

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 948**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61K 31/60** (2006.01)

**A61P 17/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2009 E 09776876 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2315581**

54 Título: **Composición tópica para el tratamiento de queratosis actínica**

30 Prioridad:

**07.07.2008 EP 08012237**

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

**06.04.2015**

73 Titular/es:

**ALMIRALL HERMAL GMBH (100.0%)**

**Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek, DE**

72 Inventor/es:

**MELZER, MANFRED;  
MATTHIES, CARMEN;  
TREUDLER, KLAUS;  
WILLERS, CHRISTOPH y  
MALLWITZ, HENNING**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 532 948 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 para el tratamiento de queratosis actínica

5 La invención se refiere a una composición tópica para su uso como medicamento para el tratamiento de la queratosis actínica.

10 La queratosis actínica es un carcinoma *in situ* de la epidermis. Se refiere a la proliferación de queratinocitos transformados restringidos a la epidermis, que se caracteriza por una alta tasa de mutación de, entre otros, el gen supresor de tumor p53 y el gen de la telomerasa. Está asociada adicionalmente a aberraciones cromosómicas características que típicamente se encuentran también en carcinomas invasivos de células escamosas de la piel. En aproximadamente el 10 % de todos los pacientes que sufren queratosis actínica y particularmente en aproximadamente el 30 % de los pacientes con inmunosupresión adicional, un carcinoma de células escamosas de la piel se desarrolla durante el desarrollo adicional de la afección. De esta manera, un diagnóstico de queratosis actínica generalmente constituye una indicación para el tratamiento.

15 En la terapia de queratosis actínica, se han descrito diferentes métodos quirúrgicos y físicos tales como criocirugía, curetaje, terapia de escisión, terapia con láser y terapia con rayos X suaves. Además, se conocen diferentes formas de farmacoterapia para el tratamiento de queratosis actínica. Por ejemplo, se han usado inhibidores de ciclooxigenasa tales como diclofenaco, antimetabolitos tales como 5'-fluorouracilo e inmunomoduladores tales como imiquimod, para el tratamiento de la queratosis actínica.

20 La farmacoterapia de queratosis actínica a menudo se efectúa por aplicación tópica de los fármacos correspondientes, particularmente en forma de cremas de base acuosa y geles o en forma de soluciones alcohólicas.

25 Respecto a las formulaciones de base acuosa de crema o gel conocidas en el estado de la técnica, se ha encontrado que es poco ventajoso que estas formulaciones tengan que frotarse en la piel. En el proceso de frotado en una formulación de crema o gel, un agente activo comprendido en su interior típicamente se distribuye sobre una gran zona de la piel. Por lo tanto, apenas es posible aplicar formulaciones acuosas de crema o gel específicamente a las zonas de la piel realmente que necesitan el tratamiento. Con respecto a las soluciones alcohólicas, se ha encontrado que estas formulaciones tienden a desparramarse, particularmente cuando se aplican en zonas de la cabeza y la cara donde la queratosis actínica ocurre particularmente a menudo. De esta manera, las soluciones alcohólicas tampoco son susceptibles de dosificación precisa de los agentes activos. Debido a su idoneidad inadecuada para dosificación específica, las formulaciones de acuerdo con el estado de la técnica se ponen en contacto con zonas innecesariamente grandes de la piel, lo que aumenta el grado y riesgo de efectos secundarios. Adicionalmente, se ha encontrado que los fármacos tales como 5'-fluorouracilo tienden a cristalizar en una formulación acuosa o alcohólica cuando se almacenan en esa forma durante un periodo de tiempo correspondiente a la vida útil típica de tales formulaciones. El documento WO-A-96/32112 desvela composiciones para tratar el daño actínico a la piel que comprenden 5'-fluorouracilo, un agente exfoliante de piel superficial y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en particular en forma de una solución alcohólica. Para el tratamiento de queratosis actínica aguda, se sugieren contenidos de 5'-fluorouracilo del 5 al 10 %. Se ha encontrado que la aplicación tópica de composiciones que comprenden 5'-fluorouracilo en estas cantidades induce efectos secundarios sustanciales. Adicionalmente, la solución alcohólica descrita tiende a desparramarse cuando se aplica tópicamente a la superficie de la piel.

