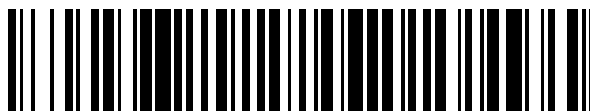


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 199**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/366** (2006.01)

**A61K 31/35** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2008 E 08712919 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2101756**

54 Título: **Método de tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras de insectos o plantas o malas hierbas nocivas usando compuesto de avermectina**

30 Prioridad:

**03.01.2007 US 648941**

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

**29.08.2013**

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)  
World Trade Center, Avenue Gratta-Paille 1  
1000 Lausanne 30 Grey , CH**

72 Inventor/es:

**PARKS, JEFFREY D. y  
PARKS, DEAN L.**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 421 199 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 de tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras de insectos o plantas o malas hierbas nocivas usando compuesto de avermectina

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para tratar hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas.

10

**Antecedentes de la invención**

Las picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos son casos que se producen comúnmente en la vida humana, particularmente en las zonas rurales. Las picaduras o mordeduras están provocadas habitualmente por mosquillas, moscas picadoras, abejas, avispas, tales como chaqueta amarilla y avispon, hormigas de fuego, arañas, etc. Las picaduras o mordeduras provocan sensaciones intensas de picazón, quemazón, dolor, picor y hormigueo. Clínicamente, estos síntomas se denominan hiperestesia, parestesia, dolor y prurito. Normalmente, tras la picadura, la piel se vuelve roja y se hincha, y se formarán verdugones o pústulas. La pústula es una pequeña acumulación de pus en la capa superior de la piel (epidermis) o bajo la misma en la dermis. El pus es una mezcla de células inflamatorias y líquido.

15

20

Actualmente, no existe ninguna medicación eficaz para tratar las sensaciones intensas de picazón, quemazón, dolor, picor y hormigueo provocadas por la picadura. Normalmente se recomienda lavar inmediatamente la zona de la picadura con agua y jabón, entonces enfriar la piel con cubitos de hielo o un paquete de hielo que se ha envuelto en una tela o toalla delgada, y reposar la zona afectada y elevarla si es posible para prevenir la hinchazón excesiva. También se recomienda usar una crema o un gel analgésico o un antihistamínico para calmar el picor. Sin embargo, las sensaciones de dolor y quemazón pueden ser muy intensas, actualmente ninguna medicación tópica detiene el dolor eficazmente. En cuanto al nivel de reducción del dolor que puede lograr la medicina, sólo durará un periodo de tiempo porque simplemente adormece temporalmente la zona afectada, pero no afecta a la causa de estos síntomas.

25

30

Por otro lado, el contacto de la piel con laurel de San Antonio, ortiga mayor, plantas de Rhus u otras plantas o malas hierbas nocivas también pueden provocar intensa picazón, quemazón, dolor y picor, y frecuentemente se formarán verdugones o pústulas. Los tratamientos actuales incluyen normalmente la aplicación tópica de un antihistamínico, o crema de cortisona para reducir los síntomas. Frecuentemente, éstos no son eficaces para aliviar los síntomas provocados por las plantas o malas hierbas nocivas. Los pacientes pueden presentar molestias graves durante días tras producirse el caso.

35

En la situación de o bien picaduras graves, o bien un contacto extenso de la piel con plantas o malas hierbas nocivas, los pacientes frecuentemente tienen que ir a la sala de urgencias para su tratamiento.

40

La familia de compuestos de la avermectina es una serie de agentes antiparasitarios muy potentes que se sabe que son útiles frente a un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos y también que tienen usos en agricultura frente a diversos parásitos de insectos y nematodos que se encuentran en y sobre cultivos y en el suelo. La ivermectina es un miembro de la familia de la avermectina; se ha usado como agente antiparasitario para tratar diversos parásitos de animales y enfermedades parasitarias desde mediados de los años 1980. Está disponible comercialmente para su uso en animales como Cardomec (para felinos), Zimecterin (para equinos) e Ivomec (para bovinos) por MERIAL Limited, Duluth, Georgia. La medicina está disponible en comprimidos, pasta o comprimidos masticables para la prevención de dirofilariasis, disolución tópica para el tratamiento de corioptes auricular, o como disolución oral o inyectable para otros problemas de parásitos.

