



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 046**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02766531 .4**  
86 Fecha de presentación : **03.10.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1450785**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

54 Título: **Método para el tratamiento de las dermatosis utilizando el compuesto de la avermectina.**

30 Prioridad: **12.10.2001 US 976915**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2007**

73 Titular/es: **L. Dean Parks**  
**4185 SE 20th Street**  
**Ocala, Florida 34471, US**

72 Inventor/es: **Parks, L. Dean**

74 Agente: **Temño Ceniceros, Ignacio**

ES 2 278 046 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**

Método para el tratamiento de las dermatosis utilizando el compuesto de la avermectina.

**5 Sector de la invención**

La presente invención se refiere a la utilización de la avermectina o la ivermectina para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dermatológicas específicas.

**10 Antecedentes de la invención**

La dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes son enfermedades dermatológicas comunes. Cada una de las dermatosis tiene su propia etiología e histología.

**15 1. Dermatitis acantolítica transitoria**

La dermatosis acantolítica transitoria, conocida también como la enfermedad de Grover, es una enfermedad adquirida de la piel caracterizada por pápulas y vesículas que producen irritación y que dan lugar a la aparición de dolor sobre el área. Las lesiones aparecen rápidamente en los hombros, el cuello, los muslos y el cuero cabelludo. Algunas de las pápulas pueden endurecerse y formarse costras. La enfermedad se manifiesta principalmente desde la edad adulta a la vejez y especialmente en los hombres. A diferencia del nombre de la enfermedad, la condición no es transitoria y puede durar años.

Aunque se desconoce la causa de la enfermedad, se especula que hay varios factores que promueven su aparición incluyendo la exposición al sol y las quemaduras solares, la exposición al calor, la sudoración, la fiebre, el tratamiento con radiación y los cánceres. No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. En la actualidad, se están utilizando clínicamente los esteroides tópicos, los esteroides sistémicos, la vitamina A oral, el etretinato, PUVA (psoraleno y radiación ultravioleta de longitud de onda larga) y Accutane® (isotretinoína, fabricada por Roche).

**30 2. Acné necrótico miliar y acné varioliforme**

El acné necrótico miliar, denominado también foliculitis del cuero cabelludo, se caracteriza por vesicopústulas foliculares, con frecuencia solitarias y normalmente muy irritantes y sensibles al tacto, que aparecen en cualquier sitio del cuero cabelludo o de las áreas adyacentes. Esta enfermedad se puede manifestar desde una molestia ocasional, que mucha gente experimenta, a un problema crónico que puede ser bastante incómodo. La forma severa de la enfermedad, en la que se forman grandes cicatrices, es denominada acné varioliforme. Esta condición aparece más comúnmente en gente que realiza actividades en las que es frecuente sudar o que llevan un gorro o banda de ajuste oclusivo para la cabeza. El estrés parece que con frecuencia desencadena también el brote. Los tratamientos existentes abarcan desde los champús antibióticos, como el Capitrol® (un champú con cloroxina), las compresas astringentes, los antibióticos o esteroides tópicos hasta los antibióticos orales. En los casos extremos, se ha utilizado el Accutane® el cual es bien conocido para el tratamiento de los efectos secundarios adversos severos que se pueden originar.

**45 3. Dermatitis perioral**

La dermatitis perioral es una dermatitis facial crónica pápulo-pustulosa. Ésta aparece mayoritariamente en las mujeres más jóvenes. En las zonas industrializadas la incidencia estimada es de un 0,5-1% independientemente de los factores geográficos. La enfermedad está limitada a la piel. Las lesiones cutáneas se presentan como pápulas, papulovesículas y papulopústulas foliculares rojizas agrupadas en la base eritematosa con un posible aspecto confluyente. En una variante extrema de la enfermedad, denominada dermatitis perioral del tipo lupus eritematoso cutáneo, los infiltrados granulomatosos muestran una coloración amarillenta a la diascopia. Aunque la dermatitis perioral está limitada a la piel y no supone un riesgo para la vida, pueden darse problemas emocionales debido al carácter desfigurante de las lesiones faciales y a un posible curso prolongado de la enfermedad.

