

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 233**

51 Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2003 E 03725242 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 1513514**

54 Título: **Formulaciones tópicas de hidroximataresinol**

30 Prioridad:

19.06.2002 FI 20021184

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

27.02.2015

73 Titular/es:

**LINNEA SA (100.0%)
Via Cantonale
6595 Riazzino (Locarno), CH**

72 Inventor/es:

**KORTE, HELENA;
LEHTOLA, VELI-MATTI;
UNKILA, MIKKO;
HIILOVAARA-TEIJO, MERVI y
AHOTUPA, MARKKU**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 530 233 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas de hidroximatairesinol.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones tópicas que comprenden hidroximatairesinol para mejorar la apariencia física de la piel, o como conservantes o estabilizadores para otros ingredientes activos o vehículos en formulaciones tópicas.

10

Antecedentes de la invención

Los lignanos son compuestos fenólicos ampliamente distribuidos en plantas. Pueden encontrarse en diferentes partes (raíces, hojas, tallos, semillas, frutos) pero principalmente en cantidades pequeñas. En muchas fuentes (semillas, frutos), los lignanos se encuentran en forma de conjugados glicosídicos asociados con componentes fibrosos de las plantas. Las fuentes alimentarias de precursores de lignanos de mamíferos más comunes son los productos a base de grano no refinado. Las mayores concentraciones en plantas comestibles se han hallado en lino, seguido de en productos a base de grano no refinado, particularmente de centeno.

15

20

25

También se encuentran cantidades considerables de lignanos en árboles coníferos. El tipo de lignano difiere entre las diferentes especies y las cantidades de lignanos varían en las diferentes partes de los árboles. Los lignanos típicos en la picea de Noruega (*Picea abies*) son el hidroximatairesinol (HMR), la alfa-conidendrina, el ácido alfa-conidéndrico, el matairesinol, el isolariciresinol, el secoisolariciresinol, el liovilo, el picearesinol, el lariciresinol y el pinoresinol (Ekman R: Distribution of lignans in Norway spruce. Acta Academiae Aboensis, Ser B, 39:1-6, 1979). El componente individual de los lignanos de lejos más abundante en piceas es el HMR, aproximadamente un 60 por ciento del total de lignanos, el cual se encuentra principalmente en una forma libre no conjugada. Los lignanos de plantas como el hidroximatairesinol, el matairesinol, el lariciresinol y el secoisolariciresinol, son convertidos por la microflora del intestino en lignanos de mamífero, enterolactona o enterodiol. Los lignanos de mamíferos también pueden ser producidos de forma sintética (MB Groen and J Leemhius, Tetrahedron Letters 21, 5043, 1980).

30

Los lignanos son conocidos por tener efectos beneficiosos para la salud humana. Los beneficios para la salud obtenidos mediante una dieta rica en lignanos son, por ejemplo, un riesgo reducido de padecer varios cánceres y enfermedades cardiovasculares (Adlercreutz (1998) Phytoestrogens and human health, In: Reproductive and Developmental Toxicology (editado por Korach, K.). pp. 299-371, Marcel & Dekker, NY.).

35

También se ha constatado, en el documento WO 00/59946, que los lignanos como el hidroximatairesinol inhiben la peroxidación de lípidos y la oxidación de LDL, siendo de este modo útiles como antioxidantes.

40

Otros lignanos aparte del hidroximatairesinol también tienen un gran potencial antioxidante y antiinflamatorio. La acción antioxidante involucra todos los principales radicales libres como los aniones superóxido y los radicales peroxilo (K Prasad: Antioxidant activity of secoisolariciresinol diglucoside-derived metabolites, secoisolariciresinol, enterodiol and enterolactone. Int J Angiology 9:220-225 (2000)).

45

De acuerdo con algunos estudios, los lignanos también pueden prevenir cáncer de piel (Thompson L.U. (1993): Potential health benefits and problems associated with antinutrients in foods. Food Res. Int. 26, 131-149).

