

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 045**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2011 E 11834902 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2629612**

54 Título: **Método para tratar una infección por el virus del herpes usando un compuesto de lactona macrocíclica**

30 Prioridad:

20.10.2010 US 394931 P

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

22.10.2015

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)
Zugerstrasse 8
6330 Cham, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 549 045 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 tratar una infección por el virus del herpes usando un compuesto de lactona macrocíclica

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de lactona macrocíclica para uso en el tratamiento de infección por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster mediante aplicación local.

10 Antecedentes de la invención

15 El herpes simplex es una enfermedad vírica causada por el virus 1 del herpes simplex (VHS-1) y el virus 2 del herpes simplex (VHS-2). El VHS1 causa principalmente infecciones en la boca, garganta, cara, ojo, y sistema nervioso central, mientras que el VHS2 causa principalmente infecciones anogenitales. Sin embargo, cada uno puede causar infecciones en todas las zonas del organismo. La infección por el virus del herpes simplex causa varios trastornos médicos distintos. La infección común de la piel o la mucosa puede afectar a la cara y la boca (herpes orofacial), genitales (herpes genital), o manos (panadizo por herpes).

20 El ciclo de los virus del herpes entre periodos de enfermedad activa, que se presentan como ampollas que contienen partículas infecciosas del virus, se prolonga durante 2-21 días, seguido de un periodo de revisión, durante el que desaparecen las llagas. Sin embargo, el herpes genital, a menudo es asintomático, aunque la diseminación vírica aún se puede producir. En todos los casos, el sistema inmune nunca elimina el virus del herpes simplex del organismo. Después de la infección primaria, el virus entra en los nervios en el sitio de la infección primaria, migra al cuerpo celular de la neurona, y se hace latente en los ganglios, y reside durante toda la vida. Las causas de la recurrencias son inciertas, aunque se han identificado algunos desencadenantes potenciales. El herpes simplex se transmite de la manera más fácil por contacto directo con una lesión o el fluido del organismo del individuo y estado, y también se puede transmitir a través del contacto de piel a piel durante periodos de diseminación asintomática.

30 Todavía no se ha desarrollado una cura para el herpes simplex. Una vez infectado, el virus permanece en el organismo durante la vida. Algunas vacunas encuentran en ensayos clínicos pero todavía no han demostrado su eficacia. No existe ningún método que erradique el virus del herpes del organismo, pero algunas medicaciones empíricas pueden reducir la diseminación viral y pueden reducir la frecuencia, duración, y gravedad de los episodios sintomáticos. Existen varios antivirales orales que son eficaces para el tratamiento del herpes simplex incluyen aciclovir, valaciclovir, famciclovir, y penciclovir. Algunos efectos secundarios conocidos de medicamentos antivirales, tales como Zovirax[®] o Famvir[®], Valtrex[®], incluyen dolores de cabeza, náuseas, vómitos, mareos, dolor abdominal, dolor de articulaciones, confusión, depresión, e irregularidad cardíaca. El interferón alfa ha mostrado sinergia con otros fármacos anti-VHS tales como cafeína, trifluorotimidina, dimetil sulfóxido, y nonoxinol-9.

40 Se han usado analgésicos tales como ibuprofeno y acetaminofeno para reducir el dolor y la fiebre. También se han usado algunos tratamientos anestésicos tópicos tales como prilocaína, lidocaína, benzocaína o tetracaína para aliviar el picor y el dolor.

45 Se han usado algunos agentes antivirales tópicos para tratar el herpes simplex, incluyendo aciclovir, idoxuridina en dimetil sulfóxido, y penciclovir. En un estudio se ha informado que la idoxuridina reducía la duración del dolor y disminuía el tiempo de pérdida de costra en un estudio. En un estudio, la aplicación de penciclovir en crema, tanto de forma temprana como tardía en el transcurso de la infección por el VHS, disminuía la duración de las lesiones, dolor, y diseminación viral (Hamuy R. *et al.*, Eur J Dermatol. Jul-Ago de 1998, 8 (5): 310-9).

50 Algunos agentes antiinflamatorios, a menudo incluidos en las formulaciones tópicas, se han usado para controlar el proceso inflamatorio del herpes simplex y del herpes zóster. Los agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona y fosfato sódico de dexametasona.

55 El virus de la varicela zóster también se conoce como virus de viruela boba, virus de la varicela, virus zóster, y virus del herpes humano de tipo 3 (VHH-3). La infección primaria por el virus de la varicela zóster da como resultado varicela que por lo general se produce en niños y en gente joven. Incluso cuando se han resuelto los síntomas clínicos de la varicela, el virus de la varicela zóster permanecer latente en el sistema nervioso de la persona infectada (latencia debidos), en los ganglios del trigémino y la raíz dorsal. En aproximadamente un 10-20 % de los casos, el virus de la varicela zóster se reactiva más tarde en la vida causando herpes zóster o culebrillas, una enfermedad con síntomas muy diferentes. Se informa que en todo el mundo la tasa de incidencia del herpes zóster cada año varía de 1,2 a 3,4 casos por 1.000 individuos sanos, aumentando a 3,9-11,8 al año por 1.000 individuos entre las personas con más de 65 años de edad.

65 El herpes zóster o culebrillas es una enfermedad vírica. Años o décadas después de la infección inicial por la varicela, el virus se puede liberar de los cuerpos de las células nerviosas y viajar por los axones del medio para provocar una infección vírica de la piel en la región del nervio. El virus se puede extender desde uno a más ganglios a lo largo de los nervios de un segmento afectado e infectar el dermatoma correspondiente (una zona de la piel