La etiología de la dermatitis perioral es desconocida. Sin embargo, se ha sugerido que existen muchos factores causativos incluyendo el uso poco juicioso de los esteroides tópicos, la pasta dental fluorada, las cremas y pomadas para el cuidado de la piel, especialmente si contienen una base de parafina o de petrolato y si el vehículo es miristato de isopropilo, y los aplicadores o maquillaje viejos o contaminados. Se sabe que la luz UV, el calor y el viento conducen a un empeoramiento de la dermatitis perioral. Además, en las lesiones se han encontrado microbios tales como bacterias espiriladas fusiformes, especies de Candida y otros hongos. Se han descrito otros factores microbiológicos, como la candidiasis, que promueven la aparición de la dermatitis perioral. Además, también se han considerado los factores hormonales y los desórdenes gastrointestinales.

Entre los tratamientos conocidos se incluyen las tetraciclinas orales, la minocina y la doxiciclina, junto con corticosteroides tópicos discontinuados y evitando la pasta dental que contenga lauril sulfato. Sin embargo, hoy en día se piensa que no existe una medicina que se pueda aplicar directamente a la piel que pueda ayudar a curar la dermatitis perioral.

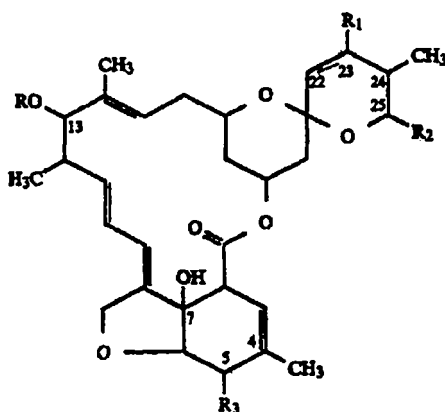
## 4. Erupciones acneiformes

Las erupciones acneiformes están caracterizadas por pápulas y pústulas parecidas a las lesiones de acné y no están necesariamente confinadas a los sitios habituales del acné vulgaris. Las erupciones se distinguen por su aparición repentina y normalmente en un paciente que haya pasado la adolescencia. La mayor parte de las erupciones acneiformes se originan a partir de la exposición de la piel a varios productos químicos industriales. Algunas erupciones pueden producirse a partir de la toma de medicamentos orales. Las erupciones acneiformes pueden ser inducidas por la exposición de la piel a los humos generados en la fabricación de cloro y sus subproductos. Las erupciones acneiformes se pueden producir por sustancias conocidas como los aceites de corte, los aceites lubricantes, el alquitrán de hulla crudo aplicados en la piel con propósitos médicos, conteniendo destilados del alquitrán, la brea de alquitrán de hulla, los corticosteroides aplicados en la piel junto a gasas oclusivas y el amianto. Algunas de las erupciones acneiformes están inducidas por medicamentos tales como los yoduros presentes en las vitaminas con suplemento mineral y las drogas con bromuro tales como el bromuro de propantelina y los corticosteroides.

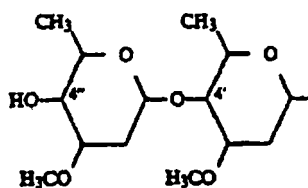
Aunque las erupciones acneiformes son comúnmente conocidas como “acné comercial”, “acné brómico” y “clo-roacné”, no son auténticos acnés aún cuando con frecuencia estén acompañados de comedones abiertos. Los tratamientos actuales de las erupciones acneiformes incluyen el tratamiento con vitamina A a dosis supresoras de la queratinización masiva (300.000 unidades diarias), los retinoides tópicos, tales como la crema o gel Retin-A o incluso el Accutane® oral.

Las dermatosis antes mencionadas se ven normalmente en clínica. Algunos de los pacientes responden bien a los tratamientos existentes. Sin embargo, otros pacientes padecen la enfermedad durante muchos años y sin mejoramiento significativo. Además, algunos de los pacientes tienen reacciones adversas a los medicamentos existentes o no pueden tolerar los antibióticos utilizados para el tratamiento de estas dermatosis. A veces, no es apropiado usar en ciertos pacientes los métodos de tratamiento o las medicaciones actuales. Por ejemplo, los antibióticos y el Accutane® son efectivos para el tratamiento de la inflamación aguda causada por estas dermatosis. Sin embargo, no se deberían utilizar en mujeres embarazadas y madres lactantes. Por consiguiente, aparentemente hay una necesidad por conseguir tratamientos tópicos nuevos y efectivos para las dermatosis mencionadas anteriormente.

