

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 730**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027280**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152385**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14768223 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2968368**

54 Título: **Distribución craneal de compuestos farmacéuticos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361790120 P

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

15.01.2018

73 Titular/es:

**GLIA LLC (100.0%)
134 Saint Botolph Street
Boston, Massachusetts 02115-4819, US**

72 Inventor/es:

**SAWYER, KENNETH I. y
CHANG, WEI-WEI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 649 730 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

Distribución craneal de compuestos farmacéuticos

Antecedentes

5 Las rutas más comunes para administrar compuestos farmacéuticos son oral, intramuscular, subcutánea, intravenosa y transdérmica. Cada ruta tiene su propio inconveniente particular. Por ejemplo, un fármaco administrado de forma oral está sometido a condiciones rigurosas que incluyen exposición a los ácidos estomacales y enzimas digestivas incluso antes de entrar en la corriente sanguínea por medio del tracto intestinal, sistema del portal hepático e hígado. El sistema digestivo y metabolismo de primer paso puede disminuir en gran medida la actividad del compuesto farmacéutico. Como resultado, se necesitan mayores dosis del fármaco, llevando a efectos secundarios indeseables. A pesar de las grandes dosis de fármaco, en muchos ejemplos el fármaco puede no alcanzar aún los tejidos diana tales como el cerebro, cabeza y cuello. El área dentro del ojo y detrás del ojo son ejemplos de áreas corporales a las que es difícil distribuir un fármaco de forma efectiva.

15 Típicamente, los fármacos oftálmicos en forma de una gota ocular o una pomada se aplican a la parte delantera del ojo, que está diseñada para proteger los ojos de sustancias extrañas. Los fármacos administrados de esta manera no alcanzan dentro o detrás del ojo. De manera más importante, otras rutas de distribución de fármacos típicas no permiten al fármaco a inducir el efecto terapéutico deseado en la glándula o tejido diana.

Los fármacos inyectables entran en la circulación inmediatamente aunque pueden tener efectos sistémicos indeseables.

20 Los métodos transdérmicos de distribución permiten la absorción de medicina directamente a través de la piel. Los geles, emulsiones, cremas, pulverizaciones y parches son fáciles de usar y son efectivos para la distribución transdérmica de un fármaco. Sin embargo, las rutas de distribución transdérmica actuales se utilizan para distribuir un fármaco o bien para ejercer un efecto local o para entrar en la circulación sanguínea.

25 Los compuestos farmacéuticos administrados mediante todas las rutas descritas anteriormente entran en la corriente sanguínea. De forma adicional, los fármacos en la circulación no pueden siempre alcanzar todas las áreas del cuerpo. Por ejemplo, muchos fármacos no pueden pasar a través de la barrera hematoencefálica. También puede ser difícil distribuir un fármaco a un área del cuerpo que no está bien vascularizada.

Existe la necesidad de nuevas rutas de administración de fármacos que permitan que se administren dosis menores y que permitan el acceso del fármaco a áreas del cuerpo que son difíciles de tratar, tales como el cerebro, ojos, y otras regiones de la cabeza y el cuello.

30 Compendio

Un aspecto de esta invención se refiere a un método para distribuir un fármaco que actúa rápidamente en un nervio craneal de un sujeto. El método incluye las etapas de obtención de una composición tópica que incluye el fármaco y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y la aplicación de la composición tópica a un área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo.

35 En una realización, se proporciona un método para tratar la disfagia orofaríngea administrando un cannabinoide al sujeto. El cannabinoide se administra tópicamente al sujeto en un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo.

40 También se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad mediada por un microbio neurotrópico, por ejemplo, un virus, una bacteria, un hongo o un moho. En este método, un agente antimicrobiano, por ejemplo, un antiviral, un antibacteriano o un antifúngico, se administra tópicamente al sujeto en un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo.