5 suministrada por un nervio espinal) causando una erupción dolorosa. Los síntomas más iniciales del herpes zóster, incluyendo dolor de cabeza, cierre de, y malestar general, no son específicos. Estos síntomas normalmente van seguidos de sensaciones de dolor con ardor, picor, hiperestesia (hipersensibilidad), o parestesia (hormigueo, pinchazos, o entumecimiento). El dolor puede ser de leve a extremo en el dermatoma afectado, con sensaciones
 10 que a menudo se describen como escozor, hormigueo, dolor, entumecimiento o palpitaciones, y puede ir intercalados de punzadas rápidas de dolor agonizante. En la mayoría de los casos, después de uno a dos días, la fase inicial va seguida de la aparición del sarpullido característico en la piel. El dolor y el sarpullido se producen lo más normalmente en el torso, dando como resultado una banda o un patrón similar al de una banda que se limita a un lado del organismo, pero que puede aparecer en la cara, ojos con otras partes del organismo. Posteriormente, el sarpullido se hace vesicular, formando ampollas pequeñas llenas de un exudado seroso, a medida que la fibra y el malestar general continúan. Las vesículas dolorosas en ocasiones se vuelven turbias o se oscurecen a medida que se llenan con sangre, costra de siete a diez días, y normalmente las costras se caen y la piel se cura; pero en ocasiones, después de formación de ampollas graves, las cicatrices y la piel descolorida permanecen. Aunque el sarpullido normalmente se cura en dos a cuatro semanas, algunos afectados experimentan dolor residual en los nervios durante meses o años, una afección denominada neuralgia postherpética. El herpes zóster ótico es una complicación común de las culebrillas; es una infección por el virus del herpes zóster del oído interno, medio, y externo. El herpes zóster ótico se manifiesta como una otalgia grave y erupción vesicular cutánea asociada, normalmente del conducto auditivo externo y del pabellón auricular. Cuando se asocia con parálisis facial, la infección se denomina síndrome de Ramsay Hunt o síndrome de Ramsay Hunt de tipo II.

20 No ha sido hasta los últimos años, hasta cuando se ha tenido disponibilidad de dos vacunas para la infección por el virus de la varicela zóster, Varivax[®] para niños y Zostavax[®] para adultos mayores. Se han usado varios fármacos antivirales orales para tratar la infección por el virus de la varicela zóster, y estos incluyen aciclovir para la varicela, famciclovir y valaciclovir para las culebrillas. El tratamiento con fármacos antivirales puede reducir la gravedad y la duración del herpes zóster si se inicia un curso de siete a diez días con estos fármacos en las 72 horas desde la aparición del sarpullido característico. En algunos países, se ha usado inyección de interferón para tratar el herpes zóster en los últimos años, sin embargo, los efectos secundarios pueden ser adversos, en particular entre adultos de edad avanzada. Incluso con tratamientos con fármacos antivirales potentes, a menudo el dolor grave causado por la infección es insoportable para los pacientes.

30 Las lactonas macrocíclicas (avermectinas y milbemicinas) son productos o derivados químicos de los mismos, de microorganismos del suelo que pertenecen al género *Streptomyces*. La serie de avermectina y la serie de milbemicina de compuestos son agentes antiparasitarios muy potentes, útiles frente a un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos y también tienen usos agrícolas frente a diversos parásitos nemátodos e insectos encontrados en y sobre los cultivos y en el suelo. Algunos compuestos de este grupo incluyen avermectinas, milbemicinas, y sus derivados semisintéticos, por ejemplo, ivermectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, selamectina, latidectina, milbemectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina oxima, y lepimectina. Estos agentes químicos se han descrito, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos N° 3.950.360, 4.199.569, 4.879.749 y 5.268.710. Las avermectinas y, en menor medida, las milbemicinas, han revolucionado el control antiparasitario y antiplagas durante las últimas décadas.

45 En términos de su mecanismo de acción como agentes antiparasitarios, las avermectinas bloquean la transmitancia de la actividad eléctrica en células nerviosas y musculares mediante la activación de canales de cloruro que contienen proteínas unidas a la membrana dependiente del voltaje. Los agentes bloqueadores de los canales de cloruro tanto en insectos, mamíferos son agentes convulsivos altamente tóxicos que causan una hiperexcitación del sistema nervioso a través de antagonismo del neurotransmisor inhibitorio GABA. Algunos compuestos de avermectina bloquean de forma eficaz la absorción estimulada por GABA y causan una liberación de neurotransmisores dependientes de los canales de cloruro. Los compuestos de milbemicina tienen un mecanismo de acción similar, pero una vida media más larga que las avermectinas. Los compuestos de milbemicina abren los canales de cloruro sensibles a glutamato en neuronas y miocitos de invertebrados, conduciendo a una hiperpolarización de estas células y al bloqueo de la transferencia de señales.

55 La ivermectina se ha usado como un agente antiparasitario para tratar diversos parásitos animales y enfermedades parasitarias desde mediados de 1980. Está disponible en el mercado para uso animal como Cardomec[™] (para felinos), Zimecterin[®] (para equinos) e Ivomec[®] (para bovinos) en Merial Limited, Duluth, Georgia. El medicamento está disponible en comprimidos, pasta, o elementos masticables para la prevención de parásitos del corazón, solución tópica para tratamiento de ácaros del oído, o como solución oral o inyectable para otros problemas de parásitos. La ivermectina también está disponible en el mercado de Merck & Co., Inc para uso humano con el nombre comercial de Stromectol[®] para la erradicación de la lombriz *Strongyloides stercoralis*, y para la erradicación de *Onchocerca volvulus*. El medicamento está disponible en comprimidos y se administra a los pacientes ingerido por vía oral. Magda *et al.* (Amer. J. Trop. Med. Hyg. 53 (6) 1995 pp. 652-653) describen un método de aplicación tópica de ivermectina para tratar piojos en la cabeza. El documento de patente de Estados Unidos N° 5.952.372 (de McDaniel) desvela un método para tratar una forma de rosácea asociada con el ectoparásito Demodex mediante la eliminación de ácaros.

Recientemente, también se ha encontrado que la ivermectina es útil en el tratamiento de afecciones dermatológicas. Los documentos de Patente de Estados Unidos N° 6.133.310, 6.433.006, 6.399.652, 6.399.651 y 6.319.945 (de Parks) desvelan métodos para tratar acné rosácea, dermatitis seborreica, acné vulgar, dermatitis acantolítica transitoria, acné necrótico miliar, acné varioliforme, dermatitis perioral y erupciones acneiformes mediante la aplicación por vía tópica de un compuesto de avermectina, en particular ivermectina, a las zonas afectadas.

Las enfermedades parasitarias y afecciones dermatológicas que se han descrito anteriormente no son enfermedades víricas y tienen diferentes etiologías de las infecciones por el virus del herpes simplex virus y por el virus de la varicela zóster.

