



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 845**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/335** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06804817 .2**  
96 Fecha de presentación : **19.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1940383**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Tratamiento y prevención de lunares benignos (Naevi) con artemisinina y sus derivados.**

30 Prioridad: **20.10.2005 CH 1686/05**  
**30.03.2006 CH 51406/06**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.11.2011**

73 Titular/es: **EPIPHARM GmbH**  
**Oberwilerstrasse 28**  
**4054 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Sift Carter, Rosemarie**

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

**ES 2 367 845 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

Tratamiento y prevención de lunares benignos (naevi) con artemisinina y sus derivados

5 La presente invención se refiere al tratamiento de lesiones pigmentadas benignas (Naevi) de la piel y de las mucosas, en especial de nevus nevocelular, lentiginosis y lunares de las mucosas con formulaciones de aplicación local, especialmente tópicas, y se refiere también a las formulaciones tópicas adecuadas a tal efecto.

10 Con el término nevus nevocelular se entienden diferentes alteraciones benignas de la piel, lesiones pigmentadas (lunar, peca) que están compuestas desde el punto de vista histológico por las llamadas células nevus. Las células nevus son un desarrollo defectuoso de las células normales formadoras de pigmento, los melanocitos. Los nevus melanocíticos están presentes en casi todo ser humano en un número, tamaño e intensidad de color diferentes. Los nevus pueden ser lesiones pigmentadas situadas a nivel de la piel o salientes por encima del nivel de la piel (esféricos, pediculados o sobrepuestos), en forma de punto o de gran superficie, verrugosos, abultados o lisos, y la  
15 coloración va del color de la piel hasta marrón y negro. El número de nevus melanocíticos adquiridos aumenta a lo largo de la vida. Los nevus nevocelulares que presentan una estructura llamativa comportan un riesgo elevado de degeneración.

20 A partir de un nevus nevocelular se puede desarrollar un melanoma maligno, el cáncer de piel negro. En más del 60 por cien de los casos un melanoma maligno surge de un nevus nevocelular. En las últimas décadas se ha registrado un claro aumento de la incidencia del melanoma.

25 Según el estado actual de los conocimientos, no existe ningún tratamiento preventivo ni terapia que impida la degeneración del nevus nevocelular. Los nevus que tienen un mayor riesgo de degenerar se eliminan sobre todo mediante operación. El tratamiento láser tiene su importancia más bien en aspectos cosméticos. Ambos métodos son invasivos y comportan ciertos riesgos (formación de cicatrices, cambio de color de la piel, etc.) además de elevados costes.

30 La formación de un nevus adquirido empieza siempre con un pequeño puntito rojo, en parte de tamaño microscópico (una hemorragia o un hemangioma). A partir de esta etapa previa del nevus se desarrolla a menudo una lesión más grande, roja y un poco saliente. A partir de las etapas previas de nevus se forman luego los nevus nevocelulares marrones de tamaño, estructura y coloración marrón diferentes.

35 La artemisinina es un sesquiterpen-lactón con un grupo peróxido que hasta el momento se ha examinado y utilizado principalmente como antimalárico de acción sistémica. La artemisinina se disuelve muy mal en agua; pero se han desarrollado derivados de artemisinina que sí se disuelven en agua. Por la patente EP-A-0 428 773 se describe la utilización sistemática o tópica de artemisinina y sus derivados para el tratamiento de psoriasis, enfermedades virales (verrugas, molusco contagioso y viruela ovina), enfermedades inducidas por luz ultravioleta (dermatosis lumínica polimorfa, enfermedad vascular del colágeno, queratosis premalignante, síndrome de Bowen, lentigo maligna, cáncer de células basales, cáncer de células escamosas y melanoma maligno), enfermedades de la piel formadoras de vesículas y hemorroides.

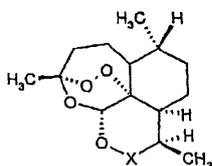
45 Galal y otros describen la acción antimicótica de diversos derivados de la artemisinina contra *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* in vitro (J. Nat. Prod. 2005, 68, 1274-1276).

50 Por la patente U.S.A. 6.127.405 se describe la utilización de arteethus  $\alpha$  como inhibidor del crecimiento para cepas de bacterias resistentes contra quinolones debido a una mutación de un gen girasa, y también como antimicótico.