La ivermectina es el compuesto preferible utilizado para ilustrar la presente invención. La ivermectina es un derivado semisintético de la avermectina y generalmente se produce mezclando 22,23-dihidroavermectina B<sub>1a</sub> en al menos un 80% y 22,23-dihidroavermectina B<sub>1b</sub> en menos de un 20%. La estructura molecular siguiente representa las series de compuestos de la avermectina la cual puede ser químicamente convertida en derivados útiles tal y como se discutirá más adelante.



en donde R es el grupo 4<sup>1</sup>-(alfa-L-oleandrosil)-alfa-L-oleandrosa de la estructura.



en donde la línea entrecortada indica un enlace simple o doble; R<sub>1</sub> es hidroxilo y está presente sólo cuando dicha línea entrecortada indica un doble enlace; R<sub>2</sub> es isopropilo o sec-butilo; y R<sub>3</sub> es metoxi o hidroxilo.

## ES 2 278 046 T3

Las avermectinas, de las que la ivermectina, análogo producido químicamente, es miembro, son unas series de compuestos aislados de la fermentación del caldo de una cepa productora C-076 de *Streptomyces avermitillis* así como de los derivados químicamente producidos del mismo. Hay ocho compuestos diferentes pero que están muy relacionados y que son producidos por *S. avermitillis*. Éstos son denominados como A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1a</sub>, B<sub>1b</sub>, B<sub>2a</sub>, y B<sub>2b</sub>. La producción de estos compuestos está descrita en la Patente Americana N° 4.310.519. En la Patente Americana N° 4.199.569 se expone la preparación de la ivermectina.

La familia de compuestos de la avermectina está constituida por unas series de agentes antiparasitarios muy potentes y útiles contra un ancho espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos. También son utilizados en la agricultura contra varios nematodos e insectos parásitos encontrados en el exterior e interior de las cosechas y en el suelo.

Algunas de las avermectinas contienen un doble enlace en posición C22-23. Éste puede ser reducido de manera selectiva para preparar los compuestos de ivermectina. Además, las avermectinas poseen en la posición 13 un disacárido que consiste en el grupo alfa-L-oleandrosil-alfa-L-oleandrosa. Uno o ambos de estos grupos sacáridos pueden ser eliminados tal y como se describe en la Patente Americana N° 4.206.205 y los derivados de la aglicona producidos poseen un grupo hidroxilo en la posición 13. Este grupo puede ser eliminado para formar el compuesto 13-deoxi tal y como se describe en las Patentes Americanas N°s 4.171.314 y N° 4.173.571. En la última patente también se describe la formación de los derivados 13-halo. Los compuestos y derivados de la avermectina tienen varios grupos hidroxilo los cuales pueden ser acilados tal y como se describe en la Patente Americana N° 4.201.861. En la Patente Americana N° 5.055.454 se describe la modificación de la forma estereoquímica alfa o normal en la posición 13 de la avermectina en una epimérica en la posición 13-beta. La Patente Americana N° 5.077.308 describe los derivados de la aglicona de avermectina que incorporan un grupo cetilo en la posición 13. En la Patente Americana N° 5.162.363 se describen los derivados de la avermectina en donde el átomo de carbono del anillo en posición 23 es sustituido por un átomo de azufre. La Patente Americana N° 5.229.416 describe los derivados de la aglicona de avermectina los cuales incorporan dos átomos de flúor en las posiciones 13 y 23. La Patente Americana N° 5.262.400 describe los compuestos de la avermectina que tienen varios sustituyentes en la posición 4a entre los que se incluyen los grupos alquilo, alcóxialquilo y polialcoxialquilo. En las Patentes Americanas N°s 4.333.925, 4.963.667, 5.114.930, 5.350.742 y 5.830.875, se exponen otros derivados de la avermectina e ivermectina.

Los compuestos indicados en las patentes mencionadas anteriormente comparten con la ivermectina la propiedad de actividad antiparasitaria.

Desde mediados de 1980, la ivermectina ha sido utilizada como un agente antiparasitario para tratar varios parásitos animales y enfermedades parasitarias. Está disponible comercialmente para su uso animal como Cardomec (para felinos), Eqvalan (para equinos) e Ivomec (para bovinos) de Merial, una compañía de Merck Sharp & Dohme y Aventis. La medicina se presenta en forma de pastillas y masticables para la prevención del gusano del corazón, como solución tópica para el tratamiento de los ácaros del oído o como solución oral o inyectable para otros problemas parasitarios.