El herpes simplex es un problema sanitario público habitual. Recientemente se ha informado que la infección por el virus del herpes simplex afecta aproximadamente de un 60 % a un 95 % de los adultos en todo el mundo. Por otro lado, el tratamiento tópico de los síntomas dolorosos del herpes zóster es limitado. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos tópicos más eficaces y mejores para el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simplex y por el virus de la varicela zóster.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto de lactona macrocíclica para uso en el tratamiento de infección por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster mediante aplicación local, en la que el compuesto de lactona macrocíclica comprende avermectinas, ivermectina, emamectina, doramectina, selamectina, eprinomectina, latidectina, milbemicinas, moxidectina, nemadectina, milbemicina oxima, milbemectina, lepimectina, o mezclas de los mismos. La presente invención se puede usar en conexión con un método de tratamiento de la infección por el virus del herpes simplex o la infección por el virus de la varicela zóster que comprende la aplicación por vía tópica de una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de lactona macrocíclica que incluyen compuestos de avermectina, compuestos de milbemicina o mezclas de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable a una zona afectada de un individuo que padece infección por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster. Las infecciones por virus son herpes simplex, herpes zóster o culebrillas, o varicela.

La presente invención se puede usar en conexión con una composición que comprende uno o más compuestos de avermectina compuestos o compuestos de milbemicina o mezclas de los mismos para el tratamiento de la infección por el virus del herpes incluyendo infección por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster.

Los compuestos de avermectina en la composición incluyen avermectinas, o derivados de avermectina tales como ivermectina, derivados de ivermectina, emamectina, doramectina, selamectina, eprinomectina, o latidectina. Los compuestos de milbemicina incluyen milbemicinas, o derivados de milbemicina tales como moxidectina, nemadectina, milbemicina oxima, milbemectina, o lepimectina. Preferentemente, la composición comprende una cantidad eficaz de ivermectina.

Las ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción en conjunto con realizaciones de la invención a modo de ejemplo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede usar en conexión con un método de tratamiento de la infección por el virus del herpes simplex o la infección por el virus de la varicela zóster usando uno o más compuestos de lactona macrocíclica. En una realización, el método comprende la aplicación por vía tópica de una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de lactona macrocíclica que incluyen compuestos de avermectina, compuestos de milbemicina, o mezcla de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable alguna zona afectada de un individuo que padece infección por el virus herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster.

La presente invención se puede usar en conexión con el uso de uno o más compuestos de lactona macrocíclicas que incluyen compuestos de avermectina, compuestos de milbemicina, o mezclas de los mismos en la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la infección por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como normalmente lo entiende un experto habitual en la materia a la que pertenece la invención.

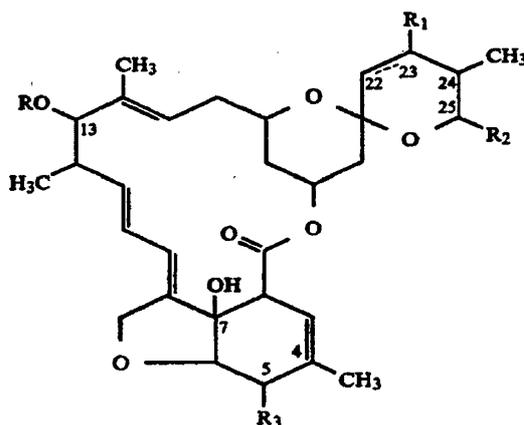
En el presente documento, la infección por el virus del herpes simplex se refiere a la infección causada por el virus 1 del herpes simplex, virus 2 del herpes simplex 2, o ambos, en cualquier zona del organismo. En el presente documento, la enfermedad vírica se denomina por lo general herpes simplex, que incluyen, pero no se limita a, herpes orofacial que incluye gingivoestomatitis herpética y herpes labial (denominado coloquialmente calenturas o llagas bucales), herpes genital (normalmente denominado simplemente herpes), panadizo herpético, herpes

gladiatorum, y sicosis herpética. La infección por el virus de la varicela zóster en el presente documento se refiere a la infección causada por el virus 3 del herpes humano, que incluye herpes zóster (conocido más habitualmente como culebrillas), que incluye herpes zóster ótico, y varicela.

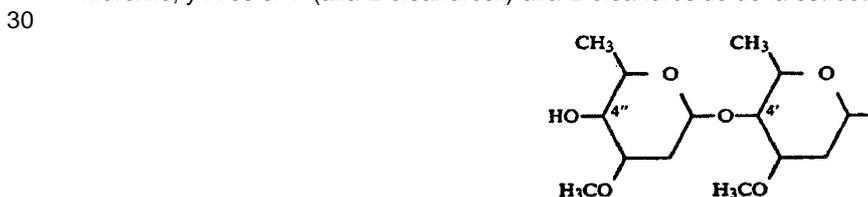
5 Los compuestos de lactona macrocíclica para la finalidad de la presente invención incluyen compuestos de avermectina y compuestos de milbemicina. Los compuestos de avermectina para la finalidad de la presente invención incluyen avermectinas y derivados de las mismas, que incluyen, pero no se limitan a, avermectina A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} y B_{2b}, ivermectina y derivados de la misma, emamectina, doramectina, selamectina, eprinomectina, latidectina, o mezclas de los mismos. Los compuestos de milbemicina para la finalidad de la presente
 10 invención incluyen milbemicinas y derivados de las mismas, que incluyen, pero no se limitan a, milbemicinas, moxidectina, nemadectina, milbemicina oxima, milbemectina, lepimectina, o mezclas de las mismas.

En una realización, la composición comprende uno o más compuestos de avermectina y un vehículo farmacéuticamente aceptable o un medio que es adecuado para su aplicación en la zona afectada por la infección
 15 por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster, como se describe adicionalmente con detalle en lo sucesivo en el presente documento. En otra realización, la composición comprende uno o más compuestos de milbemicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable o un medio que es adecuado para su aplicación a la zona afectada por la infección por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster, como se describe adicionalmente con detalle en lo sucesivo en el presente documento. Preferentemente, en
 20 la composición se usa la ivermectina.

La siguiente estructura molecular representa la serie de compuestos de avermectina, que también se pueden convertir químicamente en derivados útiles como se analiza a continuación.