55 Por el documento WO 95/34262 A1 se describe la aplicación transdérmica de derivados de la artemisinina en forma de tiritas en el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

El objetivo de la presente invención es dar a conocer formulaciones de aplicación local, preferentemente tópicas, que son efectivas contra lesiones pigmentadas, en especial contra nevus melanocítico y, de esta manera, también pueden servir para la prevención de cáncer de piel.

De acuerdo con la invención, el objetivo se soluciona utilizando un compuesto con la fórmula



(I)

en la que tiene uno de los significados definidos en la reivindicación 1 para la elaboración de una formulación de aplicación local, especialmente tópica, contra lesiones pigmentadas benignas.

Sorprendentemente se ha encontrado que las lesiones pigmentadas de la piel, especialmente aquellas que tienen un origen melanocítico, se dejan tratar muy pronto con éxito de forma local con los principios activos mencionados anteriormente, especialmente con preparaciones tópicas (por ejemplo, cutáneas) y que debido al tratamiento de nevus nevocelular con un compuesto de la fórmula (I) es posible la prevención del cáncer de piel (especialmente del basalioma o melanoma). Además, se ha encontrado que estos principios activos, aplicados de forma local, también son efectivos en la prevención de lesiones pigmentadas benignas, en especial de nevus nevocelular adquirido.

En el sentido de la invención se entiende como "lesiones pigmentadas benignas" en especial:

- Nevus (Naevi), especialmente nevus nevocelular (banal o displásico; el nevus nevocelular a menudo es llamado también nevus melanocítico), entre ellos los tres subtipos que se pueden distinguir en función de su lugar de origen: de tipo juntural (zona limítrofe dermis/epidermis), de tipo compuesto (tejido conjuntivo de la dermis) y de tipo dérmico (capas profundas de la dermis), así como los subtipos que pueden ser diferenciados en función del momento de su creación: nevus nevocelular congénito (= lunar) y nevus nevocelular adquirido. Un subgrupo del nevus nevocelular adquirido lo constituyen los nevus recidivantes que se forman tras la eliminación quirúrgica de otra lesión pigmentada benigna.

- Lentiginosis (por ejemplo, lunar = Lentigo simplex, manchas de sol = Lentigo solaris, manchas de edad = Lentigo senilis, lentigos por PUVA);

- Trastornos de las pigmentaciones por melanina (por ejemplo pecas = efélides); y

- Lesiones pigmentadas de las mucosas (por ejemplo, nevus conjuntival en el ojo, nevus en labios, mucosas de la boca o de los órganos sexuales).

Los compuestos (I) son efectivos en el tratamiento de todas las lesiones pigmentadas benignas mencionadas anteriormente, especialmente del nevus nevocelular adquirido o congénito. Entre los nevus mencionados anteriormente, los nevus nevocelular displásicos (atípicos) tienen una mayor probabilidad de degenerar en un cáncer de piel y, por lo tanto, se trata de nevus que son tratados preferentemente con los compuestos (I) para la prevención del cáncer de piel.

Para alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por sí mismo o en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) resultan preferentes metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, sec-hexilo y neo-hexilo. Más preferente es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) rectilíneo, muy preferente es metilo o etilo; es preferente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), más preferente es metoxi, etoxi o n-propoxi. Para alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) resulta preferente alquenoil (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo vinilo, alilo, 1-metilvinilo, 2-metilvinilo, but-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-3-en-1-il, but-1-en-2-il, but-3-en-2-il, 2,2-dimetilvinilo y 1,2-dimetilvinilo. Para alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) son preferentes, por ejemplo, etinil, propargilo, prop-1-in-1-il, but-1-in-1-il, but-2-in-1-il, but-3-in-1-il, but-3-in-2-il, 3-metilbut-1-in-1-il, 3,3-dimetilbut-1-in-il, 1,1-dimetilbut-2-in-1-il y 1,1 dimetilprop-2-in-1-il. Para cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) resultan preferentes ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil. Para arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>) resulta preferente aralquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>), por ejemplo, bencilo, fenetilo, naft-1-ilmetil y naft-2-ilmetil. Para ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) resulta preferente fenoxi o  $\alpha$ -o  $\beta$ -naftoxi.

Con "artemisínil" se designa, en el marco de la invención, un grupo con la fórmula (I) en la que X = CH que puede ser ligado al oxígeno o al nitrógeno a través de la valencia libre del carbono. "10- $\alpha$ -dihidroartemisínil" significa en el marco de la invención - O-artemisínil en el que artemisínil tiene el significado antes indicado.

