* da epiderme. Ela se refere a uma proliferação de ceratinócitos transformados restritos à epiderme, que é caracterizada por uma alta taxa de mutação de, entre outros, o gene supressor de tumor p53 e o gene telomerase. Ela é adicionalmente associada com aberrações cromossomiais características que são tipicamente também encontradas em carcinomas de células escamosas invasivos da pele. Em cerca de 10% de todos os pacientes que sofrem de ceratose actínica, e particularmente em cerca de 30% dos pacientes com supressão imune adicional, um carcinoma de célula escamosa da pele se desenvolve durante o desenvolvimento adicional da condição. Desse modo, uma diagnose de ceratose actínica geralmente constitui uma indicação para tratamento.

[003] Na terapia de ceratose actínica, métodos cirúrgicos e físicos diferentes tais como criocirurgia, curetagem, terapia de excisão, terapia a laser e terapia de Raios-X leve foram descritos. Além disso, formas diferentes de farmacoterapia para o tratamento de ceratose actínica são conhecidas. Por exemplo, inibidores de ciclo-oxigenase tais como diclofenac, antimetabólitos tal como 5¹-fluorouracil e moduladores imunes tal como imiquimod foram usados para o tratamento de ceratose actínica.

[004] A farmacoterapia de ceratose actínica é frequentemente efetuada por aplicação tópica das fármacos correspondentes, particu-

larmente na forma de cremes à base de água e géis ou na forma de soluções alcoólicas.

[005] Com relação ao creme à base de água e formulações de gel conhecidos no estado da técnica, verificou-se ser vantajoso que estas formulações têm que ser emborrachadas na pele. No processo de esfregadura com um creme ou formulação de gel, um agente ativo compreendido no mesmo é tipicamente distribuído sobre uma grande área da pele. Portanto, é dificilmente possível aplicar creme à base de água ou formulações de gel especificamente às áreas de pele atualmente em necessidade de tratamento. Com relação a soluções alcoólicas, verificou-se que estas formulações tendem a se deslocar, particularmente na aplicação à cabeça e áreas da face onde ceratose actínica ocorre particularmente frequentemente. Desse modo, soluções alcoólicas não são receptivas a dosagem precisa de agentes ativos. Devido a sua adequabilidade inadequada para dosagem específica, as formulações de acordo com o estado da técnica são contactadas com áreas desnecessariamente grandes de pele que aumenta a grau e risco de efeitos colaterais. Além disso, verificou-se que fármacos tais como 5'-fluorouracil tendem a cristalizar de formulação aquosa ou alcoólica quando armazenadas naquela forma por um período de tempo correspondente a vida útil típica de tais formulações.

[006] O WO-A-96/32112 descreve composições para tratamento de dano actínico à pele compreendendo 5'-fluorouracil, um agente de descascamento de pele superficial e um veículo farmacologicamente aceitável, em particular, na forma de uma solução alcoólica. Para o tratamento de ceratoses actínicas agudas, teores de 5'-fluorouracil de 5 a 10 % são sugeridos. Verificou-se que aplicação tópica de composições compreendendo 5'-fluorouracil nestas quantidades induz efeitos colaterais substanciais. Além disso, a solução alcoólica descrita tende a se deslocar quando topicamente aplicada à superfície da pele.

[007] Existe uma necessidade de composições tópicas adequadas para uso como um medicamento para o tratamento de ceratose actínica tendo alta eficiência no tratamento com efeitos colaterais mínimos e permitindo dosagem exata.

[008] A presente invenção, portanto, proporciona uma composição de gel tópica compreendendo:

- (a) um agente ativo para o tratamento de ceratose actínica,
- (b) um agente ceratoliticamente ativo,
- (c) um formador de gel, e
- (d) um solvente orgânico

[009] para uso no tratamento de ceratose actínica.

[0010] A composição é tipicamente em uma forma para aplicação direta à pele. Desse modo, a composição é preferivelmente não encapsulada tal como por um emplastro.

[0011] É preferido que a composição compreenda menos do que 5 % em peso, particularmente menos do que 1 % em peso, mais preferivelmente menos do que 0,5 % em peso de água. É particularmente preferido que a composição seja substancialmente livre de água.

[0012] A combinação específica de componentes na composição de acordo com a invenção tem um número de vantagens.

