

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 349 966**

21 Número de solicitud: 200803090

51 Int. Cl.:
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **30.10.2008**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2011**

Fecha de la concesión: **07.11.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **18.11.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
**IGNACIO UMBERT MILLET
PLAZA MANUEL CORACHAN N. 4
08017 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:
UMBERT MILLET, IGNACIO

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

54 Título: **FORMULACIONES TOPICAS PARA EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS.**

57 Resumen:

Formulación tópica para el tratamiento de verrugas. Comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de imiquimod, y proporciones variables de: ácido retinoico, como antiproliferativo de queratinocitos, inhibidor de la progresión de éstos a carcinoma in situ, e inhibidor de la transcripción viral de los virus oncogénicos HPV 16, HPV18 E6, E7; y uno o varios componentes antioxidantes, seleccionados de entre: extracto de ajo; aceite de melaleuca; extracto de té verde; ácido elágico; vitamina E; quercitina; ácido lipoico; ácido salicílico; urea; curcumina; apigenina; gel de fruta roja (berry gel); y resveratrol. Preferentemente, el imiquimod está presente en una proporción comprendida entre el 0,02 y el 0,06% en peso del peso total de la formulación y el ácido retinoico está presente en una proporción comprendida entre el 0,010 y el 0,2% en peso del peso total de la formulación.

ES 2 349 966 B1

DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas para el tratamiento de verrugas.

5 Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a una formulación tópica para el tratamiento de todo tipo de verrugas, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de imiquimod.

10 Antecedentes de la invención

Las verrugas, o papilomas, son infecciones víricas de la piel y de las membranas mucosas, que se suelen producir por inoculación directa. Las verrugas más importantes son las verrugas comunes (*verruca vulgaris*), las verrugas plantares (*verruca plantaris*), y las verrugas ano-genitales (*condiloma acuminatum*).

Gran parte de los papilomas, y en casi todos los casos de los ano-genitales, están causados por el virus de papiloma humano HPV (*Human Papilloma Virus*), virus de DNA de doble cadena que provoca una proliferación celular escamosa. El HPV es también el agente causal más importante del carcinoma de cervix uterina (que en países como India, representa el 26% de los cánceres femeninos).

Ancestralmente se han tratado las verrugas mediante remedios vegetales, tales como el extracto de ficus (ya conocido y referenciado por Avicena), el ajo, el vinagre, etc.

Modernamente se han empleado métodos destructivos de las verrugas, tales como la crioterapia, la terapia láser y la cirugía.

No obstante, últimamente se están desarrollando un buen número de fármacos, de entre los que cabe destacar los descritos en la patente US4689338, basados en imidazolquinolinas, como por ejemplo el imiquimod (1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina), introducido en el mercado con el producto Aldara® de 3M, que tiene una buena acción antivírica contra el HPV.

En la literatura científica existe un buen número de publicaciones que muestran la eficacia del imiquimod contra el virus HPV, especialmente en verrugas genitales (HENGEE, U.R.; CUSINI, M., *Topical immunomodulators for the treatment of external genital warts, cutaneous warts and molluscum contagiosum*. British Journal of Dermatology 2003; 149 (Suppl. 66): 15-19; BRADY, S; WILSON, J.D., *Closing the feedback loop: an audit of the use of imiquimod for the treatment of genital warts*. JEADY 2004; 18: 314-317). Esta utilización del imiquimod está descrita también en el documento de patente EP1889602.

Se conocen asimismo otros compuestos eficaces como antivíricos contra el HPV, tales como la curcumina (ver documentos de patente JP1012058 y US2001/0025034, así como el artículo de DIVYA, Chandrasekhar S.; PILLAI, Radhakrishna, *Antitumor Action of Curcumin in Human Papillomavirus Associated Cells Involves Downregulation of Viral Oncogenes. Prevention of NFkB and AP-1 Translocation and Modulation of Apoptosis*.; Molecular Carcinogenesis (2006) 45: 320-332), el extracto de té verde (ver documentos de patente CN1239669).

Un problema que se encuentra en la técnica actual es que el sistema inmunológico (células dendríticas y células de Langerhans) no reconocen los distintos tipos de virus (más de 60), de HPV, produciendo el papiloma o verruga.