50

Se han descrito en el estado de la técnica preparaciones no tópicas, ya sea para uso cosmético o farmacéutico, que comprenden lignanos, especialmente lignanos que pueden estar derivados en grandes cantidades de la madera, o lignanos o derivados de lignanos, como ésteres polifenólicos, producidos a partir de tales lignanos derivados de madera.

55

El documento WO 01/03687 divulga preparaciones farmacéuticas, también preparaciones tópicas, que comprenden un fitoesterol y un fitoestrógeno. Según una alternativa, el fitoestrógeno puede ser un lignano. Algunos lignanos, como por ejemplo, el matairesinol, el lariciresinol, el isolariciresinol, el secoisolariciresinol, etc. se mencionan explícitamente. Sin embargo, el lignano hidroximatairesinol no se menciona. Además, tampoco se mencionan ésteres fenólicos de lignanos. Además, se trata de una preparación combinada que debe contener también un componente fitoesterol.

60

El documento WO 01/08651 divulga una preparación tópica, que puede ser una preparación farmacéutica o cosmética, que comprende ácido petroselinico, un compuesto fenólico, y un vehículo apropiado. Hay una larga lista de compuestos fenólicos apropiados, y los lignanos se mencionan como un ejemplo concreto de tales compuestos. Sin embargo, no se mencionan ejemplos específicos de lignanos. Tampoco se mencionan ésteres de lignanos.

65

El documento EP 0038600 divulga acetilésteres de enterolactona y el uso de los mismos en ungüentos, geles o pastas para aplicación local.

La patente US nº 4.343.796 divulga acetil- y propionil ésteres de enterodiol como ingredientes útiles en formulaciones tópicas.

5 M. Takasaki *et al.*, Cancer Letters 158 (2000) 53-59 divulga el uso del lignano arctigenina en combinación con un promotor en una formulación tópica como agente anticancerígeno.

10 S.I.Oikarainen *et al.*, Cancer Letters 161 (2000) 253-258 divulga un estudio en animales en el que se administró oralmente hidroximatairesinol y se observaron efectos antitumorales. No se divulgó ni sugirió ningún uso tópico del hidroximatairesinol.

15 La publicación de patente internacional WO 00/13661 divulga entre otros los lignanos enterodiol, enterolactona y matairesinol como ingredientes útiles en preparaciones tópicas. Las publicaciones de patente EP 38600 y EP 43150 divulgan acetilésteres de enterolactona y enterodiol, y propionilésteres de enterodiol como ingredientes útiles en formulaciones tópicas.

Sumario de la invención

20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones tópicas que comprenden hidroximatairesinol como ingrediente activo para uso cosmético.

Otro objetivo es proporcionar formulaciones tópicas que comprenden hidroximatairesinol activo como conservante o estabilizante para otros ingredientes activos y/o componentes vehículo, en las que dichas formulaciones son útiles como cosméticos.

25 De este modo, la presente invención se refiere al uso de un agente activo, que es hidroximatairesinol o un isómero geométrico o un estereoisómero del mismo, en una formulación tópica cosmética que comprende dicho agente activo en un vehículo dermatológicamente aceptable, en el que

30 La formulación es

- una formulación líquida seleccionada de entre el grupo formado por emulsiones, microemulsiones, lociones, suspensiones o soluciones;
- una formulación semisólida; o
- 35 - una espuma, un champú, un spray, un parche, una barra, un lote, un aditivo o una esponja.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

40 La expresión "formulación tópica" hace referencia a una composición destinada a ser puesta o extendida sobre la superficie de la piel.

45 La expresión "vehículo dermatológicamente aceptable" hace referencia a excipientes que son adecuados para su utilización en contacto directo con tejidos humanos sin efectos adversos indebidos o toxicidad, y que además son compatibles con otros componentes en la formulación. También se necesitan unas buenas propiedades estéticas cuando dicha formulación está destinada a propósitos cosméticos.