Para Z resultan preferentes hidrógeno; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado; m- ó p-CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)COOM; COR<sup>3</sup>; SOR<sup>4</sup>; SO<sub>2</sub>OM; SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; SO<sub>2</sub>NH-artemisínilo y POR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

Para el catión M que es farmacéuticamente aceptable se pueden indicar, a título de ejemplo, cationes de metales alcali, por ejemplo litio, sodio o potasio, o bien metales de tierra alcalina, por ejemplo magnesio o calcio, amonio y H<sup>+</sup>N (R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>R<sup>z</sup>) pudiendo R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup> ser metilo o etilo independientemente el uno del otro.

Para Z como COR<sup>3</sup> resulta preferente que R<sup>3</sup> sea un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un resto de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado; o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOM donde M es preferentemente hidrógeno, sodio, potasio o amonio.

Para Z como SO<sub>2</sub>OM resulta preferente que M sea un metal alcali, un metal de tierra alcalina o amonio.

Para Z como POR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> resulta preferente que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se elijan de OM y de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado. Más preferente resulta que uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> sea OM, donde M es, en especial, sodio, potasio o amonio, y lo otro alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado o bien OH.

Los compuestos (I) son conocidos (por ejemplo, artemisinina, dihidroartemisinina, artesunato, artemeter, arteethus o ácido artelínico) o pueden ser producidos de forma análoga a los compuestos conocidos (I). Los compuestos en los que X = CHOZ, en los que Z es distinto de hidrógeno, o en los que X = CHNRZ se denominarán en adelante "derivados de la dihidroartemisinina" (por ejemplo, artemisinina, dihidroartemisinina, artesunato, artemeter, arteethus o ácido artelínico).

- Los derivados de las dihidroartemisininas en los que X = CHOZ ó CHNRZ, R tiene el significado indicado en la fórmula (I), Z = COR<sup>3</sup> o CSR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> es un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado o un ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) pueden ser elaborados mediante la transformación de dihidroartemisinina o el derivado de la dihidroartemisinina con X = CHNRH con el adecuado alquiléster (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ariléster (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) de ácido clorocarbónico o un alquilester (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un ariléster (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) de ácido clorotiocarbónico y una base.

En los compuestos en los que X = CHOZ o CHNRZ la configuración en el átomo C<sub>10</sub> de la estructura Sesquiterpen puede ser (R) o (S). El compuesto (I) también puede ser utilizado en forma de una mezcla de epímeros de C<sub>10</sub>.

Como principios activos de la fórmula (I) son preferentes la artemisinina, dihidroartemisinina, los derivados que contienen grupos carboxilo (en especial artesunato), artemeter, arteethus, el propilcarbonato de la dihidroartemisinina y el ácido artelínico. Muy preferente son artemisinina, dihidroartemisinina y artesunato.

Los compuestos (I) pueden ser utilizados individualmente o en combinación de dos o varios de estos compuestos.

Los compuestos (I), especialmente artesunato, también son efectivos en la prevención de nevus nevocelular adquirido. Para la prevención de nevus nevocelular se aplican los compuestos (I), en especial artesunato, en grandes superficies sobre toda la piel, sobre zonas de la piel que tienen mayor probabilidad de formar nevus, o sobre las etapas previas de nevus que ya son visibles. Zonas de piel que tienen una elevada probabilidad de formar nevus son, por una parte, partes de la piel que son expuestas más a menudo a radiación ultravioleta. Por otro lado, estas zonas de la piel existen en cercanía de un nevus nevocelular ya desarrollado (por ejemplo en un radio de típicamente hasta 5 cm alrededor del nevus ya existente). Los compuestos (I), especialmente artesunato, tienen en este caso otra propiedad ventajosa que consiste en que hacen visibles las etapas previas del nevus ya existentes, pero que todavía están tan débiles que apenas se pueden ver a simple vista. Las etapas previas todavía invisibles de nevus forman bajo la acción de los compuestos (I) primero pequeños puntitos rojos que se vuelven oscuros hasta negros después de unos días y tienen en parte el aspecto de cristales oscuros asentados en los poros. Por lo tanto, en casos favorables se puede prescindir de una examinación previa de las partes de la piel en cuestión mediante un microscopio de luz reflejada.