Existe además en dermatología la percepción generalizada de que la asociación de los anteriores principios activos no es generalmente eficaz contra las afecciones dermatológicas, pues se potencian los efectos oxidativos comunes, y se aumenta la toxicidad.

Persiste pues, en el estado de la técnica actual, la necesidad de formulaciones nuevas y mejoradas, exentas de los anteriores inconvenientes, y dotadas de una mayor eficacia y de menos efectos secundarios.

55 Explicación de la invención

A tal finalidad, el objeto de la presente invención es una nueva formulación tópica para el tratamiento de verrugas, del tipo de las que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de imiquimod, y que en esencia, de acuerdo con la parte caracterizante de la reivindicación 1, se caracteriza porque comprende además proporciones variables de:

- ácido retinoico, como antiproliferativo de queratinocitos, inhibidor de la progresión de éstos a carcinoma *in situ*, e inhibidor de la transcripción viral de los virus oncogénicos HPV 16, HPV 18 E6, E7; y

- uno o varios componentes antioxidantes, seleccionados de entre: extracto de ajo; aceite de melaleuca; extracto de té verde; ácido elálgico; vitamina E; quercitina; ácido lipoico; ácido salicílico; urea; curcumina; apigenina; gel de fruta roja ("*berry gel*"); y resveratrol,

en ausencia de antiinflamatorios.

El ácido retinoico puede estar comprendido entre el 0,01% y el 0,2% en peso del peso total de la composición, y se emplea por diferentes motivos: por su característica de mejorar la penetración del medicamento; por su efecto antiproliferativo, al controlar la proliferación de los queratinocitos e inhibir la progresión de éstos a carcinoma; y por su capacidad de inhibir la expresión genética del HPV 16, HPV 18 E6, E7 por parte de los queratinocitos.

Según la invención, la vitamina E puede estar comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10% en peso del peso total de la formulación, el gel de fruta roja en una proporción de aproximadamente el 10% en peso del peso total de la formulación, y la quercitina en una proporción de aproximadamente el 10% en peso del peso total de la formulación.

El extracto de té verde se utiliza en forma de catequina, por su importante actividad antiviral y antioxidante, así como también antiproliferativa e inmunoestimuladora.

El inventor ha pensado en la posibilidad de añadir licopeno, que ha descartado, dada su difícil aplicación en formulaciones tópicas.

Las composiciones farmacéuticas dermatológicas de la presente invención actúan mejorando la coestimulación, es decir produciendo una mejor presentación del virus HPV ante las células del sistema inmunológico, y por tanto una estimulación del sistema inmunológico para combatir la infección.

Las nuevas composiciones farmacéuticas dermatológicas de la presente invención son de efectos sorprendentes, pues hasta el presente, se ha creído que la asociación de estos componentes tendría un efecto contraproducente o anti-sinérgico, por provocar unos componentes mutuamente la oxidación de los otros, disminuyendo consecuentemente su respectiva acción antioxidante.

Por el contrario, lejos de lo que cabía suponer, los inventores han verificado que la asociación de componentes antivíricos contra el HPV, permite potenciar la acción antivírica individual y colectiva, lo que permite disminuir las cantidades terapéuticamente efectivas de los componentes, rebajando considerablemente los efectos tóxicos o secundarios que presentan los principios activos.

La mezcla de antioxidantes naturales en botánica, tienen un efecto antivírico que permite mejorar la capacidad de reconocimiento del agente patógeno HPV.

En las reivindicaciones 2 y sucesivas se describen realizaciones y variantes de la formulación de la presente invención.

Una misma formulación de base sirve para todos los tipos de verrugas: verrugas comunes (*verruca vulgaris*), las verrugas plantares (*verruca plantaris*), y las verrugas ano-genitales (*condiloma acuminatum*), sin más que variar las proporciones de algunos de los componentes y añadir escasas proporciones de principios complementarios. Los inventores son de la opinión que la acción sinérgica puede ser debida a la concomitancia de factores víricos diferentes en cada uno de los tipos de verrugas, lo que haría que las formulaciones de la presente invención sean más eficaces al atacar, dada su conjunción de componentes, al mismo tiempo los diferentes tipos de factores víricos.