[0013] Particularmente, esta combinação resulta em uma alta disponibilidade farmacológica do agente ativo, permitindo que as composições que, apesar de um teor de fármaco relativamente baixo, tenha uma alta eficiência no tratamento de ceratose actínica. Além disso, as composições podem ser precisamente dosadas ambos com relação à quantidade aplicada, bem como à área de pele-alvo. As composições são adicionalmente vantajosas em que elas são absorvidas ou secadas rapidamente, que elas não requerem esfregadura na pele, e que elas não se deslocam mesmo quando aplicadas, por exemplo, em áreas verticais de cabeça e/ou face. Particularmente, verificou-se que

somente efeitos colaterais mínimos são observados no uso da composição de acordo com a invenção. Além disso, as composições de acordo com a invenção são estáveis sobre períodos típicos de armazenagem, tal como por 3 anos, mesmo quando agentes ativos tal como 5'-fluorouracil são usados.

[0014] A composição de acordo com a invenção está presente na forma de um gel. O gel geralmente tem qualquer viscosidade adequada para o produto a ser aplicado, por exemplo, com uma escova, em uma área de pele afetada por ceratose actínica sem deslocamento da composição. Uma composição tendo uma viscosidade na faixa de 300 a 1500 mPas a 20 °C, particularmente 500 a 1200 mPas a 20°C, mais preferivelmente 600 a 900 mPas a 20°C é particularmente preferido. A viscosidade é medida preferivelmente com um sistema de medição DIN Z3 em condições de $D = 57,2 \text{ seg}^{-1}$ e $T = 20^\circ\text{C}$. Tal gel pode ser dosado particularmente precisamente sem deslocamento quando topicamente aplicado.

[0015] De acordo com a invenção, uma composição é preferida no qual o agente ativo para tratamento de ceratose actínica é selecionado a partir do grupo consistindo em inibidores de ciclo-oxigenase, moduladores imunes tópicos, antimetabólitos, e misturas dos mesmos. Exemplos de inibidores de ciclo-oxigenase adequados são ibuprofen, diclofenac, etodolac, celecoxib e piroxicam. Exemplos de moduladores imunes tópicos incluem imiquimod, resiquimod e sotirimod. Antimetabólitos preferidos são antimetabólitos tendo uma estrutura de pirimidina, particularmente 5'-fluorouracil.

[0016] É particularmente preferido que o agente ativo para tratamento de ceratose actínica seja selecionado a partir do grupo consistindo em antimetabólitos tendo uma estrutura de pirimidina, no qual 5'-fluorouracil é particularmente preferido. Além disso, é preferido que a composição compreende 0,1 a 10 % em peso, particularmente 0,25 a

4,5 % em peso do agente ativo para tratamento de ceratose actínica. Em uma concretização preferida da invenção, a composição compreende menos do que 2 % em peso do agente ativo para tratamento de ceratose actínica. Mais preferivelmente, a composição compreende 0,4 a 1 % em peso de um agente ativo para tratamento de ceratose actínica. Surpreendentemente, as composições de acordo com a invenção são altamente eficientes no tratamento de ceratose actínica mesmo com teores de fármaco relativamente baixos.

[0017] A composição compreende pelo menos um agente ceratoliticamente ativo. O termo "agente ceratoliticamente ativo" conforme aqui usado refere-se a um agente que é adequado para efetuar a dissolução e destaque de corneócitos a partir do "stratum corneum".

[0018] Preferivelmente, o agente ceratoliticamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em agonistas de receptor de retinoide, ureia, ácidos orgânicos, particularmente hidróxi ácidos carboxílicos, e misturas dos mesmos. Exemplos de agonistas de receptor de retinoide adequados incluem adapaleno e retinoides, particularmente tretinoin, isotretinoin, motretinide, tazaroteno e/ou retinol. Ácidos orgânicos particularmente preferidos são ácido glicólico, ácido acético, ácido láctico e/ou ácido salicílico. Ácido salicílico é especialmente preferido. Além disso, é preferido que a composição compreenda 0,025 a 30 % em peso, particularmente 0,1 a 20 % em peso, mais preferivelmente 2 a 20 % em peso, mais preferivelmente 5 a 15 % em peso de um agente ceratoliticamente ativo.

[0019] A composição adicionalmente compreende pelo menos um formador de gel. O termo "formador de gel" conforme aqui usado se refere a um componente da composição que junto com o solvente orgânico formará uma massa viscoelástica consistindo em suspensões coloidais. Formadores de gel diferentes são adequados para uso na composição de acordo com a invenção. Uma composição é particu-

larmente preferida no qual o formador de gel é selecionado a partir do grupo consistindo em homopolímeros e copolímeros de vinila, derivados de celulose, e misturas dos mesmos.