50 En adelante, por lignanos se entenderá hidroximatairesinol y sus isómeros geométricos y estereoisómeros.

Los lignanos pueden ser derivados a partir fuentes naturales, tales como lino, centeno, etc., o a partir de madera, en particular madera de coníferas. Alternativamente, los lignanos pueden producirse de forma sintética o mediante la utilización de métodos microbiológicos.

55 Actividad de los lignanos o derivados de lignano:

Los lignanos pueden ser útiles como ingredientes activos en preparaciones tópicas cosméticas, en particular como sustancias antienvjecimiento para tratar los síntomas del envejecimiento de la piel, ambos, fotoenvejecimiento e envejecimiento intrínseco, incluyendo arrugas de la piel como arrugas finas en el área de los ojos o "patas de gallo" o arrugas finas alrededor del área de la boca, pigmentación irregular, palidez, pérdida de resiliencia de la piel y elasticidad.

60 La siguiente tabla muestra el efecto antioxidante de los lignanos, utilizando un modelo in vitro de inhibición de la peroxidación de lípidos. En este modelo, se compararon compuestos lignanos con el potente y bien conocido antioxidante Trolox, que es un derivado soluble en agua de la vitamina E.

65

Compuesto probado:**Inhibición de la peroxidación de lípidos¹:**

Hidroximatairesinol (HMR)

0,06

Trolox

0,22

¹ La peroxidación de lípidos microsomales iniciada por tert-butilhidroperóxido, la detección de la peroxidación mediante quimioluminiscencia (Ahotupa M *et al.*, Clin biochem, 29:139-144, 1996). Los resultados se presentan como valores IC50 (es decir, la concentración de material probado que inhibe la peroxidación de lípidos en un 50%); µmol/L.

Debido a su actividad antioxidante los lignanos también pueden ser útiles en la prevención de la autooxidación de otros constituyentes inestables y fácilmente oxidables de composiciones tópicas. Dichos componentes fácilmente oxidables incluyen, por ejemplo, ácidos grasos de las series omega-3 y omega-6 y otras grasas típicamente presentes en, por ejemplo, formulaciones liposomales.

Cuando se utilizan en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable para formar una formulación tópica, la cantidad efectiva del lignano puede estar dentro del intervalo comprendido entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50%, preferentemente 0,01% a 20%. Ambas, la cantidad efectiva y la frecuencia de aplicación, variarán dentro de este intervalo en base a la afección particular de la piel que se trate, la edad y la condición física de la persona que reciba el tratamiento, la severidad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de tratamientos concurrentes, el o los agentes específicos empleados, el vehículo particular utilizado para dirigir el agente o los agentes, y otros factores similares dentro del conocimiento y la pericia de los expertos en la materia.

Formulaciones preferidas:

La formulación tópica puede ser una formulación líquida, una formulación semisólida o una espuma, un champú, un parche, una barra, un aditivo de composición o una esponja. Las formulaciones preferidas son las formulaciones líquidas o semisólidas.

Las formulaciones líquidas preferidas para uso tópico son preparaciones, con una variedad de viscosidades, destinadas a ser aplicadas sobre la piel o las uñas con el objetivo de obtener una acción local y una actividad transdérmica. Se trata de soluciones, emulsiones, microemulsiones, lociones o suspensiones que pueden contener una o más sustancias activas en un vehículo adecuado. Pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas, acuosa/alcohólicas o aceitosas; dispersiones de tipo loción o suero, emulsiones obtenidas mediante la dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (aceite-en-agua) o a la inversa (agua-en-aceite). También pueden contener conservantes antimicrobianos adecuados adicionales y antioxidantes, así como otros excipientes como estabilizantes, emulsionantes o espesantes.