Para la aplicación, las sustancias activas pueden estar formuladas en una formulación adecuada para su aplicación local, en especial tópica (cutánea). La concentración de los principios activos en las formulaciones no es particularmente crítica. Se pueden elaborar formulaciones con una concentración de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente el 40 por cien en peso. Para el tratamiento de nevus nevocelular (congénito o adquirido) las formulaciones contienen preferentemente la sustancia activa en un porcentaje de un 5 hasta aproximadamente 20, muy preferentemente un 10 por cien. Para la prevención de nevus nevocelular adquirido las formulaciones contienen preferentemente hasta aproximadamente el 5, más preferentemente aproximadamente del 1 hasta el 5 por ciento en peso del compuesto. La cantidad de sustancia activa necesaria de forma exacta depende de la misma sustancia activa, de la base que se ha utilizado, de la forma galénica (por ejemplo, salvia, suspensión, pasta, tirta, crema, gel solución) así como de las sustancias añadidas que se utilizan, y puede ser determinada por el experto mediante un simple test de idoneidad.

La duración del tratamiento de nevus nevocelular (congénito o adquirido) depende del tipo, tamaño, estructura, pigmentación y edad del nevus. Preferentemente se realizan los tratamientos con altas concentraciones en el compuesto (I) de forma cíclica. Primeras reacciones a menudo se hacen visibles tras los primeros días de tratamiento. Una clara e inequívoca mejora y modificación que se manifiesta es que el nevus nevocelular se vuelve más pálido o desaparece, puede tardar entre dos y varios meses. Este intervalo de tiempo puede ser más largo en pacientes más mayores ya que con el aumento de la edad la renovación de la epidermis tarda bastante más tiempo.

Para la prevención de nevus nevocelular adquirido resulta suficiente aplicar el tratamiento 2-3 veces. Etapas previas de nevus más grandes se tratan preferentemente durante más tiempo hasta que se vuelen más pálidos o desaparecen.

En función de la terapia la sustancia activa debería penetrar en la piel con distintas profundidades: - Para el tratamiento de nevus nevocelular (congénito o adquirido), la sustancia activa penetra en función del tipo y de la edad del nevus preferentemente hasta la dermis superior. Para la prevención de nevus nevocelular adquirido la sustancia activa penetra preferentemente a través de la epidermis hasta la zona de unión, la frontera entre dermis y epidermis.

Como base de formulación para los principios activos de la fórmula (I) son adecuadas todas las bases habituales para formulaciones locales que son inertes frente a estos principios activos. En especial, estas bases para formulaciones tópicas pueden ser vaselina, grasas, ceras, ésteres de ácidos grasos, parafinas, aceites, siliconas y

5 sus polímeros. Preferentemente, las sustancias activas son formuladas con aproximadamente el 60 hasta el 99,9 por ciento, más preferentemente con un 80 hasta un 95 por cien en peso. Si se utilizan bases de formulación tópicas, hidrófilas / acuosas tales como hidrogeles o cremas, entonces las sustancias activas pueden ser protegidas por nanoencapsulación, inclusión en liposomas o la formación de complejos con, por ejemplo, ciclodextrinas.

10 Las formulaciones tópicas con una base monofásica sin agua, por ejemplo una pura fase grasa, reciben según la farmacopea alemana el nombre de "Salben" (ungüento). Ungüentos en los que se utilizan las sustancias activas, de acuerdo con la invención, constan por lo tanto de esta base de ungüento que contiene las sustancias activas de forma finamente repartida para su aplicación sobre la piel.

15 Si la formulación tópica ha de ser un ungüento, la base de formulación estará formada preferentemente de componentes lipófilos con un coeficiente de partición N-octano/agua de aproximadamente 1 hasta  $10^5$  a temperatura ambiente, más preferentemente de aproximadamente 10 hasta  $10^5$ , muy preferentemente de aproximadamente 50 hasta  $10^4$ . Ejemplos para la base de formulación son, en este caso, vaselinas, grasas, ceras, ésteres de ácidos grasos, parafinas, aceites, siliconas y sus polímeros (por ejemplo, polidialquilsiloxano, elastómeros de silicona, ceras de silicona, emulsificadores de silicona).

