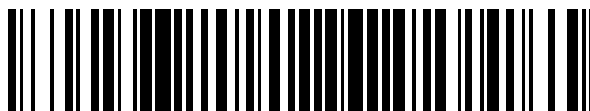


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 235**

51 Int. Cl.:

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012 PCT/EP2012/076088**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO2014094840**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12812221 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2934521**

54 Título: **Uso de pidotimod para tratar psoriasis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2017

73 Titular/es:
POLICHEM SA (100.0%)
50, Val Fleuri
1526 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:
CASERINI, MAURIZIO y
MAILLAND, FEDERICO

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 617 235 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

Uso de pidotimod para tratar psoriasis

La presente invención se refiere al uso de pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para tratar psoriasis.

5 **Antecedentes de la invención**

La psoriasis es una enfermedad común, crónica, multisistémica con manifestaciones en la piel y las articulaciones predominantemente que afecta a aproximadamente el 2% de la población. La principal manifestación de la psoriasis es una lesión crónica de la piel. Se caracteriza por placas deformantes, escamosas y eritematosas que pueden ser dolorosas o a menudo gravemente pruríticas y pueden provocar problemas significativos de calidad de vida. La psoriasis es una enfermedad crónica que aparece y desaparece durante la vida de un paciente, a menudo modificada por el inicio y cese del tratamiento y tiene pocas remisiones espontáneas. Las localizaciones más graves de la psoriasis incluyen artritis psoriásica, psoriasis de las uñas y entesitis, es decir una lesión autoinmunitaria que asocia una implicación de las uñas y las articulaciones en la enfermedad psoriásica.

La psoriasis es una enfermedad genética compleja de función inmunitaria desregulada, aunque el mecanismo de herencia no se ha definido completamente. Varios factores ambientales desempeñan un papel importante en la patogénesis de la psoriasis, incluyendo fármacos, traumatismo cutáneo (fenómeno de Koebner), infección y estrés.

Las pruebas que sugieren que la psoriasis implica mecanismos inmunológicos incluyen la eficacia de fármacos inmunosupresores tales como metotrexato, ciclosporina (CyA), agentes biológicos de direccionamiento inmunitario e inmunotoxinas (denileucina diftiox).

Por tanto, la psoriasis es una enfermedad específica de órgano (piel, uñas y/o articulaciones) de mediación hiperinmunitaria en la que la lesión local promueve que queratinocitos madre basales hiperprolifíeren y perpetúen el proceso patológico.

En la técnica, el tratamiento farmacológico de la psoriasis se realiza mediante tratamiento sistémico o tópico. Se necesitan tratamientos sistémicos para tratar lesiones cutáneas graves y/o localizaciones fuera de la piel de la enfermedad, tales como artritis psoriásica y psoriasis de las uñas. Los tratamientos tradicionales sistémicos se realizan mediante el uso de metotrexato, ciclosporina, corticosteroides, retinoides o ésteres de ácido fumárico. Metotrexato, ciclosporina y corticosteroides actúan principalmente deprimiendo la respuesta inmunitaria, mientras que los retinoides y ésteres de ácido fumárico actúan principalmente inhibiendo la hiperproliferación de los queratinocitos que son la base de las lesiones psoriásicas. Ninguno de esos agentes carece de efectos tóxicos y la eficacia es limitada. Más recientemente, se han introducido productos biológicos, incluyendo alefacept, etanercept y varios anticuerpos monoclonales, concretamente adalimumab, infliximab, ustekinumab. La eficacia de tales nuevos agentes mejora en comparación con los agentes sistémicos tradicionales, pero es necesario tomarlos durante un largo tiempo, el coste de la terapia es muy alto y pueden estar asociados varios acontecimientos adversos con la terapia.

El tratamiento tópico está reservado a casos en los que la enfermedad se localiza en la piel sólo. En la técnica, el tratamiento tópico de la psoriasis se realiza mediante antralina, vitamina D3 y análogos, incluyendo calcipotriol y calcitriol, tazaroteno, que es un retinoide tópico, y glucocorticoides tópicos. Los productos tópicos son eficaces y seguros, aunque su uso es limitado en el caso de una gran superficie corporal afectada. Los pacientes candidatos a terapias tópicas deben presentar un diagnóstico clínico establecido de psoriasis leve a moderada con una implicación de la superficie corporal $\leq 10\%$ o un índice de gravedad, medido por medio de cálculo de PASI, ≤ 10 .

El índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) es la herramienta más ampliamente usada para la medición de la gravedad de la psoriasis. PASI combina la valoración de la gravedad de las lesiones y el área afectada en una única puntuación en el intervalo de 0 (sin enfermedad) hasta 72 (enfermedad máxima) (Langley RG, Ellis CN. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 563-9). Cualquiera que sea el tratamiento, el efecto es sólo sobre los síntomas clínicos y no dura mucho tiempo. Además, los tratamientos de larga duración están limitados por la fuerte toxicidad. Por tanto, hay todavía una necesidad médica no satisfecha en cuanto a la eficacia y prevención de las recaídas. Pidotimod, cuyo nombre químico es ácido (4R)-3-(5-oxo-L-prolil)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico, es un fármaco sintético conocido por su capacidad para aumentar la respuesta inmunitaria en modelos animales y en seres humanos; se dio a conocer por primera vez en el documento IT1231723. Estudios *in vitro* de especímenes tanto animales como humanos han documentado una buena actividad sobre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa y se han confirmado mediante estudios clínicos *in vivo*, demostrando la eficacia de pidotimod en la reducción de la tasa de infecciones recurrentes del tracto urinario y respiratorio superior en niños. Algunos resultados se obtuvieron en infecciones recurrentes del tracto respiratorio en adultos. De manera más importante, estos efectos son más evidentes en entornos de defectos inmunitarios tales como senescencia, síndrome de Down, cirugía y cáncer (Riboldi *et al.* Int J

Immunopathol Pharmacol. 2009; 22(2): 255-62). Debido a su capacidad para estimular el sistema inmunitario, se cree que el pidotimod empeora los estados caracterizados por un aumento de la actividad inmunitaria y su uso no se recomienda en tales enfermedades.

- 5 Contrariamente a cualquier expectativa, se ha encontrado ahora sorprendentemente que pidotimod, además de ser activo sobre dolencias caracterizadas por defectos inmunitarios, puede ser beneficioso en pacientes con psoriasis, atenuando las lesiones cutáneas y de entesis típicas de tal enfermedad.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención está representado por el uso de pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de psoriasis.

- 10 Para el tratamiento de la presente invención, puede administrarse pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o bien de manera sistémica o bien por vía tópica.

- 15 Cuando se administra de manera sistémica, puede estar en forma de formulaciones sólidas o líquidas que contienen pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo junto con al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable; tales formulaciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos con película, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, sobres, disoluciones o suspensiones. Tales formulaciones líquidas que van a administrarse de manera sistémica pueden tener una concentración p/p de pidotimod de desde el 0,5% hasta el 20%, más preferiblemente desde el 1% hasta el 10%, lo más preferiblemente desde el 2% hasta el 8%.

- 20 Tales formulaciones sólidas que van a administrarse de manera sistémica pueden tener una concentración p/p de pidotimod de desde el 50% hasta el 90%, más preferiblemente desde el 65% hasta el 80%, lo más preferiblemente desde el 70% hasta el 75%.

Según una realización de la invención, cuando se administra de manera sistémica, la cantidad de pidotimod o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede variar de desde 10 hasta 1000 mg por dosis individual, más preferiblemente desde 50 hasta 800 mg por dosis individual.

- 25 Tales formulaciones sólidas, semisólidas o líquidas son particularmente adecuadas para tratar psoriasis en todas sus manifestaciones, incluyendo psoriasis cutánea, psoriasis de las uñas, artritis psoriásica. Cuando se administra por vía tópica, el pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede estar en forma de formulaciones semisólidas o líquidas que contienen pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, junto con al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable; tales formulaciones pueden estar en forma de disoluciones, emulsiones o suspensiones, cremas, geles y pomadas.

- 30 Tales formulaciones semisólidas o líquidas que van a administrarse por vía tópica pueden tener una concentración p/p de pidotimod de desde el 0,1% hasta el 20%, más preferiblemente desde el 1% hasta el 15%, lo más preferiblemente desde el 5% hasta el 10%. Son particularmente adecuadas para tratar psoriasis cutánea mediante aplicación directa sobre las lesiones cutáneas.

- 35 Pueden prepararse composiciones farmacéuticas según técnicas convencionales, pueden contener excipientes, adyuvantes y/o portadores farmacéuticamente aceptables, y también pueden contener, en combinación, uno o más principios activos con actividad complementaria o, en cualquier caso, útil.