45

50

La ivermectina también está disponible comercialmente de Merck & Co., Inc para uso en seres humanos como Stromectol® para la erradicación de la lombriz intestinal Strongyloides stercoralis y para la erradicación de Onchocerca volvulus. La medicina está disponible en comprimidos y se administra por vía oral por los pacientes.

55

Magda et al. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 53(6) 1995 págs. 652-653 describen un método de aplicación tópica de ivermectina para tratar piojos. Se encuentra que la ivermectina tiene un efecto curativo tras una única aplicación tópica. La patente estadounidense n.º 5.952.372 (concedida a McDaniel) da a conocer un método de tratamiento de una forma de rosácea asociada con el ectoparásito Demodex mediante la administración por vía oral o la aplicación de manera tópica de ivermectina para llenar y eliminar los ácaros Demodex folliculorum de los folículos pilosos en la piel afectada.

60

Las patentes estadounidenses n.ºs 6.133.310, 6.433.006, 6.399.652, 6.399.651 y 6.319.945 (concedida a Parks) dan a conocer métodos de tratamiento de acné rosácea, dermatitis seborreica, acné vulgar, dermatitis acantolítica transitoria, acné necrótica miliar, acné varioliforme, dermatitis perioral y erupciones acneiformes mediante la aplicación de manera tópica de un compuesto de avermectina, particularmente ivermectina, a las zonas afectadas.

65

5 Ninguno de los estados dermatológicos y las enfermedades parasitarias descritos anteriormente están relacionados con la hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas. Las picaduras de insectos o artrópodos, o el contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas son problemas públicos comunes. Por tanto, existe una necesidad de tratamientos tópicos nuevos y eficaces para estos estados, particularmente un tratamiento que pueda aplicarse inmediatamente después del caso para reducir el padecimiento de un paciente y para prevenir complicaciones adicionales.

10 El documento US 2004/167084 A1 da a conocer una composición dermatológica y un kit que contiene la composición para tratar estados dermatológicos que incluyen dermatitis acantolítica transitoria, acné necrótica miliar, acné varioliforme, dermatitis perioral, erupciones acneiformes, acné vulgar y dermatitis seborreica. La composición dermatológica incluye un compuesto de avermectina en una cantidad eficaz para tratar estos estados dermatológicos y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 El documento XP 002556566 se refiere a una prevención tras la exposición rentable de dermatitis por hiedra venenosa.

### 20 Sumario de la invención

20 En una realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas, que comprende la aplicación de manera tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de avermectina a las zonas afectadas de un mamífero inmediatamente después de que se produzca la picadura o mordedura, o el contacto de la piel con una planta y malas hierbas nocivas. Preferiblemente, en primer lugar se humecta la zona afectada, antes de la aplicación del compuesto de avermectina.

30 El compuesto de avermectina está en una composición dermatológica, o medicamento, que comprende una cantidad eficaz del compuesto de avermectina y un portador o medio farmacéuticamente aceptable, tal como lociones, cremas, geles, emulsiones y pulverizaciones. El compuesto de avermectina también puede estar integrado en cinta medicada, apósito tópico o parche dérmico. El compuesto de avermectina incluye avermectinas, derivados de avermectinas, ivermectina y derivados de ivermectina. La concentración del compuesto de avermectina en la composición dermatológica es de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3% (p/p). En una realización preferida, se usa ivermectina.

35 En una realización adicional, la presente invención se refiere además a un kit dermatológico para tratar hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas. El kit incluye una composición dermatológica que comprende un compuesto de avermectina y un portador farmacéuticamente aceptable en un recipiente, y opcionalmente gasas humedecidas en un envase sellado. El kit incluye además un prospecto con instrucciones sobre cómo usar la composición dermatológica para tratar hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas.

### 45 Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a un método de tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas. El método comprende la aplicación tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de avermectina a las zonas afectadas de un mamífero inmediatamente después de que se produzca la picadura o mordedura, o el contacto de la piel con una planta y malas hierbas nocivas.