20 A diferencia del ungüento, los sistemas de dos fases (fase acuosa y fase grasa) se denominan cremas. Los compuestos (I) también pueden ser formulados como cremas. Para la fase grasa se pueden tener en cuenta las mismas sustancias que se ha dado como ejemplo para la base del ungüento. La fase acuosa puede contener opcionalmente sustancias de tampón que hacen que el pH de la fase acuosa no irrite la piel, o también puede contener polímeros conocidos como formadores de gel, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilalcohol con reticuladores (por ejemplo bórax o cationes de metal polivalentes tales como  $Mg^{2+}$  ó  $Ca^{2+}$ ) y similares. Para emulsionar se pueden utilizar sustancias habituales tensioactivas que no irritan la piel, tales como monoglicéridos y diglicéridos de ácido graso, aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremophor®) o lecitina.

30 Como sustancias auxiliares para las formulaciones tópicas se pueden utilizar los habituales aceleradores de penetración (tales como dimetilacetamida, dimetilformamida, propilenglicol, alcoholes grasos, trietanolamina, dimetilsulfóxido, azones, entre otros), queratolíticos para mejorar la efectividad (tales como ácido salicílico, ureas, retinoides) y conservantes. Los aditivos sirven generalmente para mejorar la efectividad, la estabilidad, la durabilidad y la consistencia de una forma de presentación galénica.

35 Los compuestos (I) están formulados en formulaciones tópicas, de forma preferente, esencialmente libres de sustancias que aumentan la penetración. También de forma preferente los compuestos (I) están formulados esencialmente libres de ácidos monocarboxílicos ( $C_5-C_{19}$ ), de sus ésteres y sus amidas. Con "esencialmente libres" se entiende en el marco de la invención que las formulaciones tópicas presentan menos de, preferentemente menos del 0,1 por cien de peso en sustancias que aumentan la penetración.

40 Como compuestos (I) para pastas, ungüentos, cremas, soluciones, geles, aerosoles o suspensiones son preferentes todos los derivados que presentan un grupo carboxilo, en especial artesunato. A tal efecto, el grupo carboxilo puede estar presente opcionalmente en forma de sal de metal alcalino, sal de metal de tierra alcalina o sal de amonio.

45 Para su aplicación sobre o en la piel, las sustancias activas se aplican preferentemente en forma de una formulación tópica, en especial como pasta, ungüento, suspensión, solución, gel, aerosol o crema, muy preferentemente como ungüento sobre una tirita. Esta tirita puede presentar opcionalmente un material que absorbe la formulación tópica. La sustancia activa puede estar también suspendida o disuelta directamente en un adhesivo inerte de la tirita. De este modo, las sustancias activas pueden entrar en contacto con la zona a tratar de forma directa y durante más tiempo. Adicionalmente, se produce un efecto de oclusión que mejora la penetración de la sustancia activa.

50 Otras formas de presentación de las sustancias activas son pastas, soluciones, suspensiones, geles y aerosoles. Las formulaciones semisólidas o líquidas de las sustancias activas también pueden presentarse en forma de lápiz (por ejemplo, a modo de rotulador para la dosificación exacta) o en forma de roll-on (con sustancia activa en base adecuada, solución suspensión, ungüento, crema).

55 Otros ejemplos de formas de aplicación local que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención para los compuestos (I) son aplicadores que provocan la penetración de los compuestos en la piel o mucosa mediante ultrasonido, campos eléctricos o micro-agujas. Aplicadores que utilizan ultrasonido y pueden ser utilizados de acuerdo con la invención se han dado a conocer por ejemplo por el documento US-B-6.908.448. Aplicadores que utilizan campos eléctricos para la aplicación de las sustancias activas (que, por lo tanto, aplican el principio de la iontoforesis) ya se conocen desde hace mucho. Según la invención, son adecuados para aquellas sustancias activas de la fórmula (I) que son salinas, es decir, por ejemplo aquellas en las que X es igual a CHOZ ó CHNRZ, donde Z está elegido entre m- y p- $CH_2(C_6H_4)COOM$ ,  $SO_2OM$  y  $POR^4R^5$ , siendo uno de  $R^4$  y de  $R^5$  OM y el otro alcoxi ( $C_1-C_6$ ) rectilíneo o ramificado ó OH, y M significa un catión farmacéuticamente aceptable. En lo que se refiere a los aplicadores con micro-agujas ya conocidos se hace referencia al documento USA-A-2005/065463 para la aplicación local de sustancias activas sobre la piel, de acuerdo con la invención.