La ivermectina también está disponible comercialmente para uso humano (Merck & Co., Inc) como Stromectol® para la erradicación de la lombriz intestinal *Strongyloides stercoralis* y de *Onchocerca volvulus*. El Stromectol® fue autorizado por la Administración de Fármacos y Alimentos de EE.UU. en marzo de 1997 para el tratamiento de la lombriz intestinal no diseminada (estrongiloidiasis). El Stromectol® ha sido también acreditado por la Administración de Fármacos y Alimentos de EE.UU. para tratar la oncocerciasis o ceguera de los ríos. La medicina se presenta en forma de pastillas y se administra a los pacientes por vía oral. La dosis recomendada de Stromectol® para el tratamiento de la estrongiloidiasis es una dosis única por vía oral, dos pastillas de 6 mg en adultos de peso medio (200 microgramos por Kilogramo de peso corporal). El Stromectol® también puede utilizarse en niños cuyo peso sea de 15 Kg (33 lb) o más, y a una dosis comprendida entre 1/2 y 2 pastillas.

Magda *et al.* Amer. J. Trap. Med. Hyg. 53(6) 1995 pp. 652-653 describe un método de aplicación tópica de la ivermectina para tratar los piojos de la cabeza. Se ha observado que la ivermectina tiene un efecto curativo absoluto tras una sola aplicación tópica.

La Patente Americana N° 5.952.372 (de McDaniel) expone un método para el tratamiento de una forma de rosácea asociada con el ectoparásito *Demodex* mediante la administración oral o la aplicación tópica de ivermectina para impregnar y eliminar a los ácaros *Demodex folliculorum* de los folículos pilosos de la piel afectada. Con dicho tratamiento se consigue el cese de las manifestaciones de las respuestas alérgicas y vasomotoras desarrolladas hacia el organismo causante de los síntomas y signos de la rosácea.

La Patente Americana N° 6.133.310 (de Parks) expone un método para el tratamiento del acné rosácea mediante la aplicación tópica de ivermectina en las áreas afectadas. En términos de etiología y/o histología, el acné rosácea es una enfermedad dermatológicamente diferente de las establecidas en la presente invención, es decir, la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes. La diagnosis diferencial es importante para obtener un tratamiento apropiado para los pacientes y una prevención eficaz de sus condiciones.

## Resumen de la invención

Por consiguiente, un objetivo de la invención es facilitar un tratamiento tópico efectivo de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes.

La presente invención se refiere a la utilización de la avermectina o la ivermectina para la fabricación de un medicamento de aplicación tópica para el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes.

La avermectina o la ivermectina se encuentra en una composición dermatológica que comprende una cantidad efectiva de avermectina o ivermectina y un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser agua, glicoles, alcoholes, lociones, cremas, geles, emulsiones, sprays, champúes, jabones, baños corporales, limpiadores faciales y máscaras faciales. La composición dermatológica también puede estar incluida en una cinta médica, un apósito tópico, un parche dérmico o un tejido limpiador. La concentración de avermectina o ivermectina en la composición dermatológica es del 0,05% al 8% (p/v).

## Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de la avermectina o la ivermectina para la fabricación de un medicamento de aplicación tópica para el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes.

Para elaborar una composición dermatológica, la avermectina o la ivermectina se mezcla preferiblemente con un vehículo o una base farmacéuticamente aceptable y que es adecuada para la aplicación tópica en los tejidos dérmicos. Ejemplos apropiados del vehículo o la base son el agua, los glicoles, los alcoholes, las lociones, las cremas, los geles, las emulsiones y los sprays. Por tanto, la composición dermatológica que contiene la avermectina o la ivermectina puede estar integrada en un apósito tópico, una cinta médica, un parche de piel (denominado también parche dérmico) y tejidos limpiadores. Adicionalmente, la avermectina o la ivermectina se puede añadir al champú, jabón, baño corporal, limpiador facial y máscara facial. Los ejemplos 1 a 3 muestran varias composiciones dermatológicas tópicas que contienen avermectina o ivermectina para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las dermatosis mencionadas anteriormente.