- 40 Los agentes activos que pueden usarse en combinación con pidotimod de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunosupresores, vitamina D y análogos, compuestos relacionados con vitamina A, corticosteroides, productos biológicos; tales principios activos pueden administrarse junto con pidotimod (es decir pueden estar por ejemplo contenidos en la composición que pidotimod) o pueden administrarse por separado de o en proximidad temporal con pidotimod, o bien por una vía sistémica (oral, intravenosa, intramuscular) o bien por una vía tópica, directamente sobre las lesiones de las uñas o la piel. Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ácido fumárico, tacrolimús o pimecrolimús y corticosteroides; los ejemplos de análogos de vitamina D incluyen calcitriol, calcipotriol y tacalcitol; los ejemplos de compuestos relacionados con vitamina A incluyen retinoides, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, bexaroteno y adapaleno; los ejemplos de productos biológicos incluyen alefacept, etmercept, y anticuerpos monoclonales adalimumab, infliximab, ustekinumab. Los ejemplos de las composiciones preparadas según la presente invención incluyen: comprimidos, comprimidos recubiertos con película, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o jarabe adecuados para administración oral, ampollas y viales para administración intramuscular o intravenosa; crema, gel, pomada, disolución, emulsión, suspensión para aplicación tópica.

- 50 Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención se describirán ahora más completamente

mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se preparó una crema de aceite en agua que tenía la siguiente composición en % p/p:

1. Pidotimod	10,00%
2. Tris(hidroximetil)metilamina*	5,20%
3. Ácido láctico	0,20%
4. EDTA de disodio	0,10%
5. Glicerina	5,00%
6. Goma xantana	0,25%
7. Hidroxipropilquitosano	0,50%
8. Emulsionantes	15,50%
9. Triglicéridos de cadena media	3,00%
10. Alcohol 2-octadecílico	2,00%
11. Monoetil éter de dietilenglicol	5,00%
12. Acetato de DL-alfatocoferilo	0,50%
13. Decametilciclopentasiloxano	3,00%
14. Conservantes	1,00%
15. Agua purificada	c.s. hasta el 100,00%

* trometamina

Preparación

- 5 En el recipiente principal, solubilizar los componentes 1, 2, 3, 4, 5 en parte del agua. Añadir goma xantana y dispersar meticulosamente hasta la homogeneidad. Solubilizar por separado el componente 7 en parte del agua, luego añadirlo al recipiente principal mientras se agita. Calentar la fase a 70 - 75°C. En otro recipiente combinar los componentes 8, 9, 10, 11, 12 y calentar a 70 - 75°C mientras se agita. Combinar las dos fases calentadas a la misma temperatura y homogeneizar durante aproximadamente 10 minutos. Enfriar hasta 40°C y añadir en secuencia
- 10 los componentes 13 y 14, homogeneizando tras cada adición. Enfriar hasta temperatura ambiente con agitación moderada.

Ejemplo 2

Se preparó una disolución tópica que tenía la siguiente composición en % p/p:

1. Pidotimod	10,00%
2. Tris(hidroximetil)metilamina	5,00%
3. EDTA de disodio	0,10%
4. Propilenglicol	5,00%
5. Ácido láctico	0,15%
6. Hidroxipropilquitosano	1,00%
7. Agua purificada	c.s. hasta el 100,00%

Preparación

- 15 Solubilizar los componentes 1, 2, 3, 4, 6 en agua. Añadir el componente 7 y mezclar hasta que se obtiene una disolución transparente.

Ejemplo 3

Se preparó una formulación de detergente para el cuero cabelludo y el cuerpo que tenía la siguiente composición en % p/p:

1. Pidotimod	5,00%
2. Tris(hidroximetil)metilamina	2,50%
3. Agua purificada	c.s. hasta el 100,00%
4. Hidroxipropilquitosano	1,500%
5. Tensioactivos	43,00%
6. Ácido cítrico monohidratado	0,30%

ES 2 617 235 T3

7. Cloruro de sodio	1,00%
8. Alcohol bencílico	1,00%
9. Lauril éter de dietilenglicol	2,00%

Preparación

- 5 En el recipiente principal combinar la mezcla de tensioactivos 5. Añadir el componente 8 y solubilizar hasta que se obtiene una disolución transparente. Añadir el componente 9 y mezclar hasta la homogeneidad. Por separado, en parte del agua, solubilizar los componentes 1, 2, 4, 6 y añadirlos en el recipiente principal mientras se agita. Finalmente regular la viscosidad añadiendo el componente 7. Mezclar hasta que se obtiene una disolución transparente.

Ejemplo 4

Se preparó una formulación de gel tópico que tenía la siguiente composición en % p/p:

1. Agua purificada	c.s. hasta el 100,00%
2. Pidotimod	10,00%
3. Tris(hidroximetil)metilamina	5,00%
4. Edta de disodio	0,10%
5. Glicerina	5,00%
6. 5-Ureidohidantoína	0,30%
7. Espesantes	0,80%
8. Hidroxipropilquitosano	0,50%
9. Conservantes	0,33%

Preparación

- 10 En el recipiente principal combinar los componentes 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9. Mezclar hasta que se obtiene una disolución transparente. Añadir espesantes homogeneizando tras cada adición y hasta que se dispersan completamente. Por separado solubilizar el componente 8 en parte del agua y añadirlo en el recipiente principal mientras se agita. Mezclar hasta la homogeneidad.