25 en la que la línea cruzada en la posición 22-23 representa un doble enlace opcional; R₁ es hidroxilo y está presente solamente cuando el enlace en la posición 22-23 es un enlace sencillo; R₂ es isopropilo o sec-butilo; R₃ es metoxi o hidroxilo, y R es el 4'-alfa-L-oleandrosil)-alfa-L-oleandrósido de la estructura:



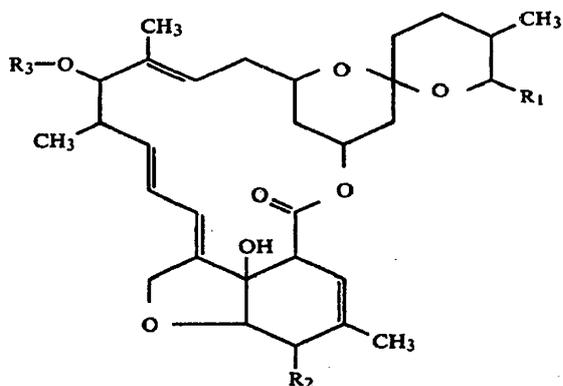
Las avermectinas de origen natural son una serie de lactonas macrocíclicas de 16 miembros aisladas a partir de
 35 productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*, un Actinomiceto del suelo. Existen ocho compuestos diferentes pero muy relacionados producidos por *Streptomyces avermitilis*, aislados en cuatro pares de compuestos homólogos con un componente principal (componente a) y un componente secundario (componente b), que se denominan: avermectina A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a}, y B_{2b}. La mezcla de avermectina B_{1a} y B_{1b}, insecticida y antihelmíntico usada ampliamente, se denomina normalmente abamectina. La producción de estos compuestos se describe en el documento de la Patente de Estados Unidos N° 4.310.519. Las estructuras de estos ocho compuestos
 40 individuales como referencia a la fórmula estructural mencionada anteriormente se han identificado como sigue a continuación:

	R ₁	R ₂	R ₃
A _{1a}	Doble enlace	sec-butilo	-OCH ₃

	R ₁	R ₂	R ₃
A _{1b}	Doble enlace	iso-propilo	-OCH ₃
A _{2a}	-OH	sec-butilo	-OCH ₃
A _{2b}	-OH	iso-propilo	-OCH ₃
B _{1a}	Doble enlace	sec-butilo	-OH
B _{1b}	Doble enlace	iso-propilo	-OH
B _{2a}	-OH	sec-butilo	-OH
B _{2b}	-OH	iso-propilo	-OH

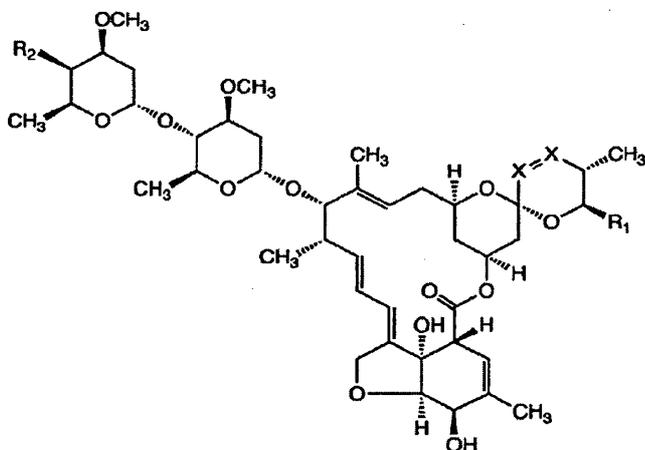
5 El doble enlace en la posición 22, 23 de algunas avermectinas se puede reducir de forma selectiva para preparar la ivermectina y sus derivados. La ivermectina, un miembro de la familia de compuestos de avermectina, es un derivado semisintético de la avermectina y por lo general, se produce con una mezcla de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. La preparación de ivermectina y derivados se desvela en el documento de Patente de Estados Unidos N° 4.199.569.

La siguiente fórmula estructural muestra las estructuras de la ivermectina y sus derivados:



10 en la que R₁ es iso-propilo o sec-butilo; R₂ es metoxi, hidroxilo o alcanoiloxi; R₃ es hidrógeno; alcanoil; alfa-L-oleandrosilo; 4'-alcanoil-alfa-L-oleandrosilo; 4'-(alfa-L-oleandrosilo)-alfa-L-oleandrosilo; o 4"-alcanoil-4'-(alfa-L-oleandrosilo)-alfa-L-oleandrosilo. En el presente documento, el "alcanoil" incluye grupos alcanoil que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como acetilo, propionilo, butirilo y pivaloil. La ivermectina y sus derivados mostrados
15 anteriormente comparten una profunda actividad antihelmintica, insecticida, ectoparasiticida y acaricida.

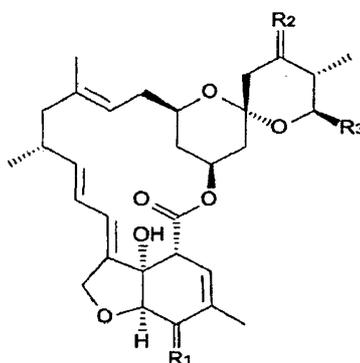
La doramectina y la eprinomectina se representan con la siguiente estructura:



20 En la doramectina, x=x es -CH=CH-, R₁ es -C₆H₁₀, R₂ es -OH. En la eprinomectina, x=x es -CH=CH-; R₁ es -CH(CH₃)CH₂CH₃, o -CH(CH₃)₂; R₂ es -NHCOCH₃. Estos compuestos se describen en "Veterinary Parasitology", vol. 49, N° 1, 5-15 de julio de 1993.