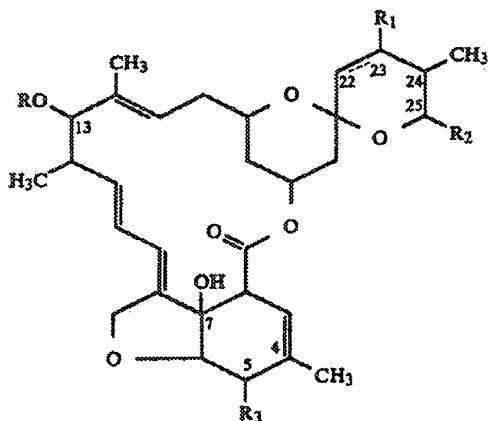
50 Los insectos o artrópodos a los que se hace referencia en el presente documento incluyen insectos o artrópodos nocivos, que incluyen, pero no se limitan a, abejas, avispas, tales como chaqueta amarilla y avispon, hormigas de fuego, mosquillas, moscas picadoras, arañas, y similares. Las plantas o malas hierbas nocivas incluyen, pero no se limitan a, laurel de San Antonio, ortiga mayor, plantas de Rhus y otras.

60 Los términos de "hiperestesia, parestesia, dolor y prurito" usados en el presente documento se refieren a las sensaciones de picazón, quemazón, dolor, picor y hormigueo provocadas por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas, por tanto, se usan de manera intercambiable. La expresión "inmediatamente después" significa aplicar el compuesto de avermectina de manera tópica a las zonas afectadas lo antes posible, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 minutos, más preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 minutos después de producirse el caso.

65 Los compuestos de avermectina para el fin de la presente invención incluyen avermectina, derivados de avermectina, ivermectina y derivados de ivermectina. El compuesto de avermectina se mezcla preferiblemente con un portador farmacéuticamente aceptable o un medio que es adecuado para la aplicación tópica a tejidos dérmicos,

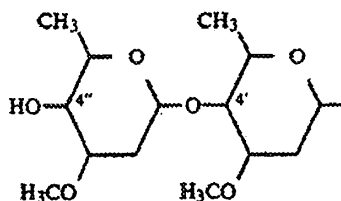
para formar una composición dermatológica.

- Preferiblemente, se usa ivermectina en la composición dermatológica. La ivermectina es un derivado semisintético de la avermectina y se produce generalmente como una mezcla de al menos el 80% de 22,23-dihidroavermectina B<sub>1a</sub> y menos del 20% de 22,23-dihidroavermectina B<sub>1b</sub>. La siguiente estructura molecular representa la serie de compuestos de la avermectina que pueden convertirse químicamente en derivados útiles tal como se comenta a continuación.



10

en la que R es el grupo 4'-(alfa-L-oleandrosil)-alfa-L-oleandrosa de la estructura:



15

en la que la línea discontinua indica un enlace sencillo o doble; R<sub>1</sub> es hidroxilo y está presente sólo cuando dicha línea discontinua indica un enlace sencillo; R<sub>2</sub> es isopropilo o sec-butilo y R<sub>3</sub> es metoxilo o hidroxilo.

20

Las avermectinas, de las que la ivermectina, un análogo producido químicamente, es un miembro, son una serie de compuestos aislados a partir del caldo de fermentación de una cepa productora C-076 de *Streptomyces avermitilis* y también derivados producidos químicamente de los mismos. Existen ocho compuestos diferentes pero estrechamente relacionados producidos por *S. avermitilis*, denominados 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 se describen en la patente estadounidense n.º 4.310.519. La preparación de ivermectina se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.199.569.