30 Hay una necesidad de composiciones tópicas adecuadas para su uso como un medicamento para el tratamiento de queratosis actínica que tengan una alta eficacia en el tratamiento con efectos secundarios mínimos y que permitan una dosificación exacta.

35 Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición en gel tópica que comprende

- 40 (a) del 0,25 al 4,5 % en peso de agente activo para el tratamiento de queratosis actínica seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, inmunomoduladores tópicos, antimetabolitos y mezclas de los mismos,
- 45 (b) un agente queratolíticamente activo,
- (c) un formador de gel y
- (d) un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, ésteres de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> con ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cetonas de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y mezclas de los mismos

50 y que comprenden menos del 5 % en peso de agua para su uso en el tratamiento de queratosis actínica.

55 La composición típicamente está en una forma para aplicación directa a la piel. De esta manera, la composición preferentemente no está encapsulada tal como mediante un parche o tirta.

Se prefiere que la composición comprenda menos del 1 % en peso, más preferentemente menos del 0,5 % en peso de agua. Particularmente se prefiere que la composición esté sustancialmente libre de agua.

5 La combinación específica de componentes en la composición de acuerdo con la invención tiene numerosas ventajas.

10 En particular, esta combinación da como resultado una alta disponibilidad farmacológica del agente activo permitiendo que las composiciones que, a pesar de un contenido de fármacos relativamente bajo, tienen una alta eficacia en el tratamiento de queratosis actínica. Además, las composiciones pueden dosificarse con precisión tanto con respecto a la cantidad aplicada así como a la zona de la piel pretendida. Las composiciones son ventajosas adicionalmente en tanto que se absorben o secan rápidamente, que no requieren frotado sobre la piel y que no se desparraman ni siquiera cuando se aplican, por ejemplo en zonas verticales de la cabeza y/o la cara. En particular, se ha encontrado que solo se observan efectos secundarios mínimos durante el uso de la composición de acuerdo con la invención. Además, las composiciones de acuerdo con la invención son estables durante los periodos de almacenamiento típicos, tal como por ejemplo 3 años, incluso cuando se usan agentes activos tales como 5'-fluorouracilo.

20 La composición de acuerdo con la invención está presente en forma de un gel. El gel generalmente tiene cualquier viscosidad adecuada para el producto a aplicar, por ejemplo con un pincel, sobre un zona de la piel afectada por queratosis actínica sin desparramar la composición. Se prefiere particularmente una composición que tiene una viscosidad en el intervalo de 300 a 1500 mPas a 20 °C, particularmente de 500 a 1200 mPas a 20 °C, lo más preferentemente de 600 a 900 mPas a 20 °C. La viscosidad se mide preferentemente con un sistema de medición DIN Z3 en condiciones de  $D = 57,2 \text{ s}^{-1}$  y  $T = 20 \text{ °C}$ . Un gel de este tipo puede dosificarse de forma particularmente precisa sin desparramarse cuando se aplica por vía tópica.

25 De acuerdo con la invención, el agente activo para tratamiento de queratosis actínica se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, inmunomoduladores tópicos, antimetabolitos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de inhibidores de ciclooxigenasa adecuados son ibuprofeno, diclofenaco, etodolac, celecoxib y piroxicam. Los ejemplos de inmunomoduladores tópicos incluyen imiquimod, resiquimod y sotirimod. Los antimetabolitos preferidos son antimetabolitos que tienen una estructura de pirimidina, particularmente 5'-fluorouracilo.

35 Se prefiere particularmente que el agente activo para el tratamiento de queratosis actínica se seleccione del grupo que consiste en antimetabolitos que tienen una estructura de pirimidina, en el que 5'-fluorouracilo se prefiere particularmente. En una realización preferida de la invención, la composición comprende menos del 2 % en peso del agente activo para el tratamiento de queratosis actínica. Más preferentemente, la composición comprende de 0,4 a 1 % en peso de un agente activo para el tratamiento de queratosis actínica. Sorprendentemente, las composiciones de acuerdo con la invención son muy eficaces en el tratamiento de queratosis actínica incluso con contenidos de fármaco relativamente bajos.

40 La composición comprende al menos un agente queratolíticamente activo. La expresión "agente queratolíticamente activo" como se usa en este documento se refiere a un agente que es adecuado para efectuar la disolución y separación de corneocitos del estrato córneo.