Otro ejemplo de una forma de aplicación local que puede ser utilizada, de acuerdo con la invención, es una técnica en la que la piel es levantada en la zona a tratar mediante una ventosa y en esta zona saliente de la piel se procede a eliminar una parte del grosor de la capa de la dermis de forma mecánica, por ejemplo mediante una cuchilla. Esta zona de la piel con la dermis parcialmente eliminada será más permeable para los compuestos (I) y permitirá en esta zona el tratamiento local de capas más profundas de la dermis. Los aparatos necesarios a tal efecto están descritos por el documento WO-A-95/15783.

Un tratamiento preventivo o terapéutico con artemisinina y sus derivados (dihidroartemisinina, arteethus, artemeter, artesunato, derivados semisintéticos y compuestos sintéticamente análogos) de nevus nevoelular adquirido o nevus congénito, que no sea invasivo y presente pocos riesgos, constituye un enorme avance en el tratamiento de nevus nevoelular y podría reducir drásticamente el riesgo de desarrollar un cáncer de piel. Por lo tanto, la presente invención no solamente tiene una gran importancia para la medicina, sino también en el ámbito socioeconómico. No se han observado reacciones alérgicas de la piel a los compuestos, durante los tratamientos tópicos que se han descrito con los compuestos (I), en especial artesunato. También es notable que no se daña ningún tejido sano y el tratamiento resulta sencillo y sin dolor.

A la vista de los resultados obtenidos hasta el momento se puede suponer que la terapia local, en especial tópica, con artemisinina y sus derivados es muy eficaz, y como prevención y tratamiento de nevus resulta a la larga más económico y con menos riesgos que los tratamientos tradicionales e invasivos.

La invención se explicará a continuación con más detalle por medio de los ejemplos.

Ejemplo 1: Formulación tópica

Se han mezclado 3g de artesunato con 27g de unguento graso Excipial®.

Ejemplo 2a-8f: Formulaciones tópicas

Se han incorporado diferentes cantidades de artesunato (véase tabla 1) en las distintas bases. En parte se han añadido también sustancias tensioactivas a las formulaciones.

Tabla 1:

Ejemplo nº	Artesunato (en g)	Aditivos	Base q.s. ad 100 g
2a-2h	2a: 0,1 2b: 0,5 2c: 1,0 2d: 5,0 2e: 10,0 2f: 15,0 2g: 30 2h: 40	-	Vaselina blanca
3a-3h	3a: 0,1 3b: 0,5 3c: 1,0 3d: 5,0 3e: 10,0 3f: 15,0 3g: 30 3h: 40	Polisorbato 0,5 g; Macrogol 2000- Estearato 0,5 g Sorbitanperoleato de PEG-40 0,5 g	Vaselina blanca
4a-4h	4a: 0,1 4b: 0,5 4c: 1,0 4d: 5,0 4e: 10,0 4f: 15,0 4g: 30 4h: 40	-	Cera de abejas
5a-5h	5a: 0,1 5b: 0,5 5c: 1,0 5d: 5,0 5e: 10,0 5f: 15,0 5g: 30	Soja-lecitina 2 g	Parafina

Ejemplo nº	Artesunato (en g)	Aditivos	Base q.s. ad 100 g
	5h: 40		
6a-6h	6a: 0,1 6b: 0,5 6c: 1,0 6d: 5,0 6e: 10,0 6f: 15,0 6g: 30 6h: 40	Macrogol 2000 – Estearato 2 g	Aceite de colza
7a-7f	7a: 0,1 7b: 0,5 7c: 1,0 7d: 5,0 7e: 10,0 7f: 15,0	Isopropilmiristato 1 g	Decametilciclopentasiloxano (19 g) Gel de silicona-elastómero (ad 100 g)
8a-8f	8a: 0,1 8b: 0,5 8c: 1,0 8d: 5,0 8e: 10,0 8f: 15,0	-	Decametilciclopentasiloxano 25 g Aceite mineral ad 100 g

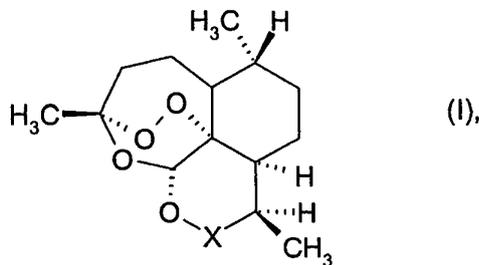
Ejemplos 9a-9i: Aplicaciones tópicas (cutáneas) en el tratamiento o la prevención de lesiones pigmentadas