Descripción de formas de realización preferidas

El objeto de la invención es un producto medicamentoso de utilidad dermatológica para el tratamiento de patologías. Se describirán seguidamente ejemplos concretos de formulaciones magistrales particulares para el tratamiento de diferentes tipos de verrugas.

La formulación tópica para el tratamiento de verrugas de la presente invención, comprende tres principios activos:

- imiquimod,
- ácido retinoico, y
- uno o varios antioxidantes.

Las formulaciones de la invención están exentas de antiinflamatorios.

El imiquimod se emplea en tanto que un agente conocido por su eficacia contra los papilomas.

El ácido retinoico evita la proliferación de queratinocitos y la progresión de éstos a carcinoma *in situ*. Se emplea como factor de prevención con los virus oncogénicos que inducen el cáncer. Inhibe la expresión genética del HPV 16 por parte de los queratinocitos e inhibe la transcripción viral de los virus oncogénicos HPV 18 E6, E7.

Nunca anteriormente se había usado en formulaciones tópicas en concomitancia con el imiquimod.

Entre los componentes antioxidantes de acción antiviral que se emplean cabe destacar: extracto de ajo; aceite de melaleuca; extracto de té verde; ácido elágico; vitamina E; quercitina; ácido lipoico; ácido salicílico; urea; curcumina; apigenina; gel de fruta roja ("*berry gel*"); y resveratrol.

La combinación de los componentes antioxidantes se selecciona en función del tipo de verrugas a tratar: comunes, plantares o genitales.

Preferiblemente, el imiquimod está presente en una proporción comprendida entre el 0,02 y el 0,06% en peso del peso total de la formulación. La proporción preferente es de aprox. 0,0441666% en peso del peso total de la formulación.

El ácido retinoico está presente en una proporción comprendida entre el 0,010 y el 0,05% en peso del peso total de la formulación.

Se citan a continuación tres fórmulas de ejemplo según la invención para el tratamiento de diferentes tipos de verrugas. Se trata de las composiciones para 30 gramos de ungüentos de aplicación tópica.

Ejemplo 1

Verrugas genitales

25	Imiquimoid	12,5 mg
	Acido retinoico	0,025% - 0,050%
30	Extracto ajo	2%
	Aceite melaleuca	5%
	Extracto té verde	15%
35	Acido elágico	0,5%
	Vit E (alfa-tocoferol)	5%
	Quercitina	1%
40	Acido lipoico	5%
	Succinato litio	8%
45	Resveratrol	1%
	Pasta lassar	Csp 30 g
50	Pasta lassar : contiene <u>sulfato de zinc</u>	
	Otros componentes : tintura de thuya	2%
55		Aceite de ciprés
		2%
	Extracto camomilla	5%
	silimarina	2% - 5%

60

65

Ejemplo 2

Verrugas comunes

5	Imiquimoid	12,5 mg
	Acido retinoico	0,010% - 0,025%
	Extracto ajo	2%
10	Acido salicilico	3%
	Urea	5%-10%
	Aceite melaleuca	5%
15	Extracto té verde	5%
	Vit E (alfa-tocoferol).....	5%
	Quercitina	1%
20	Acido lipoico	5%
	Resveratrol	1%
25	Pasta lassar	Csp 30 g
	Otros componentes : tintura de thuya	2%
30	Aceite de ciprés	2%
	Extracto camomilla	5%

Nota: la urea podría estar comprendida entre el 5% y aprox. el 15% en peso.

35

Ejemplo 3

Verrugas plantares

40	Imiquimoid	12,5 mg
	Acido retinoico	0,025% - 0,050%
	Extracto ajo	2%
45	Acido salicilico	10-15%
	Urea	5-15%
	Aceite melaleuca	5%
50	Extracto té verde	10%
	Quercitina	1%
55	Acido elágico	0,5%
	Vit E (alfa-tocoferol)	5%
	Acido lipoico	5%
60	Curcumina	1%
	Resveratrol	1%
	Excipiente	Csp 30 g
65	Otros componentes : tintura de thuya	2%
	Aceite ciprés	2%

Es importante indicar que el ácido elágico que se emplea en el caso de las verrugas genitales y plantares podría incluirse bajo la forma de extracto de frambuesa, aun que es preferible su empleo como tal en una proporción del 0,5% en peso. Su asociación con la quercitina potencia el efecto antioxidante (actúan sinérgicamente). Por lo tanto su combinación en casos más graves de verrugas proporciona una gran potencia antioxidante.