En una representación preferible, se utiliza la ivermectina porque está disponible en el mercado. Para el propósito de la presente invención, la concentración de la ivermectina en la composición dermatológica puede ser del 0,05% al 8% en peso por volumen (p/v). Se ha observado que una loción o crema que contenga ivermectina a una concentración tan baja como del 0,075% es clínicamente efectiva en el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes. En una representación alternativa, la concentración de la avermectina o la ivermectina es superior al 0,05% (p/v).

Preferiblemente, en un tratamiento inicial de estas dermatosis, la composición dermatológica que contiene ivermectina puede aplicarse de una a varias veces diariamente por un periodo de aproximadamente una a varias semanas hasta controlar sustancialmente la condición y curar las lesiones. La dosis inicial, incluyendo la frecuencia de la aplicación tópica, la concentración de la ivermectina de la composición dermatológica y la extensión del periodo del tratamiento inicial, se puede determinar en función de la enfermedad específica, la severidad de la misma y la respuesta del paciente a la medicación. Por ejemplo, el acné necrótico miliar es más difícil de tratar y frecuentemente requiere un tratamiento inicial igual o superior a tres semanas. Sin embargo, los pacientes con dermatitis perioral pueden responder rápidamente al tratamiento con ivermectina y la cicatrización de las lesiones puede producirse en menos de dos semanas. Tras el tratamiento inicial, se puede utilizar para el mantenimiento de la condición una dosis de mantenimiento, de aplicación menos frecuente, y/o una composición dermatológica con una concentración menor de ivermectina.

Se ha observado en un ensayo clínico informal en el que se utilizaba el medicamento de la presente invención que la aplicación tópica de la ivermectina en la piel afectada por dermatitis acantolítica transitoria, acné necrótico miliar, acné varioliforme, dermatitis perioral o erupciones acneiformes tiene las siguientes propiedades ventajosas: (1) elimina el picor y la irritación de la piel producidos por estas dermatosis; (2) cura las lesiones; (3) es antiinflamatorio y controla la inflamación del área afectada; (4) tiene propiedad antimicrobiana y controla la infección dérmica del área afectada; y (5) es seguro y no se han observado efectos secundarios en ninguna localización corporal.

La elección de la concentración de ivermectina así como de la forma de la composición dermatológica para el tratamiento de una condición particular de las dermatosis mencionadas anteriormente, depende del tipo y severidad de las enfermedades, la localización del área afectada y la forma de la composición dermatológica.

Para tratar a la mayor parte de los pacientes diagnosticados con una de las dermatosis anteriores, se puede utilizar una loción que contenga de un 0,05% a un 0,2% de ivermectina. En el caso del tratamiento de condiciones agudas, se puede usar una composición más potente que contenga una concentración superior de ivermectina. Por otro lado, es preferible utilizar una concentración menor, como del 0,05% al 0,1%, para el mantenimiento prolongado de ciertas condiciones. Además, en los pacientes pediátricos se debería emplear una concentración baja de ivermectina.

## ES 2 278 046 T3

Se sabe que en algunas de las enfermedades, tal como la dermatitis perioral, puede estar afectada la piel de los párpados. En este caso, en el tratamiento de los párpados se debería evitar utilizar una concentración alta de la medicina para prevenir la irritación de los ojos. Se ha observado que cuando se utiliza una loción con un 0,075% de ivermectina en la cara, alrededor de los ojos o directamente en los párpados, no produce irritación ocular.

En la forma de champú, jabón, limpiador facial y máscara facial la concentración de ivermectina es superior, tal como del 2% al 8%, ya que la medicina no permanece en la piel después de aclararla y que el tiempo de tratamiento es corto. Por el contrario, la medicina presentada en las formas de apósito tópico, cinta médica y parche dérmico permanece durante más tiempo en el área tratada, por lo que, la concentración de ivermectina puede ser inferior.

Cuando el área afectada se encuentra en el cuero cabelludo, el champú con ivermectina es una forma apropiada para el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar y el acné varioliforme. El champú medicinal puede ser particularmente adecuado para el tratamiento de mantenimiento o la prevención del brote en aquellos pacientes que tienen una historia crónica de estas enfermedades.

Por ejemplo, se puede utilizar durante la noche una cinta con ivermectina y durante el día una crema o loción con este compuesto. El champú, jabón, limpiador facial y máscara facial con ivermectina se pueden usar en combinación con cualquiera de las otras aplicaciones tópicas.