45 En un aspecto adicional, se describe un método para tratar una enfermedad o proceso oftálmico. El método se lleva a cabo administrando tópicamente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica a un sujeto que lo necesita aplicándolo a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo. La enfermedad o proceso oftálmico que puede tratarse es glaucoma, conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, vasculitis de la retina, penfigoide ampolloso, penfigoide de la membrana mucosa, síndrome de Sjogren, episcleritis, escleritis, uveítis, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica, dolor, ojo seco, degeneración macular, retinopatía diabética, queratitis por herpes simplex o endoftalmitis.

50 También se proporciona una composición farmacéutica tópica para tratar la disfagia orofaríngea. La composición incluye un cannabinoide y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición proporciona una dosis de cannabinoide de 0,1 mg a 20 mg.

Los detalles de una o más realizaciones se presentan en la descripción y los ejemplos posteriores. Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción detallada de varias realizaciones y también a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada

Se describe una innovadora ruta de distribución de fármacos craneal en que una distribución de fármaco tópica, nasal, intradérmica o subcutánea inervan los nervios craneales, por ejemplo, los nervios trigémino y facial, proporcionando una nueva modalidad para el tratamiento y cura potencial de enfermedades y procesos que no pueden tratarse fácilmente por medio del sistema vascular. La composición tópica puede contener el fármaco activo en concentraciones de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 80% en peso. Cualquiera de los compuestos farmacéuticos descritos a continuación puede formularse con excipientes apropiados conocidos en la técnica. La formulación puede ser, por ejemplo, un líquido o semi-sólido, una disolución, una suspensión, una emulsión, un gel, una crema, una loción, una pomada o un parche. La distribución puede ser sencilla o asistida activamente por una corriente eléctrica u otro dispositivo electrofísico. El compuesto farmacéutico puede administrarse aplicándolo a la frente. En una realización alternativa, el compuesto farmacéutico puede administrarse mediante iontoforesis o por inyección subcutánea o intradérmica a la frente.

La composición de la presente invención puede aplicarse tópicamente en la cara en las regiones que están fuera de la parte palpebral del ojo. La parte palpebral del ojo se refiere a la región de y alrededor del ojo asociada con el componente palpebral del grupo muscular orbicular del ojo. El componente palpebral de los músculos se origina en el ligamento palpebral y va alrededor y por debajo del ojo al ángulo lateral del ojo, formando círculos concéntricos alrededor del ojo. La parte palpebral del ojo se refiere por tanto a la superficie facial alrededor del ojo que corresponde a la posición del componente palpebral del músculo orbicular del ojo que está por debajo de la piel facial. Ejemplos no limitantes de estas regiones incluyen, por ejemplo, la frente por encima de las cejas, el área de la sien entre el final de la ceja y la línea del pelo que incluye la región de la sien, la mejilla superior, o los lados o el puente de la nariz. En una realización, la composición de la presente invención se aplica a la frente. En otra realización, la composición se aplica a una o ambas regiones de la sien. En una realización adicional, la composición se aplica a la mejilla superior. En otra realización, la composición se aplica a uno o ambos lados o el puente de la nariz. En una realización, la composición se aplica a dos o más regiones de la cara de forma simultánea o secuencial, y cerca o lejos en el tiempo. Por ejemplo, la composición puede aplicarse a la frente, y aplicarse adicionalmente a la región de la sien al mismo tiempo o en el siguiente momento prescrito, esté dicho siguiente momento prescrito en el mismo día o en un día diferente. En una realización, la composición se aplica a la misma región de la cara cada vez que se aplica. En otra realización, la composición se aplica a cualquier área del cráneo, salvo en la parte palpebral del ojo. En una realización adicional, la composición puede aplicarse de forma intranasal a la membrana mucosa dentro de la nariz.