5 El extracto de camomila posee un elevado porcentaje de apigenina, antioxidante que en este caso es preferible no emplearlo directamente.

10 La potencia de las presentes formulaciones está en que la combinación de elementos produce un efecto antiproliferativo importante y, consiguiente y simultáneamente, una gran mejora en la capacidad de reconocimiento del virus y por lo tanto una mejor respuesta del sistema inmunitario. La mezcla de los presentes antioxidantes produce un efecto antivírico contra el HPV, coadyuvado por la presencia de las proporciones indicadas de imiquimod y ácido retinoico, y presenta un efecto antioxidativo mutuo, aumentando la eficacia del fármaco.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición tópica farmacéutica que contiene

5 - una cantidad terapéuticamente efectiva de imiquimod;

- ácido retinoico; y

10 - uno o varios componentes antioxidantes, seleccionados de entre: extracto de ajo; aceite de melaleuca; extracto de té verde; ácido elálgico; vitamina E; quercitina; ácido lipoico; ácido salicílico; urea; curcumina; apigenina; gel de fruta roja ("*berry gel*"); y resveratrol,

para el tratamiento de las verrugas.

15 2. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el imiquimod está presente en una proporción comprendida entre el 0,02 y el 0,06% en peso del peso total de la formulación.

20 3. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el imiquimod está presente en una proporción aproximada del 0,0441666% en peso del peso total de la formulación.

4. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el ácido retinoico está presente en una proporción comprendida entre el 0,010 y el 0,2% en peso del peso total de la formulación.

25 5. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende extracto de ajo en una proporción de aproximadamente el 2% en peso del peso total de la formulación.

6. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende aceite de melaleuca en una proporción de aproximadamente el 5% en peso del peso total de la formulación.

30 7. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende extracto de té verde en una proporción comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% en peso del peso total de la formulación.

35 8. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende vitamina E en una proporción comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10% en peso del peso total de la formulación.

40 9. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende gel de fruta roja en una proporción de aproximadamente el 10% en peso del peso total de la formulación.

10. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende quercitina en una proporción de aproximadamente el 10% en peso del peso total de la formulación.

45 11. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende ácido lipoico en una proporción de aproximadamente el 5% en peso del peso total de la formulación.

12. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende resveratrol en una proporción de aproximadamente el 1% en peso del peso total de la formulación.

50 13. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, particularmente adaptada para el tratamiento de verrugas genitales, **caracterizada** porque comprende un compuesto con iones de Li, con efecto antiviral del HPV y antimicrobiano por inhibición del DNA polimerasa.

55 14. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 13, **caracterizada** porque comprende succinato de litio, en una proporción de aproximadamente el 8% en peso del peso total de la formulación.

60 15. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, particularmente adaptada para el tratamiento de verrugas genitales y/o las verrugas plantares, **caracterizada** porque comprende ácido elálgico, en una proporción de aproximadamente el 0,5% en peso del peso total de la formulación.

16. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, particularmente adaptada para el tratamiento de verrugas plantares, **caracterizada** porque comprende curcumina, en una proporción de aproximadamente el 1% en peso del peso total de la formulación.

65 17. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, particularmente adaptada para el tratamiento de verrugas plantares, **caracterizada** porque comprende ácido salicílico, en una proporción comprendida entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 15% en peso del peso total de la formulación.

18. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, particularmente adaptada para el tratamiento de verrugas plantares, **caracterizada** porque comprende urea, en una proporción comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% en peso del peso total de la formulación.

5 19. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, particularmente adaptada para el tratamiento de verrugas comunes, **caracterizada** porque comprende ácido salicílico, en una proporción de aproximadamente el 3% en peso del peso total de la formulación.

10 20. Composición tópica farmacéutica, según la reivindicación 1, particularmente adaptada para el tratamiento de verrugas comunes, **caracterizada** porque comprende urea, en una proporción comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% en peso del peso total de la formulación.