25

Algunas de las avermectinas contienen un doble enlace 22, 23. Éste puede reducirse selectivamente para preparar los compuestos de ivermectina. Además, las avermectinas presentan un resto de disacárido en la posición 13 que consiste en el grupo alfa-L-oleandrosil-alfa-L-oleandrosilo. Uno o ambos de estos grupos de sacárido pueden eliminarse tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.206.205 y los derivados de aglicona producidos tienen un grupo hidroxilo en la posición 13. Este grupo puede eliminarse para formar el 13-desoxicompuesto tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 4.171.314 y 4.173.57; esta última patente también describe los 13-haloderivados. Los compuestos de avermectina y derivados tienen varios grupos hidroxilo que pueden acilarse tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.201.861. La patente estadounidense n.º 5.055.454 describe la posición 13 invertida de avermectina de una estereoquímica alfa normal a la estereoquímica 13-beta epimérica. La patente estadounidense n.º 5.077.308 describe derivados de aglicona de avermectina que incorporan un cetel en la posición 13. La patente estadounidense n.º 5.162.363 describe derivados de avermectina en los que el átomo de carbono de anillo en la posición 23 se sustituye por un átomo de azufre. La patente estadounidense n.º 5.229.416 describe derivados de aglicona de avermectina que incorporan dos átomos de flúor en la posición 13 y 23. La patente estadounidense n.º 5.262.400 describe los compuestos de avermectina que tienen diversos sustituyentes en la posición 4a incluyendo grupos alquilo, alcoxilalquilo o polialcoxilalquilo. Otros derivados de avermectina e ivermectina se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.333.925, 4.963.667, 5.114.930, 5.350.742 y 5.830.875.

40

45

Todos los compuestos de avermectina mencionados y a los que se hizo referencia anteriormente comparten el espectro de actividad biológica antiparasitaria de la ivermectina, variando sólo en el grado. Se espera que también compartan el espectro de actividad de la ivermectina necesario para que sean adecuados para usarse para el fin de la presente invención.

Los ejemplos adecuados de portador o medio farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, lociones, cremas, geles, emulsiones y pulverizaciones, adecuados para la aplicación tópica para la piel humana. Estos medios los conocen bien los expertos en la técnica. Preferiblemente, las composiciones dermatológicas incluyen uno o más agentes humectantes. El "agente humectante", tal como se usa en el presente documento, se usa para incluir cualquier agente que facilita la hidratación de la piel mediante la inhibición o prevención de la pérdida de agua de la piel, absorbe agua de la atmósfera e hidrata la piel, o potencia la capacidad de la propia piel para absorber agua directamente de la atmósfera, o una combinación de los mismos. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que el agente humectante también mejora la capacidad de la piel para absorber el compuesto de avermectina. Los agentes humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes hidrófobos y agentes hidrófilos, o combinaciones de los mismos. El agente humectante, cuando se usa, normalmente está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,01 hasta el 20 por ciento en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,05 al 10 por ciento en peso de la composición. Se conocen diversos agentes humectantes y se han usado comercialmente en cremas o lociones faciales, corporales y de manos.

Preferiblemente, el portador o medio están libres de fragancia, aceite mineral y vaselina, porque el aceite mineral y la vaselina tienden a obturar los poros y la fragancia tiende a provocar irritación de la piel. El uso de una composición dermatológica sustancialmente libre de estos materiales es para evitar dermatosis secundarias que pueden estar provocadas por el medio.

Los ejemplos 1 y 2 proporcionan composiciones dermatológicas tópicas a modo de ejemplo que contienen un compuesto de avermectina para tratar hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas. En el ejemplo 2, se usa una loción humectante disponible comercialmente fabricada por Galderma Laboratories, Inc. con el nombre comercial Cetaphil® como el portador para ivermectina. Cetaphil® contiene agua purificada, glicerina, poliisobuteno hidrogenado, alcohol cetearílico y Cetareth-20, aceite de nuez de macadamia, dimeticona, acetato de tocoferilo, estearoxitrimetilsilano y alcohol estearílico, pantenol, farnesol, alcohol bencílico, fenoxietanol, crosopolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30, hidróxido de sodio y ácido cítrico. Cetaphil® está libre de fragancia, aceite mineral y vaselina.

Además, el compuesto de avermectina o la composición dermatológica que contiene un compuesto de avermectina puede estar integrado en un apósito tópico, cinta medicada o parche dérmico. Opcionalmente, puede usarse una combinación de formas diferentes de tratamiento tópico. Por ejemplo, la cinta medicada, o el apósito tópico, puede usarse durante un periodo de tiempo más largo, tal como durante la noche, y la crema o loción puede usarse durante el día.