La composición dermatológica que contenga ivermectina se puede vender como un kit en el que la composición está empaquetada en un envase como, por ejemplo, de plástico. Las instrucciones de cómo utilizar la composición dermatológica de acuerdo con la presente invención están incluidas o asociadas al envase, en el que se proporciona las instrucciones detalladas para el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes.

Aunque el inventor no presenta ninguna explicación teórica de por qué la composición de la presente invención es efectiva en el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral o las erupciones acneiformes, sería de gran valor exponer ciertos conocimientos teóricos. En base a observaciones clínicas, se cree que una de las razones de la eficacia de la composición de la presente invención se debe, en parte, a la propiedad antimicrobiana de la ivermectina.

Otra posible razón para explicar la eficacia de la composición de la presente invención es que la composición dermatológica con ivermectina tiene un efecto antiinflamatorio. Se supone que la ivermectina ejerce un efecto antiinflamatorio en las células de la glándula sebácea disminuyendo, por tanto, la producción de neutrófilos y linfocitos los cuales participan en la inflamación.

Desde finales de la década de los 80, la ivermectina se ha utilizado como medicación oral para el tratamiento de la ceguera de los ríos en humanos producida por el parásito *Onchocerca volvulus*. Con una dosis oral de una concentración moderada de ivermectina, esta medicina es segura en humanos y sin efectos secundarios adversos serios. Por consiguiente, el tratamiento tópico de las dermatosis mediante la composición dermatológica con ivermectina y el medicamento de la presente invención, es seguro en pacientes humanos y tal y como se demuestra en los ejemplos clínicos que se describen más adelante. Por tanto, y como se ha discutido anteriormente, una composición dermatológica que contenga ivermectina a una concentración tan baja como del 0,075% es clínicamente efectiva en el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral y las erupciones acneiformes. Dicha concentración es ventajosa porque se reduce tanto el riesgo de que aparezcan efectos secundarios adversos como la posibilidad de inducir respuestas autoinmunes en el organismo.

Los pacientes fueron tratados con la composición dermatológica con ivermectina, y en base al consentimiento informado de aquellos que habían padecido una de las dermatosis mencionadas anteriormente y que sus condiciones no habían mejorado con los métodos de tratamiento existentes o donde no fuese apropiado utilizar los medicamentos actuales. Los ejemplos 4 a 12 muestran la efectividad clínica de la composición dermatológica de la presente invención.

### Ejemplo 1

Una composición dermatológica tópica que contiene el compuesto de la ivermectina y que se ha obtenido como sigue:

Se mezcla suficientemente 0,15 g de ivermectina, elaborada por Merck & Co., Inc., con 100 ml de agua desionizada para obtener una suspensión acuosa en la que la concentración de ivermectina es del 0,15% (p/v). Se pueden utilizar el hidróxido sódico y el ácido cítrico para ajustar el pH de la suspensión a aproximadamente 7.

De acuerdo con el Ejemplo 1, se puede hacer otra composición adecuada en la que se incluye ivermectina a las siguientes concentraciones: 0,05%, 0,075%, 0,2%, 0,5% y 1% (p/v).

## ES 2 278 046 T3

### Ejemplo 2

Una loción dermatológica tópica que contiene el compuesto de la ivermectina y obtenida de la siguiente manera:

5 Se mezcla suficientemente 0,075 g de ivermectina, elaborada por Merck & Co., Inc., con 100 ml de la loción humectante Cetaphil<sup>®</sup>, fabricada por Galderma Laboratories, Inc., para obtener una loción con ivermectina en la que la concentración del compuesto es del 0,075% (p/v).

10 De acuerdo con el Ejemplo 2, se pueden hacer otras composiciones adecuadas en las que se incluye ivermectina a las concentraciones de 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1%, 4% y 8% (p/v) en la base de la loción humectante Cetaphil<sup>®</sup>. También se pueden utilizar como base o vehículo otras lociones compatibles y disponibles comercialmente.

15 La loción humectante Cetaphil<sup>®</sup> es un vehículo de la ivermectina que contiene agua purificada, glicerina, poliisobuteno hidrogenado, cetearil alcohol y cetearith-20, aceite de nuez de macadamia, dimeticona, tocoferil acetato, estearoxitrimetilsilano y estearil alcohol, pantenol, farnesol, bencil alcohol, fenoxietanol, acrilatos/C 10-30 alquil acrilato crosopolímero, hidróxido sódico y ácido cítrico.