15 21. Composición tópica farmacéutica, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque comprende además proporciones variables de aceite de ciprés, tintura de thuya, silimarina y/o extracto de camomila.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud:200803090

22 Fecha de presentación de la solicitud: 30.10.2008

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: **A61K31/07** (2006.01)
A61K31/47 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	URQUHART J. L. et al. Treatment of multiple trichoepitheliomas with topical imiquimod and tretinoin. <i>Pediatric Dermatology</i> . 2005, Vol. 22, Nº 1, páginas 67-70, todo el documento.	1-21
A	BARRERA M. V. et al. Tratamiento quimioterápico tópico de la queratosis actínica y el cáncer cutáneo no melanoma: situación actual y perspectivas. <i>Actas Dermosifiliogr</i> . 2007, Vol. 98, páginas 556-562, todo el documento.	1-21
A	HENGGE U. R. et al. Topical immunomodulators for the treatment of external genital warts, cutaneous warts and Molluscum contagiosum. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2003, Vol. 149, Suppl 66, páginas 15-19, todo el documento.	1-21
A	BERMAN B. et al. Treatment of warts. <i>Dermatologic Therapy</i> . 2000, Vol. 13, páginas 290-304 ISSN 1396-0296, todo el documento.	1-21
A	ES 2083333 A1 (BEGOÑA GOZALO CORRAL) 01.04.1996, todo el documento.	1-21
A	WO 2006053223 A2 (ZARS INC.) 18.05.2006, todo el documento.	1-21
A	EP 0842660 A1 (CANCER INSTITUTE (HOSPITAL) CHINESE ACADAMY OF MEDICAL SCIENCE) 20.05.1998, todo el documento.	1-21
A	MALNTURFF J. E. et al. The role of Toll: how therapies targeting Toll-like receptors treat skin diseases. <i>Drug Discovery Today: Therapeutics Strategies</i> . 2006, Vol. 3, Nº 1, ISSN 1740-6773, todo el documento.	1-21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.11.2010

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.11.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Urquhart J. L. et al. Pediatric Dermatology. Vol. 22, Nº 1, páginas 67-70 (Todo el documento)	2005
D02	Barrera M. V. et al. Actas Dermosifiliogr. Vol. 98, páginas 556-562 (todo el documento)	2007
D03	Hengge U. R. et al. British Journal of Dermatology. Vol. 149, Suppl 66, páginas 15-19 (todo el documento)	2003
D04	Berman B. et al. Dermatologic Therapy. Vol. 13, páginas 290-304 ISSN 1396-0296 (todo el documento)	2000
D05	ES 2083333 A1 (BEGOÑA GOZALO CORRAL)	01.04.1996
D06	WO 2006/053223 A2 (ZARS INC.)	18.05.2006
D07	EP 0842660 A1 (CANCER INSTITUTE (HOSPITAL) CHINESE ACADAMY OF MEDICAL SCIENCE)	20.05.1998
D08	MaInturff J. E. et al. Drug Discovery Today: Therapeutics Strategies. Vol. 3, Nº 1, ISSN 1740-6773 (todo el documento)	2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención tiene por objeto una composición tópica farmacéutica que contiene:

- una cantidad terapéuticamente efectiva de imiquimod
- ácido retinoico y

- uno o varios componentes antioxidantes seleccionados entre extracto de ajo, aceite de melaleuca, extracto de té verde, ácido elágico, vitamina E, quercitina, ácido lipoico, ácido salicílico, urea, curcumina, apigenina, gel de fruta roja y resveratrol (reivindicaciones de la 1 a la 21).

D01 expone el caso de una paciente con tricoepiteliomas que es tratada tópicamente con imiquimod tres veces a la semana incrementándose después la frecuencia de aplicación a dos veces al día y añadiendo el tratamiento tópico con tretinoína al 1% en forma de gel una vez al día. La tretinoína aumenta la absorción de imiquimod normalizando la renovación epidérmica y reduciendo así la longitud y grosor de los tricoepiteliomas.

D02 detalla diferentes alternativas farmacológicas tópicas disponibles para el tratamiento de la queratosis actínica y de algunas formas de cáncer cutáneo superficial no melanoma como son los retinoides tópicos, entre ellos la tretinoína al 0.05%, o la crema de imiquimod al 5%.