En una realización preferida, se usa ivermectina porque está fácilmente disponible comercialmente. La concentración de ivermectina en la composición dermatológica para el fin de la presente invención puede estar en un amplio intervalo de desde aproximadamente el 0,05% hasta el 3% de peso en peso (p/p). Se ha encontrado que una loción o una crema que contiene ivermectina a una concentración de tan sólo el 0,07% es clínicamente eficaz, tal como se ilustra en los ejemplos a continuación en el presente documento, en el tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas.

La ivermectina se ha usado como medicación oral para el tratamiento de oncocercosis en seres humanos provocada por el parásito *Onchocerca volvulus* desde finales de los años 1980. Con una dosificación oral de una concentración moderada de ivermectina, esta medicina es segura en seres humanos, sin efectos secundarios adversos graves. Por tanto, el tratamiento tópico de la presente invención usando una composición dermatológica de ivermectina es seguro para pacientes humanos, lo que también se demostró mediante los ejemplos clínicos descritos a continuación en el presente documento. Además, tal como se comentó previamente, una composición dermatológica que tiene una concentración de ivermectina de tan sólo el 0,07% es clínicamente eficaz en el tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas. Una concentración tan baja es ventajosa porque reduce los riesgos de efectos secundarios adversos, y reduce la posibilidad de desencadenar respuestas autoinmunitarias del cuerpo.

Preferiblemente, el método de tratamiento de la presente invención incluye humectar las zonas afectadas o con picadura antes de aplicar la composición dermatológica de la presente invención de manera tópica. Se ha encontrado que la aplicación tópica de la composición dermatológica a la piel húmeda es más eficaz que aplicarla sobre la piel seca. Tras humectar la piel, la composición dermatológica puede aplicarse inmediatamente.

Los ejemplos 3 a 7 ilustran la eficacia del método de la presente invención en el tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas. De manera drásticamente diferente de cualquier método conocido o medicación que se ha usado tradicionalmente para tratar estos síntomas, se ha encontrado sorprendentemente que cuando se aplica la loción de ivermectina sobre las zonas afectadas o con picadura inmediatamente después del

caso, normalmente en el plazo de 2 a 5 minutos, se mitigan las sensaciones de picazón, quemazón, dolor y hormigueo en sólo unos pocos minutos, normalmente desde 5 hasta 20 minutos. Normalmente, lleva más tiempo calmar el picor o prurito. En la mayoría de los casos descritos en los ejemplos, solo se usó una única aplicación de la presente composición dermatológica para lograr una resolución completa de los estados. En el caso de dermatitis por Rhus provocada por contacto de la piel con hiedra venenosa, se encontró que la respuesta del paciente al tratamiento fue más lenta y se usaron varias aplicaciones de la composición dermatológica, sin embargo, el tratamiento logró una resolución definitiva de los estados.

Además, tal como se ilustra en el ejemplo 3, el tratamiento de la presente invención también es eficaz para gatos. Por tanto, se espera que el método presente sea eficaz para perros y caballos, que tienden a tener las mismas exposiciones a seres humanos que a sus compañeros.

Aunque el inventor no se limita a ninguna explicación teórica en cuanto a por qué la composición y el método de la presente invención son eficaces en el tratamiento de hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas, la presentación de cierto entendimiento teórico puede ser valioso. Basándose en las observaciones clínicas, se cree que un motivo para la eficacia de la composición y el método de la presente invención se debe en parte al efecto antiinflamatorio de la ivermectina. Se cree que la ivermectina es un agente antiinflamatorio que bloquea ciertos mediadores de la inflamación, por tanto, disminuye los diversos síntomas provocados por la inflamación. Además, en vista del efecto de la ivermectina sobre el sistema neural, también puede tener algún efecto directo sobre los receptores neurales en la piel.

La composición dermatológica que contiene ivermectina puede venderse como un kit en el que la composición se envasa en un recipiente. Opcionalmente, el kit también puede incluir gasas humedecidas en un envase sellado para humectar las zonas afectadas. Las instrucciones sobre cómo usar la composición dermatológica según la presente invención están incluidas en o asociadas con el recipiente, que proporciona instrucciones detalladas para tratar hiperestesia, parestesia, dolor y prurito provocados por picaduras o mordeduras de insectos o artrópodos, o por contacto de la piel con plantas o malas hierbas nocivas.