[0020] É particularmente preferido que os homopolímeros e copolímeros de vinila são copolímeros baseados em ácido acrílico ou ácido metacrílico ou ésteres dos mesmos e metacrilato de metila. Exemplos de copolímeros adequados baseados no ácido acrílico ou ácido metacrílico ou ésteres dos mesmos e metacrilato de metila são copolímero de acrilato de etila-metacrilato de metila (Eudragit NE), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila (Eudragit L, Eudragit S ou Rohaglit S), e copolímero de metacrilato de butila-metacrilato de metila (Plastoid B), preferivelmente Plastoid B.

[0021] Derivados de celulose preferidos são ésteres de celulose, tal como nitrato de celulose. De acordo com uma concretização preferida, a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um formador de gel selecionado a partir do grupo consistindo em copolímeros baseados em ácido acrílico ou ácido metacrílico ou ésteres dos mesmos e metacrilato de metila, e pelo menos um formador de gel selecionado a partir do grupo consistindo em derivados de celulose. Verificou-se que tal combinação de formadores de gel é particularmente capaz de formar, junto com o solvente orgânico, um gel que pode ser precisamente dosado, não requer esfregadura da pele e não se desloca quando topicamente aplicada.

[0022] É particularmente preferido que a composição de acordo com a invenção compreende 1 a 30 % em peso, particularmente 2 a 20 % em peso, mais preferivelmente 5 a 15 % em peso de um formador de gel.

[0023] A composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um solvente orgânico. É preferido que o solvente orgânico seja selecionado a partir do grupo consistindo em C₁-C₁₀ alcoóis, ésteres

de C₁-C₁₀ alcoóis com C₁-C₁₀ ácidos carboxílicos, C₃-C₈ alquil cetonas, e misturas dos mesmos. Exemplos de solventes adequados incluem etanol, isopropanol, butanol, acetato de etila, acetato de butila e acetona. Preferivelmente, o solvente orgânico compreende um C₁-C₆ álcool e um éster de C₁-C₆ álcool com um C₂-C₆ ácido carboxílico. É particularmente preferido que o solvente orgânico tenha um ponto de ebulição abaixo de 100°C, particularmente abaixo de 90 °C, mais preferivelmente abaixo de 80 °C.

[0024] É adicionalmente preferido que a composição compreenda 1 a 90 % em peso, particularmente 50 a 80 % em peso, mais preferivelmente 60 a 75 % em peso de um solvente orgânico. Verificou-se surpreendentemente que o solvente usado de acordo com a invenção em combinação com o formador de gel proporciona uma alta disponibilidade do agente ativo e adicionalmente proporciona uma composição que pode ser precisamente dosada, não requer esfregadura da pele e não se desloca quando topicamente aplicada.

[0025] De acordo com uma concretização preferida, a composição de acordo com a invenção adicionalmente compreende um intensificador de penetração de pele. É preferido que o intensificador de penetração de pele seja selecionado a partir do grupo consistindo em alcoóis C₂-C₁₀ alifáticos polivalentes, polialquilenos glicóis com C₂-C₄ grupos alquilenos, éteres alcoilatados de alcoóis alifáticos polivalentes C₂-C₁₀ e polialquilenos glicóis com grupos alquilenos C₂-C₄, azones, terpenos, terpenoides, pirrolidonas, sulfóxidos, e misturas dos mesmos. Verificou-se que a presença de um intensificador de penetração de pele na composição de acordo com a invenção aperfeiçoa adicionalmente a disponibilidade do agente ativo e permite a redução da quantidade de agente ativo sem manutenção do efeito farmacológico.

[0026] É particularmente preferido que o intensificador de penetração de pele compreenda um sulfóxido, particularmente sulfóxido de

dimetila. Exemplos de intensificadores de penetração de pele adicionais são alcoóis polivalentes, particularmente C₂-C₈ glicóis, tais como propileno glicol ou butileno glicol, e glicerol. É adicionalmente preferido que a composição compreenda 1 a 50 % em peso, particularmente 3 a 15 % em peso, mais preferivelmente 5 a 10 % em peso de um intensificador de penetração de pele.