### Ejemplo 3

20

Un champú medicinal que contiene el compuesto de la ivermectina y obtenido como sigue:

25 Se mezcla suficientemente 3 g de ivermectina, elaborada por Merck & Co., Inc., con 100 ml de un champú para obtener un champú con ivermectina en la que la concentración de ésta es del 3% (p/v).

De acuerdo con el Ejemplo 3, se pueden hacer otras composiciones adecuadas que incluyen ivermectina a las concentraciones de 2%, 5% y 8% (p/v) en una base de champú.

### Ejemplo 4

30

Un paciente varón de 76 años de edad que presentaba una historia de varias semanas de pápulas pruríticas sobre su pecho y espalda. Los esteroides tópicos no tuvieron efecto. Una biopsia mostró una pápula con infiltración leve de linfocitos y áreas focales de acantolisis epidérmica. Al paciente se le diagnosticó dermatosis acantolítica transitoria.

35

40 El paciente fue tratado con una aplicación tópica de la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, de una a dos veces al día, para humedecer la piel, durante dos semanas y seguido de una aplicación tópica de la loción de una a dos veces por semana al acostarse. También se instruyó al paciente para que no se bañase con jabón y utilizase ácidos acéticos débiles para el aclarado doble de la ropa con el fin de eliminar todo el jabón. La condición del paciente mejoró significativamente en tres semanas. El paciente fue instruido para continuar con la aplicación tópica de la loción una vez por semana cuando fuese necesario. Tras un seguimiento de dos años, se observó que el paciente se había mantenido libre de síntomas.

### Ejemplo 5

45

50 Un paciente varón de 63 años de edad que presentaba en el pecho y espalda “bultos rojos que producían picor” y que persistían durante varios meses. La cortisona tópica no mejoró la condición. En el examen físico se encontraron pápulas lisas de rosas a rojas en el pecho y espalda. La biopsia demostró sólo inflamación dérmica linfocítica y no se halló acantolisis. Al paciente se le diagnosticó dermatosis acantolítica transitoria. El paciente fue tratado con una aplicación tópica de la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, dos veces al día durante diez días y seguido de dos veces a la semana. El paciente experimentó una curación casi total a la cuarta semana de su visita de seguimiento.

### Ejemplo 6

55

60 Un hombre de 60 años de edad presentaba una historia de más de quince años de “pequeñas pústulas o marcas de acné” sensibles al tacto y úlceras del vértice del cuero cabelludo. Muchas de las terapias previas, incluyendo champús medicinales y antibióticos tópicos u orales, tuvieron poco o ningún efecto. En el examen físico se encontraron vesicopústulas, costras y adelgazamiento del pelo en el vértice del cuero cabelludo. Al paciente se le diagnosticó acné necrótico miliar.

65 El paciente fue tratado con una aplicación tópica de la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, diariamente al acostarse durante tres semanas y con una reducción del contenido de azúcar en su dieta.

El paciente no tuvo nuevas lesiones desde la primera semana de tratamiento. Transcurridas tres semanas de tratamiento, todas las viejas lesiones habían cicatrizado completamente.

## ES 2 278 046 T3

### Ejemplo 7

Un paciente varón de 50 años de edad presentaba una larga historia de costras sensibles al tacto en el vértice del cuero cabelludo asociadas con pérdida de pelo. En el examen físico se encontraron las típicas vesico-pústulas del acné miliar del vértice del cuero cabelludo además de costras, excoriaciones y adelgazamiento del pelo.

El paciente fue tratado tópicamente con la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, al acostarse y durante tres semanas. En tres semanas la piel afectada del paciente estuvo totalmente curada. Se le sugirió al paciente una dosis de mantenimiento consistente en la aplicación tópica de la loción con ivermectina dos veces por semana.

### Ejemplo 8

Una paciente, mujer de 35 años de edad, presentaba una historia de cinco años de sensibilidad del cuero cabelludo asociada con pápulas sensibles al tacto. Muchas de las terapias anteriores fracasaron en el tratamiento de la condición. A la paciente se la diagnosticó acné necrótico miliar en el vértice y parte dorsal del cuero cabelludo.