Operando con el consentimiento informado de los individuos que habían sido picados por insectos o artrópodos o entraron en contacto por la piel con plantas o malas hierbas nocivas, se trataron los individuos con la composición dermatológica de ivermectina y el método de la presente invención. Los ejemplos 3 a 7 ilustran la eficacia clínica del método de la presente invención.

### **Ejemplo 1**

Se obtiene una loción dermatológica tópica que contiene compuesto de avermectina tal como sigue.

Se mezclan 0,10 g de ivermectina (fabricada por Merck & Co., Inc.) con 2 ml de propilenglicol para disolver la ivermectina. Entonces, se mezcla suficientemente la disolución con 100 mg de loción facial para piel sensible de Dove (fabricada por Englewood Cliffs, Nueva Jersey) para preparar una loción de ivermectina, en la que la concentración de ivermectina es del 0,10% (p/p).

Puede prepararse otra composición adecuada según el ejemplo 1 que incluye ivermectina en las siguientes concentraciones: el 0,05%, el 0,075%, el 0,2%, el 0,5%, el 1% y el 3% (p/p).

### **Ejemplo 2**

Se obtiene una composición dermatológica tópica que contiene compuesto de avermectina tal como sigue.

Se mezclan 0,0374 g de Zimecterin (fabricado por Merial Limited, Duluth, Georgia) que contiene el 1,87% de ivermectina, suficientemente con 100 mg de loción humectante Cetaphil® (fabricado por Galderma Laboratories, Inc.) para formar una loción de ivermectina. La concentración de ivermectina en la loción formada es del 0,07% (p/p).

Pueden prepararse otras composiciones adecuadas según el ejemplo 2 que incluyen ivermectina en las siguientes concentraciones: el 0,05%, el 0,1%, el 0,2%, el 0,5%, el 1% y el 3% (p/p) con loción humectante Cetaphil® como medio. También pueden usarse otras lociones o cremas disponibles comerciales compatibles como medio o portador.

### **Ejemplo 3**

En varios casos aislados, avispones o avispas picaron a personas individuales en las manos, los dedos, la cara o los brazos. En el plazo de 2 a 5 minutos después de que se produjese la picadura, se humectaron las zonas con picadura de la piel con agua en primer lugar, entonces se aplicó la loción de ivermectina del ejemplo 2 de manera tópica sobre las zonas húmedas. En aproximadamente de 10 a 15 minutos, se mitigaron todas las sensaciones de picazón, quemazón, dolor y hormigueo. No se formaron verdugones ni pústulas. No se administró tratamiento

adicional tras la única aplicación de la loción de ivermectina.

5 En otro caso aislado, un avispon picó a un gato en la pata. En el plazo de 2 a 5 minutos después de que se produjese la picadura, se humectó la pata del gato con agua en primer lugar, entonces se aplicó la loción de ivermectina del ejemplo 2 de manera tópica sobre la zona húmeda. No se formaron verdugones ni pústulas y en unos pocos minutos se calmó el dolor provocado por la picadura al gato.

#### **Ejemplo 4**

10 A un hombre le mordieron hormigas de fuego en los pies, los tobillos y las manos. En el plazo de 2 a 5 minutos después de que se produjese la picadura, se humectaron las zonas con picadura de la piel con agua en primer lugar, entonces se aplicó la loción de ivermectina del ejemplo 2 de manera tópica sobre las zonas húmedas. En menos de 10 minutos, se mitigaron todas las sensaciones de picazón, quemazón, dolor y hormigueo. No se formaron verdugones ni pústulas en las zonas afectadas. No se administró tratamiento adicional tras la única aplicación de la loción de ivermectina.

#### **Ejemplo 5**

20 A un hombre le mordió una araña en el brazo. En el plazo de 2 a 5 minutos después de que se produjese la mordedura, se humectó la zona mordida de la piel con agua en primer lugar, entonces se aplicó la loción de ivermectina del ejemplo 2 de manera tópica sobre la zona húmeda. En menos de 15 minutos, se mitigaron las sensaciones de picazón, quemazón, dolor y hormigueo. No se formaron verdugones ni pústulas en la zona afectada. No se administró tratamiento adicional tras la única aplicación de la loción de ivermectina.