Sin estar obligado por la teoría, se cree que esa aplicación tópica de un compuesto farmacéutico u otro compuesto a la frente y áreas de la sien da por resultado la rápida distribución y/o acción, es decir, en menos de 10 minutos, por medio del nervio craneal, que incluye el nervio craneal V (nervio trigémino), VII (nervio facial), I, II, III, IV, VI, VIII, IX, X, XI y XII, o la rápida entrada en la microcirculación del sistema vascular. Se cree también que la rápida acción de los fármacos distribuidos cranealmente puede atribuirse a la absorción del fármaco a través de la piel de la frente, la absorción mediante receptores que se encuentran en las terminaciones nerviosas de la piel y la inducción de señales en el cerebro. El cerebro puede responder entonces al fármaco mandando señales apropiadas a los músculos, glándulas y órganos diana. Un fármaco distribuido a un nervio craneal puede ejercer su efecto en un órgano o glándula que esta inervada por ese nervio. Otra ventaja de esta ruta de distribución de fármaco se evidencia mediante la observación de que los nervios dañados, extirpados o infectados por un virus, por ejemplo, un virus neurotrópico, pueden tratarse por el método descrito anteriormente. De forma adicional, una dosis mucho menor de fármaco activo, en comparación con la dosis necesaria para la distribución sistémica, puede ser efectiva, mejorando por tanto la seguridad.

El método de distribución de fármaco craneal puede usarse de forma ventajosa para tratar enfermedades y procesos que incluyen aunque no están limitados a enfermedades del SNC tales como lesión cerebral traumática y enfermedades neurodegenerativas, dolor, especialmente dolor neuropático que no puede tratarse de forma efectiva con fármacos para el dolor habituales, enfermedades y procesos oculares, e infecciones debidas a microbios neurotróficos. Microbio como se usa en esta memoria se refiere a un virus, una bacteria, un hongo o un moho. El método es particularmente efectivo cuando se practica en un mamífero, que incluye aunque no está limitado a perros y seres humanos.

Entre las ventajas del método de distribución de fármaco craneal descrito en comparación con los métodos tópicos está que una menor dosis de fármaco se necesita para producir un efecto terapéutico, minimizando así los efectos secundarios. Se ha encontrado también que una dosis de un fármaco ineficaz cuando se administra sistémicamente es efectiva si se aplica de forma craneal. La ruta de distribución es conveniente, permitiendo la administración a gente que no puede tomar fármacos orales. Es también menos engorroso que los inyectables y puede dosificarse de forma exacta. Los fármacos administrados mediante distribución craneal son de acción más rápida, volviendo a la vida media del fármaco menos importante en comparación a la administración sistémica. El método también vuelve innecesarias a las inyecciones intravítreas que son dolorosas y arriesgadas.

El método de distribución craneal también permite mayor flexibilidad en la administración de combinaciones de fármacos. Por ejemplo, dos fármacos que se toman típicamente en diferentes momentos del día pueden administrarse simultáneamente por medio del método de distribución craneal. Más específicamente, un fármaco que