- 5 a) Un chico de 13 años, que presentaba un lunar saliente de color marrón oscuro (nevus nevocelular displásico en el pecho) con una estructura rugosa con un diámetro de aproximadamente 1,2 cm, ha sido tratado 2-3 veces a la semana con el ungüento al 10% del ejemplo 2e. Tras 2 semanas el lunar tenía un color marrón clarito con algunos pequeños puntos oscuros que parecía un colorante cristalizado. El lunar estaba seco y escamoso y tenía un aspecto como si se fuera retrocediendo desde el "interior".
- 10 b) A una mujer que presentaba 3 lunares negros, salientes sobre la superficie de la piel (nevus juntales en el torso) con un diámetro de 0,5 hasta 1,0 cm, se le ha aplicado el ungüento al 10% del ejemplo 2e 3 veces por semana bajo oclusión (como tirita) durante la noche. Tras una semana se pudo apreciar un punto oscuro en cada lunar. Tras 3 semanas se produjo la descamación de la piel junto con estas formaciones oscuras y cristalinas. Lo que quedaba eran tres lunares claros con puntos sin pigmento que ya no estaban elevados por encima del nivel de la piel. La continuación del tratamiento supuso un mayor esclarecimiento y la descamación de la piel en las superficies tratadas.
- 15 c) Tratamiento de 2 etapas previas de nevus nevocelular, es decir zonas de piel salientes, sanguinolentas con un diámetro de 0,3 – 0,4 cm: Con la triple aplicación de la tirita con el ungüento al 10% del ejemplo 2e durante la noche se consigue, tras dos semanas, un cambio de color (estructura de color rojo claro con puntitos oscuros). La zona de piel saliente y alterada pudo ser desprendida. Quedaron dos pequeñas heridas, por haberlo desprendido demasiado pronto, las cuales se curaron.
- 20 d) A una cobaya humana con un nevus de un diámetro de aproximadamente 3-4 cm (basalioma) se le aplicó el ungüento al 10% del ejemplo 1 durante 3 meses (de forma cíclica, por la noche, una semana sí, una semana no). Al principio el nevus mostraba un enrojecimiento (similar al de un proceso inflamatorio). Tras 3 meses se podía apreciar la regeneración (en cuanto al color y a la estructura) de aproximadamente el 90%. Tras unos 5 meses el nevus ya no era apreciable.
- 25 e) A una cobaya humana con un nevus en el brazo (nevus juntural) se le aplicó el ungüento al 10% del ejemplo 1. Dado que no se ha supervisado a la cobaya, en este caso, no se puede detallar la frecuencia de aplicación; el ungüento se aplicó durante varias semanas. Hoy en día el nevus a penas se aprecia.
- 30 f) A una cobaya masculina de 13 años, que presentaba un nevus congénito en la zona de la raíz de la nariz y entrecejo, se le aplicó el ungüento al 10% del ejemplo 1 entre 2 y 3 veces a la semana bajo oclusión (tirita) durante dos meses. Al principio, el nevus presentaba muchos puntito oscuros. Él reaccionó más lentamente. Pero ya se vislumbraban los primeros éxitos. Se había esclarecido mucho en su totalidad y presentaba varias áreas de color piel.
- 35 g) A una paciente de 13 años que presentaba un nevus dérmico se le aplicó el ungüento al 10% del ejemplo 1 durante 3 días. Se produjo una concentración inmediata con formación de 3 puntos oscuros y la zona restante estaba casi incolora.
- 40

- 5
- h) A una cobaya se le aplicó el ungüento al 10% del ejemplo 1 durante 2 días sucesivos una vez al día en una gran superficie de la zona del vientre donde ya presentaba numerosos nevus nevocelulares (nevus junturales). En el segundo día de tratamiento se apreciaban, además de los nevus ya existentes, etapas previas de nevus rojos del tipo descrito anteriormente en forma de puntitos minúsculos que estaban distribuidos de forma irregular sobre las superficies tratadas. Estas etapas previas de nevus ya estaban presentes en sí, pero sólo a través del tratamiento con el ungüento se hicieron visibles. Tras 2-3 días se hicieron oscuros hasta negros. En parte tenían el aspecto de cristales asentados en los poros. En el transcurso de 2-3 semanas se produjo su descamación junto con la capa superior, el estrato corneo, o bien se desprendieron al rascar un poco con la uña del dedo.
- 10
- i) A una cobaya se le trató el dorso de sus manos, que presentaban múltiples lesiones pigmentadas (pecas) de distinto tamaño, con el ungüento del ejemplo 1. Los nevus existentes y las etapas previas al nevus se descoloraron visiblemente y retrocedieron a medida que se proseguía con el tratamiento (7 y 10 días, respectivamente). El color de las lesiones pigmentadas se esclareció tras interrumpir el tratamiento. Al cabo de cuatro semanas estaban a penas visibles o habían desaparecido por completo.
- 15