Las formulaciones semisólidas para uso tópico están destinadas para la liberación local o transdérmica de la sustancia activa, o para su acción emoliente y protectora. Las preparaciones consisten en una base simple o compleja, en la que se disuelven o dispersan habitualmente una o más sustancias activas. Según su composición, la base puede influenciar la actividad de la preparación. Las preparaciones pueden contener excipientes adecuados como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes, emulsionantes, espesantes y promotores de la penetración. Pueden distinguirse varias categorías de preparaciones semisólidas para aplicación tópica: cremas, geles, ungüentos, pastas y cataplasmas.

Mientras que las lociones y las cremas pueden producirse mediante métodos de homogeneización convencionales conocidos por los expertos en la materia, también es posible utilizar un procedimiento de microfluidización que implica mezclar conjuntamente la fase acuosa y la fase grasa de dichas cremas y lociones en un homogeneizador de alta presión que reduce drásticamente el tamaño de partícula de la emulsión a aproximadamente 1/400 del tamaño de dichas partículas en cremas y lociones preparadas sin la aplicación de una alta presión. La microfluidización permite preparar cremas y lociones estables elegantes que contienen cantidades efectivas de un lignano o un éster de lignano sin la utilización de los emulsionantes y tensioactivos tradicionales.

Las composiciones también pueden estar en forma de una emulsión multifase, como una emulsión de tipo agua-en-aceite-en-agua como se divulga en la patente US nº 4.254.105, o agua-en-aceite-en-silicona.

Las formulaciones también pueden realizarse como una formulación liposomal, por ejemplo, según los métodos descritos en Mezei, J. Pharmaceut. Pharmacol., vol. 34, pp. 473-474 (1982), o modificaciones de los mismos. En tales composiciones, gotitas de la solución o la suspensión de lignano o del éster de lignano pueden incorporarse dentro de vesículas liposomales con la cáscara del liposoma siendo un fosfolípido u otros lípidos adecuados (por ejemplo, lípidos de la piel). Para formar una composición tópica, los liposomas pueden añadirse entonces a cualquier sistema de transporte descrito arriba de acuerdo con, por ejemplo, las formas de preparación, usos y composiciones de liposomas tópicos descritos en Mezei, Topics in Pharmaceutical Sciences, Breimer *et al.* Eds., pp. 345-358. Elsevier Science Publishers BV, N.Y. (1985), o de acuerdo con el método de evaporación en fase reversa descrito en Szoka *et al.* Proc. Nat. Acad. Sciences, vol. 75, pp. 4194-4198 (1978), y Diploses *et al.* J. Soc. Cosmetic

Chemists, vol. 43, pp. 93-100 (1992). Los lignanos también pueden incorporarse dentro de agentes complejantes, como ciclodextrinas o vesículas poliméricas con una cáscara que consiste en un material polimérico adecuado, como gelatina, gelatina entrecruzada, poliamida, poliacrilatos y similares, para formar una vesícula que se incorpora a continuación en la formulación tópica.

5

Componentes de vehículo preferidos:

El objetivo de los vehículos es facilitar la distribución de la composición cuando ésta se aplica sobre la piel. Vehículos, otros que o además de agua, pueden incluir emolientes sólidos o líquidos, solventes, emulsionantes, humectantes, espesantes, polvos, tensioactivos, hidratantes, exfoliantes, estabilizantes, conservantes, lubricantes, agentes quelantes, promotores de la penetración en la piel, agentes de rellenos, fragancias, perfumes, absorbentes de olor, colorantes y opacificantes.

10

De acuerdo con una forma de realización preferida, el lignano está en forma de un complejo de inclusión con una ciclodextrina.

15

Emolientes adecuados incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petrolatum, parafina, ceresina, ozokerita, cera microcristalina, perhidroescualeno dimetil polisiloxano, metilfenil polisiloxanos, copolímeros de silicona-glicol, ésteres de triglicéridos, monoglicéridos acetilados, glicéridos etoxilados, ésteres de alquilo de ácidos grasos, ácidos grasos y alcoholes, lanolino y derivados de lanolino, ésteres de alcohol polihídrico, esteroides, derivados de cera de abeja, alcoholes polihídricos y poliéteres, y amidas de ácidos grasos. Otros emolientes adecuados pueden encontrarse en Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª Ed., vol. 1, pp. 32-43 (1972).