Ejemplo 5

- 15 Se preparó un granulado para administración oral que tenía la siguiente composición en % p/p:

1. Pidotimod	26,67%
2. Manitol	3,33%
3. Aglutinante y agente humectante	0,90%
4. Edulcorante	0,60%
5. Aroma	16,67%
6. Carbonato de sodio anhidro	5,67%
7. Dióxido de silicio	0,33%
8. Agentes colorantes	0,04%
9. Sacarosa	c.s. hasta el 100%

Preparación

- 20 En un recipiente disolver el componente 3 en una cantidad adecuada de agua. Mezclar hasta que se obtiene una disolución transparente. En otro recipiente mezclar los componentes 1 y 2. Pulverizar la disolución obtenida sobre los componentes 4 a 9 al granulado obtenido. Se mezclan todos los componentes hasta que se obtiene una mezcla homogénea.

Ejemplo 6

Se preparó una disolución inyectable que tenía la siguiente composición p/V:

1. Pidotimod	220 mg
--------------	--------

ES 2 617 235 T3

2. Agentes tamponantes	1,65 mg
3. Trometamina	c.s. hasta pH 6,5
4. Agua para inyecciones	c.s. hasta 3,3 ml

Preparación: Se disuelven los componentes 1 a 3 en agua para inyecciones y se mezclan hasta que se obtiene una disolución homogénea con un pH de 6,5.

Ejemplo 7

Se preparó una disolución para administración oral que tenía la siguiente composición en % p/p:

1. Pidotimod	5,10%
2. Cloruro de sodio	0,07%
3. Sacarina sódica	0,06%
4. Agentes quelantes	0,05%
5. Trometamina	2,50%
6. Conservantes	0,15%
7. Disolución de sorbitol	31,89%
8. Agentes aromatizantes	0,30%
9. Antioxidantes	0,07%
10. Agentes colorantes	0,01%
11. Agua purificada	59,80%

- 5 Preparación: En un recipiente disolver los componentes 1 a 10 en una cantidad adecuada de agua purificada. Mezclar hasta que se obtiene una disolución transparente. Añadir la cantidad de agua restante, mezclar hasta que se obtiene una disolución homogénea y filtrar.

Ejemplo 8

Se preparó un comprimido para administración oral que tenía la siguiente composición en % p/p:

1. Pidotimod	72,70%
2. Diluyentes	17,65%
3. Carboximetilcelulosa de sodio reticulada	4,55%
4. Aglutinantes	4,00%
5. Estearato de magnesio	1,10%

- 10 En un recipiente mezclar los componentes 1 y 2. En otro recipiente disolver el componente 4 en una cantidad adecuada de agua. Mezclar hasta que se obtiene una disolución transparente. Pulverizar la disolución obtenida sobre los componentes 1 y 2 mezclados hasta que se obtiene un granulado homogéneo. Tras secar, se añaden los componentes 3 y 5 al granulado obtenido y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Entonces se comprime la mezcla por medio de una máquina de preparación de comprimidos.

15 Ejemplo 9

- 20 Se sometió a prueba una evaluación de la actividad de pidotimod en pacientes psoriásicos, con el fin de valorar la eficacia en cuanto a mejora de la patología por medio de evaluación de PASI. También se evaluó la seguridad del tratamiento. Se realizó el estudio en 5 pacientes (3 hombres y 2 mujeres, con edades de entre 31 - 53, media = 42) con un diagnóstico clínico de psoriasis leve de al menos 6 meses. Los pacientes, antes y durante el tratamiento con pidotimod, no tomaron tratamientos concomitantes con corticosteroides locales o terapia sistémica. La implicación de área de superficie corporal en el nivel inicial era de $\leq 10\%$ con un valor de PASI ≤ 10 .

Se tomó el producto de estudio con la composición del ejemplo 6 a una dosificación de dos viales orales diariamente, es decir 800 mg diariamente del principio activo, tomados separados de las comidas. Durante el ensayo, se realizaron las siguientes visitas:

- 25
- nivel inicial - T0 (antes del uso del producto)
 - visita intermedia - T6 (tras 6 semanas de tratamiento)
 - visita final - T12 (tras 12 semanas de tratamiento)

No se produjo ningún acontecimiento relevante, que pueda haber interferido con los resultados de la prueba, durante el periodo de estudio.