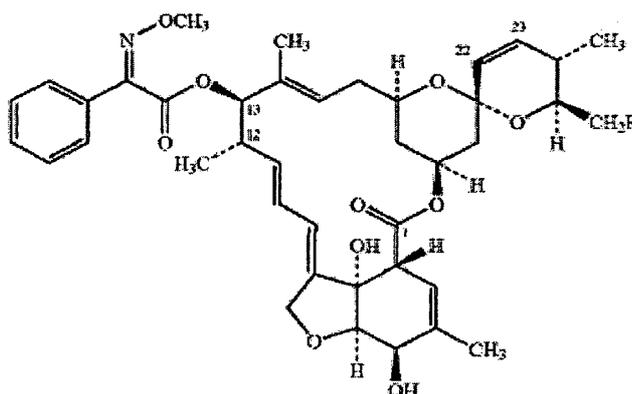
25

- de Patente de Estados Unidos N° 5.077.308 describe derivados de avermectina aglicona que incorporan un cetal en la posición C-13. Las avermectinas y derivados tienen varios grupos hidroxilo que se pueden acilar como se describe en el documento de Patente de Estados Unidos N° 4.201.861. El documento de Patente de Estados Unidos N° 5.055.454 describe derivados de avermectina en los que la posición 13 de la avermectina se ha invertido desde una estereoquímica alfa normal hasta la estereoquímica beta en C-13 epimérica. El documento de Patente de Estados Unidos N° 5.162.363 describe derivados de avermectina en los que el átomo de carbono del anillo en la posición 23 está sustituido con un átomo de azufre. El documento de Patente de Estados Unidos N° 5.229.416 describe derivados de avermectina aglicona que incorporan dos átomos de flúor en la posición 13 y 23. El documento de Patente de Estados Unidos N° 5.262.400 describe compuestos de avermectina que tienen diversos sustituyentes en la posición 4a que incluyen grupos alquilo, alcoxi alquilo, o polialcoxi alquilo. En los documentos de Patente de Estados Unidos N° 4.333.925, 4.963.667, 5.114.930, 5.350.742, y 5.830.875 se desvelan otros derivados de avermectina e ivermectina. Todos los documentos de patente mencionados anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.
- 15 Todos los compuestos de avermectina mencionados anteriormente comparten el anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros y el espectro de actividad biológica antiparasitario de la ivermectina, variando solamente en el grado. Se espera que también compartan el espectro de actividad de la ivermectina adecuado para la finalidad de la presente invención.
- 20 Al igual que las avermectinas, las milbemicinas son productos de fermentación de especies de *Streptomyces*, aisladas del caldo de fermentación de la subsp. *aureolacrimosus* de *Streptomyces hygroscopicus*. Tienen el mismo modo de acción, pero una vida media más larga que la de las avermectinas. Las milbemicinas incluyen series α y series β , que inicialmente se denominaron antibióticos B-41 y se les dio la denominación A₁, A₂, A₃, A₄, B₁, B₂, B₃, C₁ y C₂, como se describe en los documentos de Patente de Estados Unidos N° 3.950.360 y 3.984.564. Las denominaciones B-41 todavía se usan normalmente en la actualidad. La correlación de la denominación inicial con la nomenclatura de las series α y β de algunas milbemicinas se describe en el documento de Patente de Estados Unidos N° 4.144.352. Dentro de la familia, se ha encontrado que las milbemicinas α_{11} , α_{14} , A₃ y A₄ tienen la eficacia acaricida más eficaz. Una mezcla de milbemicinas A₃ y A₄ se comercializa con el nombre milbemectina.
- 30 La siguiente fórmula estructural representa a la milbemectina y varios derivados potentes de milbemicinas:



	R ₁	R ₂	R ₃
Milbemectina	-H, (β)-OH	-H, -H	-CH ₃ ; -CH ₂ CH ₃
Milbemicina oxima	=NOH	-H, -H	-CH ₃ ; -CH ₂ CH ₃
Moxidectina	-H, (β)-OH	=NOCH ₃	(Z)-C(CH ₃)=CH-CH(CH ₃) ₂
Nemadectina	-H, (β)-OH	-H, (α)-OH	(Z)-C(CH ₃)=CH-CH(CH ₃) ₂

- 35 Una descripción adicional de las milbemicinas y sus derivados se puede encontrar en "Avermectins and Milbemycins", Davies H. G. *et al.*, 1986, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121; "Synthesis of Milbemycins from Avermectins", Mrozik H. *et al.*, 1983, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336; y en los documentos de Patente de Estados Unidos N° 4.134.973 y 4.144.352.
- 40 Un derivado adicional de la milbemicina es la lepimectina, que tiene la siguiente estructura:



en la que R es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (componente principal), y R es $-\text{CH}_3$ (componente secundario).

5 Tanto las avermectinas como las milbemicinas tienen estructuras de lactona macrocíclica que son superponibles, son producidas por el mismo género de organismos que habitan en el suelo, en el mismo modo de acción, y ejercen su acción frente al mismo espectro de dianas de nemátodo/ácaro/insecto. Se espera que los compuestos de milbemicina también compartan el espectro de actividad de la ivermectina adecuado para la finalidad de la presente invención.

10 La concentración del uno o más compuestos de avermectina o del uno o más compuestos de milbemicina en la composición para la finalidad de la presente invención puede ser superior a un 0,001 % de peso en peso (p/p). En algunas realizaciones, la concentración del uno o más compuestos de avermectina o del uno o más compuestos de milbemicina en la composición está en un intervalo de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 10 % (p/p), preferentemente de aproximadamente un 0,03 % a aproximadamente un 5 % (p/p), y más preferentemente de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 3 % (p/p). En una realización preferente, se usa la ivermectina. La concentración de ivermectina en la composición puede ser superior a un 0,001 % (p/p). En algunas realizaciones, la concentración de ivermectina en la composición es de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 10 % (p/p), preferentemente de aproximadamente un 0,03 % a aproximadamente un 5 % (p/p), y más preferentemente de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 3 % (p/p). En una realización, la composición es una composición tópica. Se ha encontrado que una composición tópica que contiene ivermectina a una concentración tan baja como de un 0,075 % es eficaz, como se ilustra en los ejemplos en lo sucesivo en el presente documento, para el tratamiento de herpes simplex y herpes zóster. Tal concentración eficaz baja es ventajosa porque reduce los riesgos de efectos secundarios y la posibilidad de desencadenar respuestas autoinmunes del organismo.

25 La composición se puede presentar en diversas formas, que incluyen, pero no se limitan a, solución, pulverización, gel, pomada, o emulsión en forma de suspensión líquida, loción, o crema. La composición también puede estar integrada o se puede aplicar en un parche dérmico, cinta médica, apósito médico, o toallitas con tratamiento anti pelusas, que se pueden aplicar en la zona afectada si fuera necesario, para proporcionar una exposición prolongada de la piel a la medicación. Además, la composición también se puede presentar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas, vesículas de lípido o poliméricas, o parches poliméricos o hidrogeles para liberación controlada.