20

Los emulsionantes pueden ser catiónicos, aniónicos, no iónicos, anfotéricos, o una combinación de los mismos. Los emulsionantes no iónicos son preferidos. Ejemplos de emulsionantes no iónicos que están disponibles comercialmente son sorbitanes, alcoholes grasos alcoxilados y poliglucósidos de alquilo. Emulsionantes aniónicos pueden incluir jabones, sulfatos de alquilo, fosfatos de monoalquilo y de dialquilo, sulfonatos de alquilo e isotianatos de acilo. Otros emulsionantes adecuados pueden encontrarse en McCutcheon, Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pp. 317-324 (1986).

25

30

Los conservantes adecuados para su uso con las presentes formulaciones incluyen alcanoles, en particular, etanol y alcohol de bencilo, parabenos, sorbatos, derivados de urea e isotiazolinonas.

35

Ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen goma xantana, goma xantana tolerante a la salmuera, hidroxipropilcelulosa, hidroetilcelulosa, carbopol y goma arábica, Sepigel 305 (disponible de Seppic Co., Francia), Veegum® o silicato de magnesio aluminio.

40

Como ejemplos de humectantes adecuados pueden mencionarse urea, PCA, aminoácidos, algunos polioles y otros compuestos con propiedades higroscópicas.

Otros ingredientes activos posibles:

La formulación tópica puede incluir un lignano o su mezcla como único ingrediente activo. De forma alternativa, el lignano también puede ser utilizado en combinación con otros agentes activos. Otros agentes activos adecuados incluyen antisépticos, antifúngicos, bactericidas, vitaminas, protectores solares, retinoides, agentes antialérgicos, agentes despigmentantes, agentes antiinflamatorios, hormonas y anestésicos.

45

La función de los lignanos en estas formulaciones puede ser proporcionar un efecto sinérgico en combinación con otro(s) ingrediente(s) activo(s), por ejemplo, un efecto antioxidante. De forma alternativa, la función de los mismos puede ser servir principalmente como conservante o estabilizante para el/los otro(s) ingrediente(s) activo(s) y/o vehículos.

50

Vehículos particularmente adecuados en las formulaciones:

55 a) Cremas:

Agentes emulsionantes agua-en-aceite como alcoholes de lana, ésteres de sorbitán y monoglicéridos.

60

Agentes emulsionantes aceite-en-agua como alcoholes de sulfato de ácidos grasos, jabones de sodio, polisorbato, ácidos grasos de polioxilo y ésteres de alcoholes grasos.

b) Geles

- Los geles lipofílicos habitualmente consisten en parafina líquida con polietileno o aceites grasos gelificados con silicio coloidal o jabones de aluminio.

65

- Los geles hidrofílicos consisten en agua, glicerol o propilenglicol gelificado con los agentes gelificantes adecuados, como almidón, derivados de celulosa, carbómeros y silicatos de magnesio-aluminio.

5 c) Ungüentos:

- Los ungüentos consisten en una base de fase única en la que se pueden dispersar sólidos o líquido.
- Ungüentos hidrofóbicos; las bases típicas utilizadas para formulaciones son parafinas duras, líquidas y líquidas ligeras, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras y polialquilsiloxanos líquidos.
- Ungüentos emulsionantes de agua; emulsionantes: alcoholes de lana, ésteres de sorbitan, monoglicéridos y alcoholes grasos, alcoholes grasos sulfato, polisorbatos, éter cetosteárico de macrogol o ésteres de ácidos grasos con macrogles.
- Ungüentos hidrofílicos; mezclas de macrogol sólidos y líquidos.

Los siguientes Ejemplos no limitativos arrojarán luz sobre la presente invención.