[0027] De acordo com uma concretização particularmente preferida, a composição compreende:

(a) 0,25 a 4,5 % em peso, particularmente 0,4 a 1 % em peso do agente ativo para tratamento de ceratose actínica, preferivelmente 5'-fluorouracila,

(b) 2 a 20 % em peso, particularmente 5 a 15 % em peso do agente ceratoliticamente ativo, preferivelmente ácido salicílico,

(c) 2 a 20 % em peso, particularmente 5 a 15 % em peso do formador de gel, preferivelmente uma combinação de um homopolímero ou copolímero de (met)acrilato e um derivado de celulose,

(d) 40 a 70 % em peso, particularmente 50 a 60 % em peso de um éster de um C₁-C₄ álcool com um C₂-C₄ ácido carboxílico,

(e) 5 a 30 % em peso, particularmente 10 a 20 % em peso de um C₁-C₄ álcool, e

(f) 3 a 15 % em peso, particularmente 5 a 10 % em peso do intensificador de penetração de pele, preferivelmente sulfóxido de dimetila.

[0028] A composição pode, além disso, compreender adicionalmente componentes farmacologicamente aceitáveis costumeiros. Contudo, componentes de óleo tal como óleo mineral são geralmente menos desejáveis na composição porque eles podem causar um descascamento de pele indesejável e podem ser comedogênicos. Portanto, é geralmente preferido que a composição compreenda menos do que 5 % em peso, particularmente menos do que 1 % em peso, mais preferi-

velmente menos do que 0,1 % em peso de um componente de óleo. É particularmente preferido que a composição seja substancialmente livre de óleo.

[0029] A invenção também se refere a um método de tratamento de ceratose actínica em um paciente, cujo método compreende aplicação à área afetada de uma composição de gel tópica de acordo com a invenção.

[0030] A invenção também se refere ao uso da composição da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de ceratose actínica.

[0031] A invenção é adicionalmente descrita em mais detalhe com referências aos seguintes exemplos que não limitam o escopo da invenção de qualquer modo:

Exemplo 1:

[0032] Um produto foi preparado tendo a seguinte composição (% em peso).

5'-Fluorouracil	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butila, metacrilato de metila)	4,00
Nitrato de celulose	5,00
Sulfóxido de dimetila	8,00
Etilacetato	56,50
Etanol	16,00

Exemplo 2:

[0033] Um produto foi preparado tendo a seguinte composição (% em peso)

5'-Fluorouracil	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butila, metacrilato de metila)	5,00
Nitrato de cellulose	4,00

Sulfóxido de dimetila	10,00
Etilacetato	54,50
Etanol	16,00

Exemplo 3:

[0034] Um produto foi preparado tendo a seguinte composição (% em peso).

5'-Fluorouracil	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butila, metacrilato de metila)	5,00
Nitrato de cellulose	4,00
Sulfóxido de dimetila	8,00
Etilacetato	56,50
Etanol	16,00

Exemplo 4:

[0035] Um produto foi preparado tendo a seguinte composição (% em peso).

5'-Fluorouracil	0,50
Ácido láctico	10,00
Poli(metacrilato de butila, metacrilato de metila)	5,00
Nitrato de cellulose	4,00
Sulfóxido de dimetila	8,00
Etilacetato	56,50
Etanol	16,00

Exemplo 5:

[0036] Um produto foi preparado tendo a seguinte composição (% em peso)

5'-Fluorouracil	0,50
Ácido láctico	5,00
Ácido salicílico	5,00
Poli(metacrilato de butila, metacrilato de metila)	5,00

Nitrato de cellulose	4,00
Sulfóxido de dimetila	8,00
Etilacetato	56,50
Etanol	16,00

Exemplo 6:

[0037] Um produto foi preparado tendo a seguinte composição (% em peso):

Ibuprofen	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butila, metacrilato de metila)	5,00
Nitrato de cellulose	4,00
Sulfóxido de dimetila	8,00
Etilacetato	56,50
Etanol	16,00

Exemplo 7:

[0038] Um produto foi preparado tendo a seguinte composição (% em peso).