35 Los expertos en la materia conocen vehículos o medios farmacéuticamente aceptables adecuados para aplicación tópica. En algunas realizaciones, se proporciona una composición tópica, que comprende uno o más tensioactivos que aumentan la penetración del componente activo del compuesto de avermectina en la piel. Como se ha descrito anteriormente, el virus del herpes simplex y el virus de la varicela zóster causan infecciones víricas de la piel en la región del nervio. Por lo tanto, para tratar de forma eficaz la inflamación causada por infección por el virus es importante tener el componente activo de la composición tópica penetrando o administrándose en la piel. Los tensioactivos son normalmente compuestos orgánicos que son anfifílicos, que contienen grupos de cola hidrófoba o lipófila y grupos de cabeza hidrófila. Los tensioactivos pueden actuar como agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes formadores de espuma, y agentes dispersantes. Las moléculas de tensioactivo forman vesículas y/o micelas, que dispersan el compuesto de lactona macrocíclica en un medio acuoso. Además, cuando se aplican por vía tópica, los tensioactivos humedecen la superficie de la piel después del contacto y aumentar la penetración de la administración del compuesto de lactona macrocíclica disperso en la composición en la piel. Los tensioactivos pueden ser tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos, zwitteriónicos, o combinaciones de los mismos.

50 También se pueden usar otros agentes de penetración dérmica conocidos para la finalidad de la presente invención. Algunos ejemplos adecuados pueden incluir medios usados en parches dérmicos para administración de fármacos u hormona, con o sin liberación controlada.

En una realización a modo de ejemplo, la composición tópica se presenta en forma de loción que básicamente tiene un pH neutro de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. El Ejemplo 1 proporciona una composición tópica a

modo de ejemplo que comprende ivermectina en una loción. Como se muestra en el ejemplo, una loción hidratante disponible en el mercado fabricada por Galderma Laboratories, Inc. con el nombre comercial Cetaphil[®] se usa como el medio para que la ivermectina forme la composición tópica. La loción hidratante Cetaphil[®] contiene agua purificada, glicerina, poliisobuteno hidrogenado, alcohol cetearílico y cetearth-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 sódico, y ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la composición es una emulsión con uno o más compuestos de lactona macrocíclica contenidos en la misma. De forma más específica, la composición tópica comprende uno o más compuestos de avermectina o compuestos de milbemicina, uno o más disolventes del principio activo, una fase oleosa, uno o más tensioactivos como emulgente, y agua. Los expertos en la materia conocen el método para preparar una emulsión. La emulsión se puede formular en una solución, loción, o crema. La emulsión también se puede pulverizar. El Ejemplo 2 proporciona una composición tópica a modo de ejemplo que es una crema que contiene un 1 % de ivermectina.

La composición tópica en forma de pomadas se puede preparar usando cualquiera de una base un medio oleaginosos o una base adsorbente. La base oleaginosa comprende aceites no volátiles o hidrocarburos, tales como vaselina de color blanco o aceite mineral. La base adsorbente comprende una sustancia o sustancias anhidras que pueden absorber agua, por ejemplo lanolina anhidra. Después de la formación de la base, el compuesto de lactona macrocíclica se añade en una cantidad que proporciona la concentración deseada para formar la composición tópica.

La composición tópica en forma de gel puede comprender un medio oleaginoso, agua, o un medio de emulsión descritos anteriormente. Uno o más agentes de gelificación se añaden en el medio, que forman una matriz en el mismo y aumenta la viscosidad del medio. Por lo general, se añade el compuesto de avermectina a la formulación en la concentración deseada en un punto que precede a la adición del agente de gelificación.

Además, la composición tópica de la presente invención se puede presentar en forma de hidrogeles o hidrogeles de sensibilidad térmica adecuados para la administración del componente activo a través de la piel. Después de la aplicación a la zona afectada, el hidrogel de sensibilidad térmica puede cambiar de una suspensión líquida a gel después de su exposición la temperatura corporal y forma un revestimiento nacido. La adhesión a la superficie puede facilitar la penetración y administrar de forma eficaz el componente activo a través de la.

La composición de la presente invención que se ha vestido anteriormente se aplica a la zona afectada de pacientes que tienen herpes simplex, herpes zóster, o varicela. Preferentemente, la loción, crema, gel, o pomada se puede aplicar en la zona afectada con tratamiento suave para ayudar en la penetración del compuesto de lactona macrocíclica en la piel. Además, cuando se usa loción, crema, o hidrogel, preferentemente la zona afectada se humedece primero con agua, a continuación una gota de loción, crema, o hidrogel que flota en la zona afectada con el dedo o los dedos. Se ha encontrado que la piel humedecida es más absorbente a la medicación, por lo tanto, la ubicación de la superficie primero puede facilitar adicionalmente la absorción y la penetración del compuesto de lactona macrocíclica en la piel. Además, si ya se han formado ampollas en la zona afectada, en el momento de la aplicación de la composición tópica las ampollas se pueden romper usando una aguja, y a continuación la composición se frota en la lesión. Se ha encontrado que la introducción de la composición en la lesión permite una penetración más eficaz de la ivermectina y aumenta la eficacia del tratamiento.

Para el tratamiento del herpes zóster, preferentemente la superficie de la zona afectada de la piel se raspa suavemente antes de frotarla con la composición que contiene el compuesto de lactona macrocíclica en la zona. El raspado suave erosiona el estrato córneo, lo que permite una penetración mejor del compuesto de lactona macrocíclica en la piel. El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis, formado por envolturas de tipo placa grandes, y poliédricos rellenos con queratina, que se compone de células muertas que han emigrado desde el estrato granuloso. A medida que estas células muertas se desprenden en la superficie, se sustituyen continuamente con células nuevas del estrato germinativo. Como alternativa, la composición se puede administrar en una zona afectada, y a continuación raspar en la zona. Se puede usar raspado con uñas de los dedos limpias o una herramienta de raspado esterilizada, por ejemplo una cureta afilada pequeña o una punta de aguja.

La composición se puede aplicar por vía tópica en la zona afectada una o más veces al día, por lo general de una a dos veces al día, cuando se produce un episodio de herpes simplex o durante el transcurso de culebrillas o varicela. Cuando el dolor es severo, la composición se puede aplicar de forma más frecuente para ayudar a aliviar los síntomas. Además, la composición también se puede integrar en o aplicar en un apósito médico, parche dérmico, o toallitas con tratamiento anti pelusas, que se pueden aplicar a la zona afectada cuando sea necesario, para proporcionar una exposición más prolongada a la medicación.