- debe tomarse con un estómago vacío puede co-administrarse con un fármaco que debe tomarse después de comer. De forma adicional, los regímenes multi-fármaco pueden simplificarse administrando todos los fármacos juntos de forma craneal. Por ejemplo, muchos pacientes mayores que tienen prescritas múltiples medicaciones olvidan tomar una o más de las medicaciones como se mandan. El método de distribución craneal puede usarse para distribuir una combinación de las medicaciones prescritas en una única aplicación, evitando así el no cumplimiento accidental. Las mezclas de fármacos pueden evitarse también proporcionando una única combinación de medicación. La distribución craneal puede evitar también problemas de irritación por el fármaco, por ejemplo, dolor gástrico, asociado con los métodos típicos de distribución.
- El método de distribución craneal, como se menciona anteriormente, tiene la ventaja de distribuir fármacos rápidamente y de forma simultánea. Esta ventaja puede explotarse para tratar la adición o para reducir las dosis de fármacos. Por ejemplo, un paciente con terapia de dexametasona en altas dosis a menudo no puede abandonar esa medicación sin sufrir graves efectos secundarios a menores dosis. Las dosis reducidas de dexametasona pueden aplicarse de forma craneal junto con dosis aumentadas de hidrocortisona para aliviar los efectos de la reducción. En otro ejemplo, un individuo adicto a una droga, por ejemplo, un opiáceo, puede administrarse con dosis disminuidas de buprenorfina de forma craneal hasta que se consigue el completo abandono.
- Muchos procesos difíciles de tratar o anteriormente intratables pueden tratarse de forma ventajosa mediante el método descrito en esta memoria.
- Por ejemplo, la progesterona o progestinas pueden administrarse de forma craneal para controlar el dolor, inflamación y los moratones. La progesterona puede distribuirse también mediante el método craneal para tratar los ojos secos. La progesterona puede disminuir además la incomodidad, rojez e irritación asociadas con llevar lentes de contacto. La progesterona administrada de forma craneal puede evitar o reducir el riesgo de daño celular y el desarrollo del ojo seco que resulta de llevar lentes de contacto. Los efectos de la progesterona también permiten que un usuario de lentes de contacto aumente la duración del uso de lentes de contacto.
- La progesterona puede distribuirse mediante el método craneal para estimular el crecimiento de las pestañas y las cejas con propósitos estéticos y para tratar la madarosis, es decir, la pérdida de cejas y pestañas asociada con un proceso médico o un tratamiento farmacológico.
- La madarosis puede dejar cicatriz o no dependiendo de la etiología. La madarosis que deja cicatriz se trata típicamente mediante trasplante de unidad folicular. La aplicación craneal de una composición de progesterona tópica puede disminuir o eliminar la necesidad de dicha intervención quirúrgica.
- Los procesos asociados con la madarosis incluyen, aunque no están limitados a, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, ictiosis laminar, soriasis, alopecia fibrosante frontal, uleritema ofriogenes, acné rosácea, efluvo telógeno, mucinosis folicular, sarcoidosis cutánea, alopecia areata, lupus eritematoso discoide, en coup de sabre, síndrome de Graham-Little, síndrome de Parry-Romberg, síndrome de Vogt Koyanagi Harada, lepra, sífilis secundaria, infecciones víricas, infecciones fúngicas, demodicosis, ftiriasis palpebral, tricotilomanía, tumores, mastocitosis sistémica, linfoma cutáneo de células T, y tricodisplasia espinulosa.
- La madarosis también resulta de la radioterapia para tumores oculares, abuso de cocaína, tratamiento con fármacos (por ejemplo, retinoides, heparina, anticonvulsivos, inhibidores de enzima que convierte la angiotensina, andrógenos, mióticos, anticoagulantes, fármacos anti-colesterol, fármacos anti-tiroideos, propranolol, ácido valproico, ácido bórico, bromocriptina y fármacos quimioterapéuticos), hipervitaminosis A, envenenamiento con talio y envenenamiento con mercurio.
- Puede distribuirse progesterona, estradiol y testosterona mediante el método descrito anteriormente para realizar la terapia de sustitución hormonal. La terapia de sustitución hormonal mediante la administración craneal de estas hormonas puede realizarse de forma ventajosa usando dosis mucho menores de hormonas que las que se prescriben típicamente y se alcanzan resultados positivos en un tiempo más corto. La progesterona o testosterona pueden distribuirse mediante el método para tratar disfunción eréctil. La progesterona, estradiol y testosterona pueden distribuirse mediante el método descrito anteriormente para la gestión de procesos transgénero. La aplicación craneal de progesterona puede mejorar la enfermedad de la superficie ocular, es decir, lesiones y adelgazamiento de la córnea como resultado de queratitis herpética, y también puede usarse para tratar la neuralgia del trigémino. De forma adicional, la progesterona distribuida cranealmente puede ser efectiva para tratar los síntomas resultantes de la dislexia incluyendo, aunque no limitándose a agudeza visual disminuida, fluidez de lectura pobre, dificultad para leer en voz alta, deslumbrado con focos durante la conducción por las tardes. La progesterona distribuida de forma craneal puede mejorar además enormemente los síntomas de lesión cerebral traumática. El precursor de la progesterona, pregnenolona, o los metabolitos tales como alopregnanolona y pregnanolona pueden aplicarse también de forma similar cranealmente para tratar las enfermedades o procesos mencionados anteriormente.
- El fármaco antiviral ganciclovir aplicado cranealmente puede usarse para tratar el herpes zoster ocular o facial o HSV-1, tanto activo como subclínico. Los herpes craneales y HSV-1 también pueden tratarse con ganciclovir, penciclovir o aciclovir aplicados de forma craneal.