5'-Fluorouracil	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butila, metacrilato de metila)	4,00
Nitrato de cellulose	5,00
Sulfóxido de dimetila	10,00
Etilacetato	56,50
Etanol	14,00

[0039] Os produtos obtidos estavam na forma de um gel tendo uma viscosidade de cerca de 770 mPas a 20°C. Os produtos podem ser precisamente aplicados na ceratose actínica com uma escova fina. Devido à evaporação de solventes, o gel rapidamente forma uma película na pele em deslocamento.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de gel tópica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 0,25 a 4,5 % em peso de um agente ativo para tratamento de ceratose actínica, selecionado a partir do grupo consistindo em inibidores de ciclo-oxigenase, moduladores imunes tópicos, anti-metabólitos, e misturas dos mesmos,

(b) um agente ceratoliticamente ativo,

(c) um formador de gel, e

(d) um solvente orgânico, selecionado a partir do grupo consistindo em C₁-C₁₀ alcoóis, ésteres de C₁-C₁₀ alcoóis com C₁-C₁₀ ácidos carboxílicos, C₃-C₈ alquil cetonas, e misturas dos mesmos,

e compreendendo menos do que 5 % em peso de água,

para uso no tratamento de ceratose actínica.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende menos do que 1 % em peso de água, e preferencialmente é substancialmente livre de água.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o gel tem uma viscosidade na faixa de 300 a 1500 mPas, preferencialmente de 600 a 900 mPas, a 20 °C,

em que a viscosidade é medida preferivelmente com um sistema de medição DIN Z3 em condições de $D = 57,2 \text{ seg}^{-1}$.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o agente ativo para tratamento de ceratose actínica é 5'-fluorouracil.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende 0,4 a 1 % em peso do agente ativo para tratamento de ceratose actínica.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o agente ceratoliticamen-

te ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em agonistas de receptor de retinoide, ureia, ácidos orgânicos e misturas dos mesmos, preferencialmente é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido glicólico, ácido acético, ácido láctico, ácido salicílico, e misturas dos mesmos, e mais preferencialmente é ácido salicílico.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que compreende 0,025 a 30 % em peso, preferencialmente 5 a 15 % em peso, do agente ceratoliticamente ativo.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o formador de gel é selecionado a partir do grupo consistindo em homopolímeros e copolímeros de vinila, derivados de celulose e misturas dos mesmos.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que compreende 1 a 30 % em peso, preferencialmente 5 a 15 % em peso, do formador de gel.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado a partir do grupo consistindo em C₁-C₁₀ alcoóis, ésteres de C₁-C₁₀ alcoóis com C₁-C₁₀ ácidos carboxílicos e misturas dos mesmos, e preferencialmente compreende um C₁-C₆ álcool e um éster de C₁-C₆ álcool com um C₂-C₆ ácido carboxílico.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o solvente orgânico tem um ponto de ebulição abaixo de 100 °C, e preferencialmente abaixo de 80 °C.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que compreende 1 a 90 % em peso, preferencialmente 60 a 75 % em peso, do solvente orgânico.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações

cações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um intensificador de penetração de pele, em que o intensificador de penetração de pele é preferencialmente selecionado a partir do grupo consistindo em alcoóis C_2 - C_{10} alifáticos polivalentes, polialquilenos glicóis tendo C_2 - C_4 grupos alquilenos, éteres não-alcoxilados de alcoóis C_2 - C_{10} alifáticos polivalentes e polialquilenos glicóis tendo C_2 - C_4 grupos alquilenos, azones, terpenos, terpenoides, pirrolidonas, sulfóxidos e misturas dos mesmos, e mais preferencialmente é sulfóxido de dimetila.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende 1 a 50 % em peso, preferencialmente 5 a 10 % em peso, do intensificador de penetração de pele.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) 0,25 a 4,5 % em peso do agente ativo para tratamento de ceratose actínica,
- (b) 2 a 20 % em peso do agente ceratoliticamente ativo,
- (c) 2 a 20 % em peso do formador de gel,
- (d) 40 a 70 % em peso de um éster de um C_1 - C_4 álcool com um C_2 - C_4 ácido carboxílico,
- (e) 5 a 30 % em peso de um C_1 - C_4 álcool, e
- (f) 3 a 15 % em peso do intensificador de penetração de pele.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) 0,25 a 4,5 % em peso de 5'-fluorouracila,
- (b) 2 a 20 % em peso de ácido salicílico,
- (c) 2 a 20 % em peso de um formador de gel que é uma combinação de um homopolímero ou copolímero de (met)acrilato e um derivado de celulose,

(d) 40 a 70 % em peso de um éster de um C₁-C₄ álcool com um C₂-C₄ ácido carboxílico,

(e) 5 a 30 % em peso de um C₁-C₄ álcool, e

(f) 3 a 15 % em peso de dimetilsulfóxido.

17. Uso de um agente ativo caracterizado por ser para preparar uma composição de gel tópica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 para o tratamento de ceratose actínica em combinação com um agente ceratoliticamente ativo.