Los inventores han descubierto que la aplicación tópica de la composición que contiene ivermectina es eficaz en el tratamiento de la infección por el virus del herpes simplex y la infección por el virus de la varicela zóster, en particular en una etapa inicial de las afecciones. Los Ejemplos 3 a 8 ilustran la eficacia del método de la presente invención en el tratamiento de la infección por el virus del herpes simplex y la infección por el virus de la varicela zóster.

Para el tratamiento del herpes simplex, se ha encontrado que los resultados han sido excelentes de forma coherente. Los resultados más impresionantes se observan con un reconocimiento y tratamiento temprano. Sin embargo, incluso lesiones más antiguas, el tratamiento tópico que usa la loción de ivermectina acelera la tasa de curación. Si el paciente es astuto en el reconocimiento del pródromo de estas erupciones con formación de ampollas y se aplica rápidamente la loción de ivermectina en la zona afectada, la formación de ampollas se atenúa o se elimina totalmente. En medicina, un pródromo es un síntoma inicial (o conjunto de síntomas) que podrían indicar el comienzo de una enfermedad antes de que se produzcan síntomas específicos. Los pródromos pueden ser síntomas no específicos o, en algunos casos, pueden indicar claramente una enfermedad en particular. En el herpes simplex se produce un pródromo que consiste en un cambio en la sensación, por lo general un ligero entumecimiento o una leve sensación de hormigueo con hinchazón o induración vaga. En este punto se ha encontrado que si el paciente humedece la piel con agua y después frota una gota de la loción de ivermectina que contiene de aproximadamente un 0,075 % a aproximadamente un 0,1 % de ivermectina (como se muestra en el Ejemplo 1), en la mayoría de los casos la lesión se cura en 24 a 48 horas sin la formación de una vesícula.

Para el herpes zóster, en la etapa inicial el paciente desarrolla un parche de una zona lineal de parestesia, e hiperestesia (ardor, escozor, y dolor). En este momento, la composición que contiene ivermectina se debería aplicar por vía tópica rápidamente y raspar en la piel. De forma simultánea, se puede usar rápidamente una medicación antiviral oral. Los tratamientos sistemático y tópico combinados tienen un efecto sinérgico en la disminución de la gravedad de este trastorno que puede discapacitar de forma potencial. Se ha encontrado que usando un tratamiento antiviral sistemático combinado y el tratamiento tópico de la presente invención, se obtiene un resultado mejor para el tratamiento del herpes zóster.

Aunque los solicitantes no están obligados mediante ninguna explicación teórica a explicar por qué la composición y el método de la presente invención son eficaces en el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simplex y por el virus de la varicela zóster, la presentación de cierta comprensión teórica puede ser de valor. Basándose en las observaciones clínicas de los inventores, se cree que la eficacia de la composición y el método de la presente invención en el tratamiento tópico de las infecciones por el virus del herpes simplex y por el virus de la varicela zóster se debe en parte a la propiedad anti inflamatoria de la ivermectina, y sus propiedades antisépticas. Se cree que la ivermectina es un agente antiinflamatorio eficaz, que bloquea ciertos mediadores de la información, y por lo tanto disminuye los síntomas causados por la inflamación. Además, en vista del efecto de la ivermectina en el sistema neural, también puede tener algunos efectos directos en los receptores neurales en la piel, que pueden contribuir al alivio significativo del dolor observado clínicamente.

La composición que contiene ivermectina se puede proporcionar como un kit en el que la composición se envasa en un recipiente. En el recipiente se incluyen o se asocian instrucciones sobre cómo usar la composición de acuerdo con la presente invención, que proporcionan instrucciones detalladas para el tratamiento de la infección por el virus del herpes simplex y/o infección por el virus de la varicela zóster. Opcionalmente, el kit incluye adicionalmente una o más herramientas para facilitar el rascado, tales como una cureta.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención y de ninguna manera se va a interpretar que limitan el alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones. Se entenderá que se pueden usar otros diversos ingredientes y proporciones, de acuerdo con la divulgación del procedimiento.

Ejemplo 1

La Composición A de una loción de ivermectina se prepara como sigue a continuación: mezclar 0,04 g de Zimecterin[®] (fabricado por Merial Limited, Duluth, Georgia) que contiene ivermectina al 1,87 %, eficientemente con 100 mg de loción hidratante de Cetaphil[®] (fabricada por Galderma Laboratories, Inc.) para formar una loción de ivermectina. La concentración de ivermectina en la loción formada es de un 0,075 % (p/p).

La Composición B de una loción de ivermectina se prepara como sigue a continuación: mezclar 0,054 g de Zimecterin[®] que contiene ivermectina al 1,87 % eficientemente con 100 mg de loción hidratante de Cetaphil[®] para formar una loción de ivermectina. La concentración de ivermectina en la loción formada es de un 0,1 % (p/p).

Otras composiciones adecuadas que se pueden preparar de acuerdo con el Ejemplo 1 incluyen ivermectina en las siguientes concentraciones: 0,01 %, 0,05 %, 0,12 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,5 %, 1 % y 2 % (p/p) con loción hidratante de Cetaphil[®] como un medio. Como medio o vehículo también se pueden usar otras lociones compatibles disponibles en el mercado.

Ejemplo 2

La siguiente emulsión se prepara con el método conocido en la técnica.

Ingredientes	Porcentaje (% en p/p)
Ivermectina	1,0
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀ acrilato	0,2
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA Disódico	0,05
Monohidrato de ácido cítrico	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,5
Alcohol estearílico	2,5
Alcohol oleílico	2,0
Cetareth-20	3,0
Monoestearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 200 20 cs	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	2,0
Fenoxietanol	1,0
Hidróxido sódico al 10 %	cs pH a 6,3
Agua	cs 100

La emulsión preparada está en forma de crema.

- 5 Trabajando con el consentimiento informado de los individuos, los individuos se trataron con la composición tópica y el método de la presente invención para el tratamiento de la infección por el virus del herpes, más particularmente herpes simplex y herpes zóster o culebrillas, como se describe en los Ejemplos 3 a 8.