La paciente fue tratada tópicamente con la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, diariamente al acostarse y lavado por la mañana durante tres semanas. Tres semanas más tarde todas las lesiones habían cicatrizado.

### Ejemplo 9

Una paciente, mujer de 33 años de edad, presentaba una historia de seis meses de dermatitis perioral la cual tuvo su aparición durante el embarazo. El tratamiento previo se suspendió debido a su embarazo. En su primera visita tras el parto, ella estaba amamantando al bebé recién nacido y le había transmitido la dermatitis a los labios.

En lugar de utilizar antibióticos debido a que la madre estaba amamantando, se administró tanto a la madre como al niño, un tratamiento de aplicación tópica de la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, diariamente al acostarse y durante dos semanas. A partir de entonces, el tratamiento se redujo a dos veces por semana. En tres semanas, el bebé experimentó una curación total y se le retiró el tratamiento. La madre experimentó una curación casi total por lo que continuó con el tratamiento dos veces por semana durante tres meses adicionales para garantizar la cicatrización.

### Ejemplo 10

A un paciente varón de 68 años de edad con pápulas escamosas periorales persistentes se le diagnosticó dermatitis perioral. Previamente, el paciente presentó reacciones adversas a los tópicos estándar utilizados en esta condición, tales como el peróxido de benzoil, la sulfacetamida, Metrogel® de Galderma Laboratories, Inc., y otros. Además, el paciente no toleraba los antibióticos orales.

El paciente fue tratado con una aplicación tópica de la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, diariamente y durante dos semanas. Después de dos semanas, el paciente experimentó una curación total excepto un eritema residual leve y estaba atónito con los resultados conseguidos.

### Ejemplo 11

Una paciente, mujer de 35 años de edad, presentaba una historia de muchos años de pápulo-nódulos pruríticos firmes, sensibles al tacto o leves en las mejillas y la barbilla. Los tratamientos previos para el acné fueron totalmente ineficaces. A la paciente se la diagnosticó erupciones acneiformes sin etiología específica. La paciente no se había expuesto al yodo o al bromo.

La paciente fue tratada con una aplicación tópica de la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, diariamente al acostarse durante dos semanas más la eliminación de la ingesta de caféina. A partir de entonces, la dosis de la aplicación tópica de la loción se redujo a dos veces por semana. Tras cuatro semanas, la paciente experimentó una curación casi total de las lesiones.

### Ejemplo 12

Una paciente, mujer de 36 años de edad, presentaba una historia de muchos años de nódulos rosas molestos firmes de la cara. La paciente no presentaba historia de uso de halógenos. Esta paciente utilizó anteriormente numerosas lociones para el acné y tetraciclina oral sin efecto. A la paciente se la diagnosticó erupciones acneiformes.

## ES 2 278 046 T3

La paciente fue tratada con una aplicación tópica de la loción con 0,075% de ivermectina del Ejemplo 2, diariamente al acostarse durante dos semanas, seguido de la aplicación tópica de la loción dos veces por semana. A la cuarta semana de la visita de vuelta, la paciente experimentó una curación total de las lesiones.

5 En los ensayos clínicos informales, no se observó entre los pacientes efectos secundarios adversos o contraindicaciones. Los pacientes no se quejaron de irritación cutánea durante el tratamiento inicial o el tratamiento de mantenimiento prolongado. No hubo referencias de incremento de la sensibilidad de la piel. No se observó irritación de los ojos en aquellos pacientes que se aplicaron tópicamente la loción con ivermectina en las lesiones situadas en los párpados.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 278 046 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. La utilización de la avermectina o la ivermectina para la fabricación de un medicamento de aplicación tópica para el tratamiento de la dermatitis acantolítica transitoria, el acné necrótico miliar, el acné varioliforme, la dermatitis perioral o las erupciones acneiformes.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha avermectina se encuentra en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 3. El uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha avermectina o ivermectina está a una concentración superior al 0,05% (p/v).

15 4. El uso de una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicha avermectina o ivermectina está en un rango de concentraciones del 0,05% al 8% (p/v).

5. El uso de una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua, glicoles, alcoholes, lociones, cremas, geles, emulsiones, sprays, champúes, jabones, baños corporales, limpiadores faciales y máscaras faciales.

20 6. El uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho medicamento está integrado en una cinta médica, un apósito tópico, un parche dérmico o un tejido limpiador.

25

30

35

40

45

50

55

60

65