- De forma adicional, un cannabinoide, por ejemplo, delta-9-tetrahidrocannabinol, que puede ser (6a*R*-*trans*)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*H*-dibenzo[*b,d*]piran-1-ol ("dronabinol"), distribuido de forma craneal puede usarse para tratar anorexia inducida por quimioterapia, para tratar náusea, y puede bloquear la inducción de la anorexia mediante antidepresivos. El dronabinol puede usarse también para elevar la presión sanguínea aplicándolo a la frente.
- En una realización particular, el dronabinol puede usarse para tratar disfagia orofaríngea. La disfagia orofaríngea que puede tratarse puede resultar de lo siguiente: (i) causas iatrogénicas (por ejemplo, efectos secundarios de medicación, quimioterapia, neurolépticos, causas musculares post-quirúrgicas o neurogénicas, y radiación); (ii) infecciosas (por ejemplo, difteria, botulismo, enfermedad de Lyme, sífilis, polio, síndrome post-polio, herpes, citomegalovirus y *Candida*); (iii) metabólicas (por ejemplo, amiloidosis, síndrome de Cushing, tirotoxicosis y enfermedad de Wilson); (iv) miopáticas (por ejemplo, enfermedad del tejido conectivo, (síndrome de superposición, dermatomiositis, miastenia grave, distrofia miotónica, distrofia oculofaríngea, polimiositis, sarcoidosis y síndromes paraneoplásicos); y (v) neurológicos (por ejemplo tumores del bulbo raquídeo, trauma en la cabeza, ictus, parálisis cerebral, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, disquinesia tardía, encefalopatías metabólicas, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y demencia).
- El dronabinol distribuido de forma craneal a un individuo con demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, puede también aliviar la agitación por ansiedad, comportamiento agresivo, inquietud nocturna y desorientación, vagabundeo, desorientación, delirios, depresión e insomnio, entre otros síntomas.
- Como se menciona anteriormente, las composiciones tópicas para la aplicación craneal pueden contener el fármaco activo en concentraciones desde aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 80% en peso. Por ejemplo, la concentración de fármaco activo puede ser 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2,5%, 5%, 10%, 20%, 25%, 50%, 75% y 80%. La dosis de un fármaco activo que puede aplicarse mediante este método puede oscilar de 0,01 mg a 100 mg. Por ejemplo, la dosis de fármaco activo puede ser 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg y 100 mg.
- En una realización, una composición tópica de ganciclovir puede aplicarse a una concentración de 0,05-2% en peso de la composición, a una dosis de 0,05 a 2 mg dos a cuatro veces al día. Por ejemplo, 0,15 mg por aplicación puede administrarse de forma craneal cuatro veces al día.