45 Preferentemente, el agente queratolíticamente activo se selecciona del grupo que consiste en agonistas del receptor de retinoides, urea, ácidos orgánicos, particularmente ácidos hidroxicarboxílicos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de agonistas del receptor de retinoides adecuados incluyen adapaleno y retinoides, particularmente tretinoína, isotretinoína, motretinida, tazaroteno y/o retinol. Los ácidos orgánicos particularmente preferidos son ácido glicólico, ácido acético, ácido láctico y/o ácido salicílico. El ácido salicílico es especialmente preferido. Además, se prefiere que la composición comprenda del 0,025 al 30 % en peso, particularmente del 0,1 al 20 % en peso, más preferentemente del 2 al 20 % en peso, lo más preferentemente del 5 al 15 % en peso de un agente queratolíticamente activo.

55 La composición comprende además al menos un formador de gel. La expresión "formador de gel" como se usa en este documento se refiere a un componente de la composición que, junto con el disolvente orgánico, formará una masa viscoelástica que consiste en suspensiones coloidales. Son adecuados diferentes formadores de gel para su uso en la composición de acuerdo con la invención. Se prefiere particularmente una composición en la que el formador de gel se selecciona del grupo que consiste en homopolímeros y copolímeros de vinilo, derivados de celulosa y mezclas de los mismos.

60 Se prefiere particularmente que los homopolímeros y copolímeros de vinilo sean copolímeros basados en ácido acrílico o ácido metacrílico o ésteres de los mismos y metacrilato de metilo. Los ejemplos de copolímeros adecuados basados en ácido acrílico o ácido metacrílico o ésteres de los mismos y metacrilato de metilo son copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (Eudragit L, Eudragit S o Rohagit S) y el copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de metilo (Plastoid B), preferentemente Plastoid B.

- Los derivados de celulosa preferidos son ésteres de celulosa, tales como nitrato de celulosa. De acuerdo con una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende al menos un formador de gel seleccionado del grupo que consiste en copolímeros basados en ácido acrílico o ácido metacrílico o ésteres de los mismos y metacrilato de metilo, y al menos un formador de gel seleccionado del grupo que consiste en derivados de celulosa. Se ha encontrado que tal combinación de formadores de gel es particularmente capaz de formar, junto con el disolvente orgánico, un gel que puede dosificarse con precisión, no requiere frotado sobre la piel y no se desparrama cuando se aplica por vía tópica.
- Se prefiere particularmente que la composición de acuerdo con la invención comprenda del 1 al 30 % en peso, particularmente del 2 al 20 % en peso, lo más preferentemente del 5 al 15 % en peso de un formador de gel.
- La composición de acuerdo con la invención comprende al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, ésteres de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> con ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cetonas de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y mezclas de los mismos. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen etanol, isopropanol, butanol, acetato de etilo, acetato de butilo y acetona. Preferentemente, el disolvente orgánico comprende un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un éster de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Se prefiere particularmente que el disolvente orgánico tenga un punto de ebullición por debajo de 100 °C, particularmente por debajo de 90 °C, lo más preferentemente por debajo de 80 °C.
- Se prefiere adicionalmente que la composición comprenda del 1 al 90 % en peso, particularmente del 50 al 80 % en peso, más preferentemente del 60 al 75 % en peso de un disolvente orgánico. Se ha encontrado sorprendentemente que el disolvente usado de acuerdo con la invención en combinación con el formador de gel proporciona una alta disponibilidad del agente activo y proporciona además una composición que puede dosificarse con precisión, no requiere frotado sobre la piel y no se desparrama cuando se aplica por vía tópica.
- De acuerdo con una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende además un potenciador de la penetración en la piel. Se prefiere que el potenciador de la penetración en la piel se seleccione del grupo que consiste en alcoholes C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alifáticos polivalentes, polialquilenglicoles con grupos alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, éteres no alcoxilados de alcoholes C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alifáticos polivalentes y polialquilenglicoles con grupos alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, azonas, terpenos, terpenoides, pirrolidonas, sulfóxidos y mezclas de los mismos. Se ha encontrado que la presencia de un potenciador de la penetración en la piel en la composición de acuerdo con la invención mejora adicionalmente la disponibilidad del agente activo y permite una reducción de la cantidad de agente activo mientras mantiene el efecto farmacológico.
- Se prefiere particularmente que el potenciador de la penetración en la piel comprenda un sulfóxido, particularmente dimetilsulfóxido. Los ejemplos de otros potenciadores de la penetración en la piel son alcoholes polivalentes, particularmente glicoles C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, tales como propilenglicol o butilenglicol, y glicerol. Se prefiere adicionalmente que la composición comprenda del 1 al 50 % en peso, particularmente del 3 al 15 % en peso, más preferentemente del 5 al 10 % en peso de un potenciador de la penetración en la piel.
- De acuerdo con una realización particularmente preferida, la composición comprende
- (a) del 0,25 al 4,5 % en peso, particularmente del 0,4 al 1 % en peso del agente activo para el tratamiento de queratosis actínica, preferentemente 5'-fluorouracilo,
  - (b) del 2 al 20 % en peso, particularmente del 5 al 15 % en peso del agente queratolíticamente activo, preferentemente ácido salicílico,
  - (c) del 2 al 20 % en peso, particularmente del 5 al 15 % en peso del formador de gel, preferentemente una combinación de un homopolímero o copolímero de (met)acrilato y un derivado de celulosa,
  - (d) del 40 al 70 % en peso, particularmente del 50 al 60 % en peso de un éster de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con un ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,
  - (e) del 5 al 30 % en peso, particularmente del 10 al 20 % en peso de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y
  - (f) del 3 al 15 % en peso, particularmente del 5 al 10 % en peso del potenciador de la penetración en la piel, preferentemente dimetilsulfóxido.
- La composición puede comprender además otros componentes habituales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, los componentes oleosos tales como aceite mineral generalmente son menos deseables en la composición porque pueden provocar una sensación en la piel indeseable y pueden ser comedogénicos. Por lo tanto, generalmente se prefiere que la composición comprenda menos del 5 % en peso, particularmente menos del 1 % en peso, más preferentemente menos del 0,1 % en peso de un componente oleoso. Particularmente se prefiere que la composición esté sustancialmente libre de aceite.
- Se describe también un método para tratar queratosis actínica en un paciente, método que comprende aplicar a la zona afectada de la piel una composición en gel tópica de acuerdo con la invención.
- La invención se refiere también al uso de la composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de queratosis actínica.