#### **Ejemplo 6**

25 En dos casos aislados, dos personas entraron en contacto por la piel con laurel de San Antonio u ortiga mayor en las piernas, los pies o las manos, lo que provocó una sensación inmediata de dolor y quemazón en las zonas afectadas. En el plazo de 5 minutos después de que se produjese el contacto por la piel, se humectaron las zonas afectadas de la piel con agua en primer lugar, entonces se aplicó la loción de ivermectina del ejemplo 2 de manera tópica sobre las zonas húmedas. En menos de 15 minutos, se mitigaron todas las sensaciones de dolor y quemazón. No se administró tratamiento adicional tras la única aplicación de la loción de ivermectina.

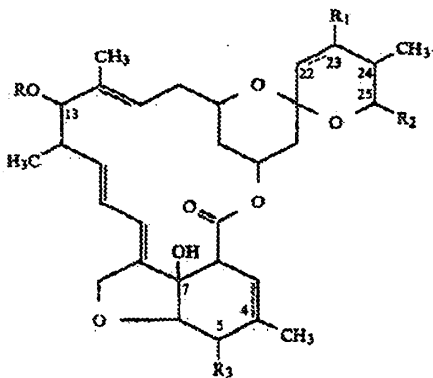
#### **Ejemplo 7**

35 Un hombre entró en contacto por la piel con hiedra venenosa en la cara y las manos, lo que provocó dermatitis por Rhus. Inmediatamente después de que se produjese el contacto por la piel, se humectaron las zonas afectadas de la piel con agua en primer lugar, entonces se aplicó la loción de ivermectina del ejemplo 2 de manera tópica sobre las zonas húmedas. En unos pocos minutos, se redujo la sensación de dolor y quemazón. Posteriormente, se aplicó la loción de ivermectina varias veces en los 2 días siguientes, lo que resolvió la dermatitis por Rhus.

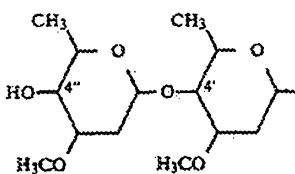
40 En los ensayos informales descritos anteriormente, no se observaron contraindicaciones ni efectos secundarios adversos entre los pacientes. Los pacientes no tuvieron quejas de irritación de la piel que se originase por el tratamiento. No hubo informes de aumento de sensibilidad de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de avermectina para la fabricación de un medicamento para la aplicación tópica en una zona de piel afectada para tratar hiperestesia, parestesia o dolor provocados por una picadura de abejas, avispa, avispones, chaquetas amarillas u hormigas de fuego en dicha zona, comprendiendo dicho compuesto de avermectina ivermectina, avermectina A<sub>1a</sub>, avermectina A<sub>1b</sub>, avermectina A<sub>2a</sub>, avermectina A<sub>2b</sub>, avermectina B<sub>1a</sub>, avermectina B<sub>1b</sub>, avermectina B<sub>2a</sub>, avermectina B<sub>2b</sub> o un compuesto que tiene la siguiente estructura molecular:



- 10 en la que R es el grupo 4'-(alfa-L-oleandrosil)-alfa-L-oleandrosa de la siguiente estructura:



- 15 en la que la línea discontinua indica un enlace sencillo o doble; R<sub>1</sub> es hidroxilo y sólo está presente cuando dicha línea discontinua indica un enlace sencillo; R<sub>2</sub> es isopropilo o sec-butilo; y R<sub>3</sub> es metoxilo o hidroxilo.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de avermectina es ivermectina.
- 20 3. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho compuesto de avermectina está en una concentración superior a aproximadamente el 0,05% (p/p).
4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto de avermectina está en un intervalo de concentración de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3,0% (p/p).
- 25 5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho compuesto de avermectina está en un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que dicho portador farmacéuticamente aceptable comprende lociones, cremas, geles, emulsiones o pulverizaciones.
- 30 7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho compuesto de avermectina está integrado en cinta medicada, apósito tópico o parche dérmico.