D03 demuestra que además de la probada eficacia y seguridad del uso de imiquimod en el tratamiento de verrugas genitales, también parece ser adecuado para el tratamiento de verrugas comunes y *Molluscum contagiosum* en pacientes inmunodeprimidos. Menciona la utilización de cremas con un 1% ó un 5% de imiquimod.

D04 revisa distintos tratamientos para las diferentes clases de verrugas, entre ellos el uso tópico de imiquimod, tretinoína o ácido salicílico.

D05 anticipa una crema para el tratamiento de la psoriasis que contiene 0.2 g de ácido retinoico, 1 g de dipropionato de betametasona y 20 g de urea, adicionando 200 ml de excipiente graso del tipo mustela.

D06 divulga un sistema para el tratamiento de las verrugas que comprende una formulación farmacéutica y un parche. La formulación puede contener ácido salicílico, urea, imiquimod, alfa-hidroxiácido, resorcinol, peróxido de benzoilo, tretinoína, ácido tricloroacético, ácido láctico o sus mezclas.

D07 divulga una composición para tratar *Condiloma acuminata* que contiene extracto de té el cual, a su vez, contiene catequina. Si la composición se presenta en forma de ungüento debe contener entre 2% y 20% en peso de catequina.

D08 pone de manifiesto que, puesto que la sobreexpresión de los TLR (Toll-like receptor) se ha observado en algunas enfermedades cutáneas, la modulación de la función TLR podría constituir una estrategia terapéutica en las mismas. Así, el imiquimod es un agonista TLR útil en el tratamiento de enfermedades causadas por patógenos virales cutáneos y cánceres cutáneos y el ácido all-trans retinoico disminuye la expresión TLR pudiendo inhibir el desarrollo de tales enfermedades.

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

D01 expone el caso de una paciente con tricoepiteliomas que es tratada tópicamente con imiquimod tres veces a la semana incrementándose después la frecuencia de aplicación a dos veces al día y añadiendo el tratamiento tópico con tretinoína al 1% en forma de gel una vez al día. D02 detalla composiciones que contienen tretinoína al 0.05% y una crema de imiquimod al 5%. D03 menciona la utilización de cremas con un 1% ó un 5% de imiquimod. D04 revisa distintos tratamientos para las diferentes clases de verrugas, entre ellos el uso tópico de imiquimod, tretinoína o ácido salicílico. D05 anticipa una crema para el tratamiento de la psoriasis que contiene 0.2 g de ácido retinoico, 1 g de dipropionato de betametasona y 20 g de urea, adicionando 200 ml de excipiente graso del tipo mustela. D06 divulga un sistema para el tratamiento de las verrugas que comprende una formulación farmacéutica la cual puede contener ácido salicílico, urea, imiquimod, alfa-hidroxiácido, resorcinol, peróxido de benzoílo, tretinoína, ácido tricloroacético, ácido láctico o sus mezclas. D07 divulga una composición que se presenta en forma de ungüento con entre 2% y 20% en peso de catequina. Además, D08 pone de manifiesto que, puesto que la sobreexpresión de los TLR se ha observado en algunas enfermedades cutáneas, la modulación de la función TLR podría constituir una estrategia terapéutica en las mismas utilizando compuestos como imiquimod o ácido all-trans retinoico.

Así pues, en la literatura consultada constituida por documentos de patentes y por publicaciones científicas, se han encontrado composiciones farmacéuticas tópicas que contienen imiquimod, ácido retinoico así como los antioxidantes que puede contener la formulación objeto de la presente invención y sus posibles combinaciones. Sin embargo, aunque se ha encontrado el uso combinado de ácido retinoico con imiquimod, ambos forman parte de dos composiciones diferentes y en formulaciones que pueden contener algunos de los componentes que también están presentes en la composición tópica farmacéutica objeto de la presente invención las concentraciones de los compuestos, en la mayoría de los documentos mencionados, no se corresponden con las reivindicadas. Por consiguiente, las reivindicaciones de la 1 a la 21 cumplen con los requisitos de novedad y actividad inventiva.