## ES 2 532 948 T3

La invención se describe adicionalmente con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos;

### Ejemplo 1:

- 5 Se preparó un producto que tenía la siguiente composición (% en peso):

5'-Fluorouracilo	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo)	4,00
Nitrato de celulosa	5,00
Dimetilsulfóxido	8,00
Acetato de etilo	56,50
Etanol	16,00

### Ejemplo 2:

- 10 Se preparó un producto que tenía la siguiente composición (% en peso):

5'-Fluorouracilo	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo)	5,00
Nitrato de celulosa	4,00
Dimetilsulfóxido	10,00
Acetato de etilo	54,50
Etanol	16,00

### Ejemplo 3:

- 15 Se preparó un producto que tenía la siguiente composición (% en peso):

5'-Fluorouracilo	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo)	5,00
Nitrato de celulosa	4,00
Dimetilsulfóxido	8,00
Acetato de etilo	56,50
Etanol	16,00

### Ejemplo 4:

- 20 Se preparó un producto que tenía la siguiente composición (% en peso):

5'-Fluorouracilo	0,50
Ácido láctico	10,00
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo)	5,00
Nitrato de celulosa	4,00
Dimetilsulfóxido	8,00

## ES 2 532 948 T3

Acetato de etilo	56,50
Etanol	16,00

### Ejemplo 5:

Se preparó un producto que tenía la siguiente composición (% en peso):

5

5'-Fluorouracilo	0,50
Ácido láctico	5,00
Ácido salicílico	5,00
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo)	5,00
Nitrato de celulosa	4,00
Dimetilsulfóxido	8,00
Acetato de etilo	56,50
Etanol	16,00

### Ejemplo 6:

Se preparó un producto que tenía la siguiente composición (% en peso):

10

Ibuprofeno	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo)	5,00
Nitrato de celulosa	4,00
Dimetilsulfóxido	8,00
Acetato de etilo	56,50
Etanol	16,00

### Ejemplo 7:

Se preparó un producto que tenía la siguiente composición (% en peso):

15

5'-Fluorouracilo	0,50
Ácido salicílico	10,00
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo)	4,00
Nitrato de celulosa	5,00
Dimetilsulfóxido	10,00
Acetato de etilo	56,50
Etanol	14,00

Los productos obtenidos estaban en forma de un gel que tenía una viscosidad de aproximadamente 770 mPas a 20 °C. Los productos podían aplicarse con precisión sobre la queratosis actínica con un pincel fino. Debido a la evaporación de los disolventes, el gel formaba rápidamente una película sobre la piel sin desparramarse.