- En otra realización, una formulación de 0,1% a 20% en peso de progesterona puede aplicarse de forma craneal a una dosis de 0,1 a 20 mg de progesterona. Por ejemplo, 0,25% a 1% de progesterona (por ejemplo, 0,25 mg a 1 mg) puede aplicarse de forma tópica en la frente como se describe anteriormente. En otro ejemplo, la aplicación en la frente de gel de progesterona de baja dosis (0,25% a 1%) aumenta de forma efectiva la longitud, fuerza, densidad, espesor y rizado de las pestañas, y oscurece su apariencia sobre una base de pre-tratamiento.
- El método de distribución de fármaco craneal tópico de esta invención puede usarse para tratar parálisis faciales provocadas por infecciones, que incluyen la parálisis de Bell. Pueden tratarse también infecciones, que incluyen aunque no están limitadas a otitis externa, otitis media, mastoiditis, varicela, difteria, Herpes zoster cefálico (síndrome de Ramsey Hunt), encefalitis, poliomielitis (tipo 1), paperas, mononucleosis, lepra, gripe, virus de coxsackie, malaria, sífilis, tétanos, tuberculosis, botulismo, conjuntivitis hemorrágica aguda (enterovirus 70), gnatostomiasis, mucormicosis, enfermedad de Lyme, arañazos de gato y VIH.
- El dolor craneofacial puede también tratarse mediante el método de administración craneal descrito anteriormente. Los siguientes ejemplos no limitantes pueden tratarse mediante el método de la invención. La anestesia dolorosa, dolor central posterior al ictus, dolor facial atribuido a esclerosis múltiple, dolor facial idiopático persistente, síndrome de la boca quemada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia del nervio intermediario, neuralgia occipital, neuralgia post-herpética, síndrome paratrigeminal de Raeder, neuralgia laríngea superior, neuralgia del trigémino, síndrome cluster-tic, dolor por cáncer, dolor dental, arteritis de células gigantes, dolor post-traumático y post-operatorio, dolor de cabeza primario, y síndrome de la articulación temporomandibular.
- El método de distribución craneal puede usarse también para tratar enfermedades oftálmicas, que incluyen aunque no están limitadas a glaucoma, conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, vasculitis retiniana, penfigoide ampolloso, penfigoide de la membrana mucosa, síndrome de Sjogren, episcleritis, escleritis, uveítis, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica, dolor, ojo seco, degeneración macular, retinopatía diabética, queratitis por herpes simple o endoftalmitis.
- La distribución craneal de progesterona es efectiva para tratar la incomodidad del ojo que resulta por causas iatrogénicas, que incluyen aunque no están limitadas al uso de medicación (por ejemplo, anti-histaminas, medicación para el glaucoma, inmunosupresores tales como ciclosporina), y procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, cirugía ocular con láser, operaciones de cataratas y trasplantes de córnea).
- La progesterona aplicada de forma craneal es efectiva para tratar el daño del tejido ocular, tal como defectos epiteliales, alergia ocular tal como las provocadas por alérgenos estacionales, perennes, animales, insectos u otros alérgenos medioambientales, y rojez ocular que puede ser conjuntiva, provocada por tensión o irritación ocular.