Ejemplo 3

- 10 Un médico varón ubicado de 64 años de edad con un historial de varios años de herpes simplex en los labios, zonas periorales, y en ocasiones, zonas intraorales. La terapia anterior incluía Zovirax[®] (por vía oral) con beneficio y por vía tópica sin beneficio. Al paciente se le proporcionó la Composición A de la loción de ivermectina del Ejemplo 1 para su uso por vía tópica dos veces al día al primer signo o pródromo de que una erupción era inminente. Esto dio como resultado la detención rápida de una lesión de formación de ampollas totalmente abiertas, y también una
- 15 disminución del tiempo de curación de las lesiones que habían formado vesículas. Durante más de dos años de aplicaciones iniciales coherentes de la loción con ivermectina, el paciente ha informado de que la incidencia de lesiones recurrentes ha disminuido drásticamente.

Ejemplo 4

- 20 Una mujer de 38 años presentaba un historial de episodios recurrentes de herpes labial. Las terapias anteriores no habían sido satisfactorias desde el punto de vista de respuesta y coste. Al paciente se le proporcionó una muestra de la Composición A de la loción de ivermectina del Ejemplo 1 para su aplicación por vía tópica a la zona afectada de los labios dos veces al día a la primera señal de una erupción o de una erupción inminente. El paciente encontró que el herpes labial respondía bien al tratamiento tópico con la loción con ivermectina, pero sin el alto coste de Zovirax[®] o Famvir[®].

Ejemplo 5

- 30 Una mujer de 43 años de edad con una historia de varios años de herpes que afecta a múltiples zonas del cuerpo, incluyendo caderas, muslos, cara y otras zonas. El paciente había sido tratado con numerosas terapias diferentes, incluyendo dosis elevadas de Valtrex[®], todo ello sin una satisfacción total. Por otra parte, el uso de Valtrex[®] había que le había provocado irregularidades cardíacas, especialmente bigeminismo y trigeminismo. Al paciente se le

proporcionó una muestra de la Composición A de la loción de ivermectina del Ejemplo 1 para su aplicación por vía tópica a la zona afectada dos veces al día. Durante más de dos años de prueba, el paciente ha informado que el tratamiento tópico con la loción de ivermectina ha tenido un resultado tan bueno o mejor que las otras modalidades, pero sin los efectos secundarios y el alto coste de Valtree®.

5 Otros muchos pacientes se han tratado usando la Composición A o B de la loción de ivermectina y el método de la presente invención. Todos han demostrado una respuesta de buena a excelente a la loción de ivermectina para el control de su herpes simple.

10 Ejemplo 6

Un varón de 63 años de edad presentaba un historial de cinco días de culebrillas en una banda en la piel de su tórax izquierdo al nivel de T-8 y 9. El paciente tenía dolor severo con ardor y hormigueo que no habían respondido a la dosis elevada de Famvir®. A continuación, el paciente fue tratado con la Composición A de la loción de ivermectina del Ejemplo 1 de una a dos veces al día. Todas las vesículas y pústulas persistentes se decapitaron primero para permitir la penetración de la loción en las lesiones, y a continuación la loción de ivermectina se frota sobre la zona afectada. Esto proporcionaba un alivio inmediato del dolor fuerte y la curación constante de la piel dañada.

20 Ejemplo 7

Un varón blanco de 50 años de edad presentaba un parche de vesículas en la escápula izquierda. Al paciente se le administraron 1000 mg de Famvir® tres veces al día y la Composición A de la loción de ivermectina del Ejemplo 1 para la aplicación tópica a la zona afectada dos veces al día, después de romper todas las ampollas para mejorar la penetración. Usando los tratamientos orales y tópicos, la evolución del paciente era estable y se curó principalmente en tres semanas. No se desarrolló neuralgia post herpética.

25 Ejemplo 8

Una mujer que 85 años de edad con una historia de cuatro días de culebrillas, que implica el cuello izquierdo, oreja, hombro y la parte superior del pecho, se había tratado con 1000 mg de Famvir® tres veces al día y la pomada tópica Zovirax®. Las lesiones comenzaron a secarse y a formar costra; sin embargo, la piel todavía estaba tierna con ardor, y dolor punzante. La Composición B de la loción de ivermectina del Ejemplo 1 se aplicó por vía tópica a la zona afectada. Diez minutos después de la aplicación de la loción de ivermectina, ella comentó: "Dios mío, sin duda la loción fue enfriando, calmando y disminuyendo el dolor de la piel". La loción de ivermectina se usó posteriormente dos veces al día. El paciente continuó mejorando y sanando constantemente sin neuralgia post herpética.

En los ensayos informales que se han descrito anteriormente, no se observaron efectos secundarios adversos ni contraindicaciones entre los pacientes. Los pacientes no tenían ninguna queja de irritación, sensibilidad o malestar cutáneo procedentes del tratamiento.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de lactona macrocíclica para uso en el tratamiento de infección por el virus del herpes simplex o infección por el virus de la varicela zóster mediante aplicación local, en el que el compuesto de lactona macrocíclica comprende avermectinas, ivermectina, emamectina, doramectina, selamectina, eprinomectina, latidectina, milbemicinas, moxidectina, nemadectina, milbemicina oxima, milbemectina, lepimectina o mezclas de las mismas.
- 10 2. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de lactona macrocíclica tiene un contenido de un 0,001 % a un 10 % (p/p) en una composición.
3. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de lactona macrocíclica tiene un contenido de un 0,03 % a un 5 % (p/p) en una composición.
- 15 4. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de lactona macrocíclica tiene un contenido de un 0,05 % a un 3 % (p/p) en una composición.
5. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de lactona macrocíclica es ivermectina.
- 20 6. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha ivermectina tiene un contenido superior a un 0,001 % (p/p) en una composición.
7. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha ivermectina tiene un contenido de un 0,001 % a un 10 % (p/p) en una composición.
- 25 8. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha ivermectina tiene un contenido de un 0,03 % a un 5 % (p/p) en una composición.
- 30 9. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha ivermectina tiene un contenido de un 0,05 % a un 3 % (p/p) en una composición.
10. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho compuesto de lactona macrocíclica está en una loción, crema, gel, solución, pomada o pulverización.
- 35 11. El compuesto de lactona macrocíclica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho compuesto de lactona macrocíclica está integrado en parche dérmico, cinta médica, apósito médico, o toallitas con tratamiento anti pelusas.