20

## REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica en gel que comprende
- 5 (a) del 0,25 al 4,5 % en peso de agente activo para el tratamiento de queratosis actínica seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, inmunomoduladores tópicos, antimetabolitos y mezclas de los mismos,  
 (b) un agente queratolíticamente activo,  
 (c) un formador de gel y  
 10 (d) un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, ésteres de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> con ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cetonas de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y mezclas de los mismos y que comprende menos del 5 % en peso de agua para su uso en el tratamiento de queratosis actínica.
- 15 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende menos del 1 % en peso de agua y preferentemente está sustancialmente libre de agua.
3. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el gel tiene una viscosidad en el intervalo de 300 a 1500 mPas, preferentemente de 600 a 900 mPas, a 20 °C medido con un sistema de medición DIN Z3 a D = 57,2 s<sup>-1</sup>.
- 20 4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente activo para el tratamiento de queratosis actínica es 5'-flourouracilo.
- 25 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende del 0,4 al 1 % en peso del agente activo para el tratamiento de queratosis actínica.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente queratolíticamente activo se selecciona del grupo que consiste en agonistas del receptor de retinoides, urea, ácidos orgánicos y mezclas de los mismos, preferentemente se selecciona del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido acético, ácido láctico, ácido salicílico y mezclas de los mismos y, más preferentemente, es ácido salicílico.
- 30 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende del 0,025 al 30 % en peso, preferentemente del 5 al 15 % en peso del agente queratolíticamente activo.
- 35 8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el formador de gel se selecciona del grupo que consiste en homopolímeros y copolímeros de vinilo, derivados de celulosa y mezclas de los mismos.
- 40 9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende del 1 al 30 % en peso, preferentemente del 5 al 15 % en peso del formador de gel.
- 45 10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, ésteres de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> con ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y mezclas de los mismos, y preferentemente, comprende un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un éster de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.
- 50 11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente orgánico tiene un punto de ebullición por debajo de 100 °C y preferentemente por debajo de 80 °C.
- 55 12. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende del 1 al 90 % en peso, preferentemente del 60 al 75 % en peso del disolvente orgánico.
- 60 13. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un potenciador de la penetración en la piel, en la que el potenciador de la penetración en la piel preferentemente se selecciona del grupo que consiste en alcoholes C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alifáticos polivalentes, polialquilenglicoles que tienen grupos alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, éteres no alcohilados de alcoholes C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alifáticos polivalentes y polialquilenglicoles que tienen grupos alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, azonas, terpenos, terpenoides, pirrolidonas, sulfóxidos y mezclas de los mismos y, más preferentemente, es dimetilsulfóxido.
- 65 14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende del 1 al 50 % en peso, preferentemente del 5 al 10 % en peso del potenciador de la penetración en la piel.
15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, que comprende
- (a) del 0,25 al 4,5 % en peso del agente activo para el tratamiento de queratosis actínica,

- (b) del 2 al 20 % en peso del agente queratolíticamente activo,
- (c) del 2 al 20 % en peso del formador de gel,
- (d) del 40 al 70 % en peso de un éster de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con un ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,
- (e) del 5 al 30 % en peso de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y
- 5 (f) del 3 al 15 % en peso del potenciador de la penetración en la piel.

16. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende

- 10 (a) del 0,25 al 4,5 % en peso de 5'-fluorouracilo,
- (b) del 2 al 20 % en peso de ácido salicílico,
- (c) del 2 al 20 % en peso de un formador de gel que es una combinación de un homopolímero o copolímero de (met)acrilato y un derivado de celulosa,
- (d) del 40 al 70 % en peso de un éster de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con un ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,
- (e) del 5 al 30 % en peso de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y
- 15 (f) del 3 al 15 % en peso de dimetilsulfóxido.