5 Como se menciona anteriormente, la distribución craneal puede permitir a un fármaco alcanzar un área del cuerpo que no puede alcanzarse por otros medios de administración, tal como detrás del ojo. Por tanto, está en el alcance de esta invención la terapia de combinación con al menos dos fármacos, uno administrado de forma craneal y uno administrado directamente a la parte frontal del ojo. Por ejemplo, progesterona, ganciclovir, o ambos pueden administrarse de forma craneal simultáneo con un antibiótico administrado a la parte frontal del ojo para tratar enfermedades oftálmicas.

10 Las enfermedades neurodegenerativas adquiridas también pueden tratarse mediante el método descrito anteriormente. Por ejemplo, el método puede usarse para tratar esclerosis lateral amiotrófica (ELA), parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Parkinson, atrofia de sistemas múltiples, degeneración corticobasal (DCB), enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencial posterior al ictus.

15 También son tratables mediante distribución craneal de fármacos los trastornos inmunes o inflamatorios adquiridos, tales como neuropatía periférica asociada con infección por *Borellia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), enfermedad de Chagas, lepra (enfermedad de Hansen), virus de la rabia, neuropatía inflamatoria, síndrome de Guillain-Barre (SGB), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), síndrome de Sjogren, lupus eritomatoso sistémico y esclerosis múltiple.

Ciertas realizaciones se presentan a continuación.

20 Se describe el uso de una composición de progesterona tópica para tratar la incomodidad por lentes de contacto, incomodidad ocular resultante de causas iatrogénicas, alergia ocular, daño tisular ocular, rojez ocular, procesos inflamatorios del ojo, blefaritis, quiste meibomiano, uveítis, queratitis punteada, retinitis, dislexia, dolor, neuralgia, blefarospasmo y parálisis facial, en donde la composición se administra a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo. El área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo puede ser la frente, la región de la sien, la mejilla superior o el puente de la nariz.

25 También se describe el uso de una composición tópica de progesterona para estimular el crecimiento de las pestañas y las cejas, en donde la composición se administra a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo. El área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo puede ser la frente, la región de la sien, la mejilla superior o el puente de la nariz.

30 Se describe además el uso de una composición cannabinoide tópica para reducir los síntomas conductuales y psicológicos asociados con la demencia y para tratar los defectos cognitivos y de habla inducidos quirúrgicamente, parálisis cerebral, anorexia, náusea y disfagia orofaríngea, en donde la composición se administra a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo. El área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo puede ser la frente, la región de la sien, la mejilla superior o el puente de la nariz. Una dosis de cannabinoide de 0,1 mg a 20 mg puede administrarse. El cannabinoide puede ser dronabinol. La disfagia orofaríngea puede estar causada por una lesión, una infección, un proceso metabólico, un proceso autoinmune, un proceso neurológico, un defecto estructural o un tratamiento médico.

35 También se proporciona el uso de una composición ansiolítica tópica para aliviar la ansiedad, en donde la composición se administra a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo.

40 Se proporciona además el uso de un agente antimicrobiano para tratar una enfermedad o proceso mediado por un microbio neurotrópico, en donde la composición se administra a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo. El área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo puede ser la frente, la región de la sien, la mejilla superior o el puente de la nariz. El microbio neurotrópico puede ser un virus neurotrópico y el agente antimicrobiano puede ser ganciclovir, aciclovir, valganciclovir, ribavirina, famciclovir, oseltamavir, docosanol, penciclovir, cidofovir, rimantadina, zanamivir o foscarnet. El proceso mediado por un microbio neurotrópico puede ser una enfermedad de la superficie ocular. El microbio neurotrópico puede ser *Varicella zoster* o *Herpes simplex*. La enfermedad mediada por un microbio neurotrópico puede ser queratitis herpética.

45 Adicionalmente se proporciona un método para tratar una enfermedad o proceso oftálmico, comprendiendo el método: identificar un sujeto que tiene la enfermedad o proceso, y administrar de forma tópica una composición tópica de progesterona a un área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo, en donde la enfermedad o proceso oftálmico se selecciona del grupo que consiste en incomodidad por lentes de contacto, alergia ocular, daño tisular ocular, rojez ocular, conjuntivitis alérgica, daño de la córnea, incomodidad ocular resultante por cirugía ocular o medicación ocular, blefaritis, quiste meibomiano, uveítis, queratitis punteada, retinitis, problemas de visión asociados con la dislexia, lesiones y adelgazamiento de la córnea resultante de la queratitis herpética, pestañas y cejas acortadas y escasas, glaucoma, rosácea ocular, vasculitis retiniana, rosácea ocular, penfigoide ampolloso, penfigoide de la membrana mucosa, síndrome de Sjogren, episcleritis, escleritis, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica, dolor ocular, degeneración macular, retinopatía diabética, queratitis por herpes simple y endoftalmítis.