20 **Ejemplos**

Las siguientes formulaciones son ejemplos de formulaciones particularmente preferidas:

Ejemplo 1: Emulsión agua-en-aceite

Sustancia activa (hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)	0,01 - 20 %
Agente emulsionante ¹	1 - 25%
Humectante ²	5 - 80%
Conservante ³	0,01 – 0,5 %
Agua	20 - 50 %

¹ como ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, sesquioleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, mono-oleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán), alcoholes de lana y monoglicéridos

² como glicerina, propilenglicol

³ como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico

25 **Ejemplo 2: Emulsión aceite-en-agua**

Sustancia activa (hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)	0,01 - 20 %
Agente emulsionante ¹	1 - 25%
Humectante ²	5 - 80%
Conservante ³	0,01 – 0,5 %
Agua	20 – 50 %

¹ como alcoholes grasos sulfato, jabones de sodio, polisorbatos, ácidos grasos de polioxilo y ésteres de alcoholes grasos.

² como glicerina, propilenglicol

³ como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico

30 **Ejemplo 3: Gel**

Sustancia activa (hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)	0,01 - 1 %
Agente gelificante ¹	0,5 - 6 %
Solvente ²	10 - 45 %
Conservante ³	

Agua 20 - 50 %

¹ como almidón, derivados de celulosa, carbómeros y silicatos de magnesio-aluminio

² como etanol, isopropanol

³ como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico

Ejemplo 4: Ungüento

Sustancia activa 0,01 - 20%

(hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)

Base de ungüento ¹ 1 - 25%

Conservante ² 0,01 – 0,5 %

¹ como parafinas líquidas, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, macrogolos

² como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico

5 **Ejemplo 5: Emulsión aceite-en-agua**

Sustancia activa 1,0 %

(hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)

Alcohol de cetosteárido 25,0 %

Glicerina 4,0 %

Monoestearato de glicerilo 4,8 %

Metilparabeno 0,1 %

Propilparabeno 0,1 %

Agua 65,0 %

Ejemplo 6: Emulsión agua-en-aceite

Sustancia activa 1,0 %

(hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)

Alcohol de estearilo 35,0 %

Estearato de macrogol 8,0 %

Propilenglicol 10,0 %

Aceite mineral 5,0 %

Metilparabeno 0,1 %

Propilparabeno 0,1 %

Agua 40,8 %

10

Ejemplo 7: Ungüento

Sustancia activa 1,0 %

(hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)

Petrolatum 63,8 %

Parafina líquida 15,0 %

Estearato de glicerilo 10,0 %

Propilenglicol 10,0 %

Ácido sórbico 0,2 %

15

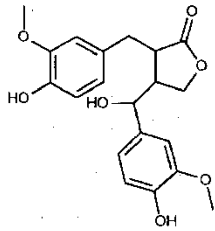
Ejemplo 8: Gel

Sustancia activa 0,1 %

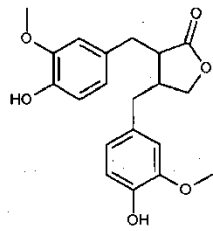
(hidroximatairesinol, matairesinoldibutirato)

Carbómero	3,0 %
Glicerina	10,0 %
Etanol	33,9 %
Agua	53,0 %

Esquema 1



Hidroximatairesinol



Matairesinol

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso cosmético de una formulación, que comprende un agente activo, que es hidroximatairesinol o un isómero geométrico o un estereoisómero del mismo, en un vehículo dermatológicamente aceptable, en el que la formulación es
- una formulación líquida seleccionada de entre el grupo formado por emulsiones, microemulsiones, lociones, suspensiones o soluciones;
 - una formulación semisólida; o
 - 10 - una espuma, un champú, un spray, un parche, un aditivo de composición o una esponja, y en el que la formulación se administra de forma tópica.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que la formulación líquida es una suspensión, una loción o una emulsión.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1, en el que la formulación semisólida es una crema, un gel, un ungüento, una pasta o una cataplasma.