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto con la fórmula



donde

10 X es CO, CHOZ ó CHNRZ,

Z es hidrógeno, un resto de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>), aralquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>), m- ó p-CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)COOM, COR<sup>3</sup>, CSR<sup>3</sup>, C(NR<sup>6</sup>)R<sup>3</sup>, SOR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>OM, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sup>2</sup>O-artemisinil, SO<sub>2</sub>NH-artemisinil, POR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ó PSR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

15 R<sup>3</sup> es un resto de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aralquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOM, donde n es un número entero entre 1 y 6, o bien 10-α-dihidroartemisinil,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente el uno del otro un resto de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>), aralquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>), OM, ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

20 R<sup>6</sup> es un resto de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>), aralquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>),

M es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) rectilíneo o ramificado, o bien forman conjuntamente alqueno (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), y

25 R es hidrógeno ó R<sup>6</sup>,

para la elaboración de una formulación de aplicación local, preferentemente tópica, que actúa contra lesiones pigmentadas benignas o para la prevención del cáncer de la piel.

30 2. Utilización, según la reivindicación 1, **caracterizada porque** las lesiones pigmentadas son seleccionadas entre los nevus nevocelulares adquiridos, los nevus nevocelulares congénitos, lentiginosis, en especial lunares, manchas de sol o de edad, trastornos de la pigmentación por melanina tales como pecas, y lesiones pigmentadas de las mucosas.

35 3. Utilización, según la reivindicación 2, **caracterizada porque** las lesiones pigmentadas son nevus nevocelulares adquiridos, nevus nevocelulares congénitos o lunares.

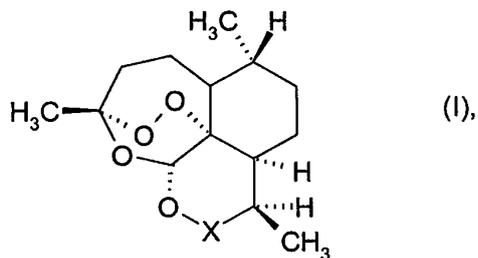
4. Utilización de un compuesto, tal como se define en la reivindicación 1, con la fórmula (I) para la elaboración de una formulación de aplicación local, en especial tópica, para la prevención del nevus nevocelular adquirido.

40 5. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** el compuesto con la fórmula (I) es artemisinina, dihidroartemisinina, un derivado de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxílico, en especial artesunato, artemeter, arteethus, propilcarbonato de la dihidroartemisinina o bien ácido artelínico.

45 6. Utilización, según la reivindicación 5, **caracterizada porque** el compuesto de la fórmula (I) es artemisinina, dihidroartemisinina o artesunato.

7. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** la formulación de aplicación local, en especial tópica, se presenta de forma aplicada sobre una tirita.

50 8. Tirita con una formulación tópica para el tratamiento de lesiones pigmentadas benignas o para la prevención del cáncer de piel, **caracterizada porque** la formulación contiene una sustancia activa con la fórmula



donde X es CHOZ ó CHNRZ y Z tiene uno de los significados definidos en la reivindicación 1, y es substancialmente libre de sustancias que aumentan la penetración.

- 5
9. Tirita, según la reivindicación 8, **caracterizada porque** X corresponde en la fórmula (I) a CHOZ, Z es m- ó p-CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)COOM ó COR<sup>3-</sup> y R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOM.
- 10
10. Tirita, según la reivindicación 9, **caracterizada porque** la sustancia activa es artesunato.
- 10
11. Tirita, según la reivindicación 10, **caracterizada porque** la formulación es una pasta, un ungüento, una suspensión, una solución o una crema, un gel o un aerosol, en especial un ungüento.
- 15
12. Tirita, según una de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada porque las lesiones pigmentadas están seleccionadas entre las lesiones pigmentadas definidas en la reivindicación 2.