Se expresó la eficacia del producto mediante la media de los valores de la evaluación de PASI, valorando el PASI en el nivel inicial y en la visita intermedia y en la final. Los resultados se notifican en la tabla a continuación:

Edad/sexo (M,F)	Localización de placas	Historia de psoriasis	Tratamientos concomitantes	Evaluación de PASI		
				Media inicial: 3,22 DE: 0,68	Media a las 6 semanas: 2,78 DE: 0,62	Media a las 12 semanas: 2,32 DE: 0,54
36 M	Cabeza, brazos	8 años	Calcipotriol tópico	3,2	2,9	2,4
53 M	Rodillas	13 años	-	2,3	2,0	1,8
48 F	Rodillas, pubis	4 años	-	3,1	2,6	2
31 F	Brazos, rodillas	3 años	Calcipotriol tópico	3,3	2,7	2,2
42 M	Cabeza, brazos, rodillas	9 años	-	4,2	3,7	3,2

5 El valor medio de PASI en el nivel inicial era de 3,22 con una desviación estándar (DE) de 0,68; en la visita intermedia, la media de los valores de PASI era de 2,78 (DE = 0,62), mientras que al final del tratamiento la media del valor de PASI era de 2,32 (DE = 0,54). Los resultados obtenidos mostraron que el producto de estudio determinó una disminución estadísticamente significativa (prueba de la t de Student, $p < 0,05$) del valor de PASI a T12 (final del tratamiento) frente a T0 (nivel inicial).

10 Además de la disminución en los valores de PASI, se ha mostrado en todos los pacientes una mejora importante en las pruebas clínicas de la dolencia. Además, el tratamiento se toleró muy bien y no se notificaron efectos secundarios.

15 En conclusión, el tratamiento con pidotimod (800 mg/día) pudo mejorar los valores de PASI, el índice necesario para medir la gravedad y extensión de la psoriasis con un resultado, al final del tratamiento, duró 12 semanas, estadísticamente significativo (prueba de la t de Student, $p < 0,05$), en comparación con el nivel inicial y sugiere el uso de pidotimod en el tratamiento de psoriasis vulgar, de leve a moderada.

REIVINDICACIONES

1. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de psoriasis.
2. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha psoriasis es psoriasis cutánea, psoriasis de las uñas o artritis psoriásica.
- 5 3. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque se administra a un ser humano.
4. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque se administra de manera sistémica.
- 10 5. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 4, caracterizado porque se administra por medio de una formulación sólida o líquida.
6. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha formulación sólida es un comprimido, un comprimido recubierto con película, una cápsula, un comprimido recubierto de azúcar o un sobre.
- 15 7. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha formulación líquida es una disolución o una suspensión.
8. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha formulación sólida tiene una concentración p/p de pidotimod de desde el 50% hasta el 90%, más preferiblemente desde el 65% hasta el 80%, lo más preferiblemente desde el 70% hasta el 75%.
- 20 9. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha formulación líquida tiene una concentración p/p de pidotimod de desde el 0,5% hasta el 20%, más preferiblemente desde el 1% hasta el 10%, lo más preferiblemente desde el 2% hasta el 8%.
10. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha formulación tiene un contenido de pidotimod o una sal del mismo de desde 10 hasta 1000 mg por dosis individual, preferiblemente desde 50 hasta 800 mg por dosis individual.
- 25 11. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque se administra por vía tópica.
12. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 11, caracterizado porque se administra por medio de una formulación semisólida o líquida.
- 30 13. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 12, caracterizado porque la formulación semisólida es una crema, un gel, una pomada o una emulsión.
14. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 12, caracterizado porque dicha formulación líquida es una disolución o una suspensión.
- 35 15. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 12, caracterizado porque dicha formulación tiene una concentración p/p de pidotimod, o una sal del mismo de desde el 0,1% hasta el 20%, preferiblemente desde el 1% hasta el 15%, más preferiblemente desde el 5% hasta el 10%.
- 40 16. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se administra en combinación o en proximidad temporal con al menos un principio activo adicional, en el que dicho al menos un principio activo adicional se selecciona de agentes inmunosupresores, preferiblemente metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ácido fumárico, tacrolímús o pimecrolímús y corticosteroides, vitamina D y análogos, preferiblemente calcitriol, calcipotriol y tacalcitol, compuestos relacionados con vitamina A, preferiblemente retinoides, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, bexaroteno y adapaleno, productos biológicos, preferiblemente alefacept, etanercept, y anticuerpos monoclonales adalimumab, infliximab, ustekinumab.