55 También se describe el uso de progesterona para la fabricación de un medicamento tópico para administrar de forma tópica a un área de la cara de un sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo para tratar una enfermedad o

proceso oftálmico seleccionado del grupo que consiste en incomodidad por lentes de contacto, alergia ocular, daño tisular ocular, rojez ocular, conjuntivitis alérgica, daño de la córnea, incomodidad ocular resultante de la cirugía ocular o medicación ocular, blefaritis, quiste meibomiano, uveítis, queratitis punteada, retinitis, problemas de visión asociados con dislexia, lesiones y adelgazamiento de la córnea resultantes de la queratitis herpética, pestañas y cejas acortadas y escasas, glaucoma, rosácea ocular, vasculitis retiniana, rosácea ocular, penfigoide ampolloso, penfigoide de la membrana mucosa, síndrome de Sjogren, episcleritis, escleritis, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica, dolor ocular, degeneración macular, retinopatía diabética, queratitis por herpes simple y endoftalmitis.

5 Se proporciona además un método para tratar la disfagia orofaríngea, comprendiendo el método: identificar un sujeto que tiene disfagia orofaríngea, y administrar tópicamente una composición tópica cannabinoide a un área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo. La disfagia orofaríngea está asociada con efectos secundarios de la medicación, neurolépticos, causas musculares post-quirúrgicas o neurogénicas, radiación, difteria, botulismo, enfermedad de Lyme, sífilis, polio, síndrome post-polio, herpes, citomegalovirus, candida, amiloidosis, síndrome de Cushing, tirotoxicosis, enfermedad de Wilson, síndrome de superposición, dermatomiositis, miastenia grave, distrofia miotónica, distrofia oculofaríngea, polimiositis, sarcoidosis, síndrome paraneoplásico, tumores del bulbo raquídeo, trauma en la cabeza, ictus, parálisis cerebral, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, disquinesia tardía, encefalopatías metabólicas, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, acalasia o demencia.

20 Se proporciona adicionalmente el uso de un cannabinoide para la fabricación de un medicamento tópico para administrar de forma tópica a un área de la cara de un sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo para tratar la disfagia orofaríngea.

Distribución craneal de compuestos psicoactivos

25 La administración tópica a la frente es una forma nueva y conveniente para distribuir compuestos farmacéuticos que actúan en el sistema nervioso central. Estos incluyen, por ejemplo, estimulantes, antipsicóticos, ansiolíticos, benzodiacepinas, antidepresivos, anti-narcolépticos, relajantes musculares, anticonvulsivos, analgésicos. Otros compuestos farmacéuticos que pueden distribuirse por este método incluyen, aunque no están limitados a, aquellos compuestos farmacéuticos para tratar el trastorno bipolar, insomnio, demencia, fibromialgia, esclerosis múltiple, trastornos neuromusculares, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), narcolepsia, enfermedad de Alzheimer, trastornos convulsivos. Una lista más completa se muestra en la Tabla 1 posterior.

Tabla 1. Fármacos neuroactivos que pueden administrarse tópicamente en la frente agrupados por tipo de fármaco o procesos médicos.

ADHD

Dextroanfetamina
Anfetamina
Metilfenidato
Dexmetilfenidato
Atomoxetina
Guanfacina
Lisdexanfetamina
Clonidina
Metanfetamina
Antipsicóticos, 1ª generación
Clorpromazina

Flufenazina
Haloperidol
Perfenazina
Trifluoperazina
Loxapina
Pimozida
Tioridazina
Tiotixeno
Antipsicóticos, 2ª generación
Aripiprazol
Clozapina
Olanzapina
Quetiapina

30

Risperidona
Paliperidona
Ziprasidona
Iloperidona
Asenapina

Ansiolíticos

Buspirona
Hidroxizina
Meprobamato

Benzodiacepinas, acción rápida

Alprazolam
Midazolam
Oxazepam

Benzodiacepinas, acción media

Lorazepam

Benzodiacepinas, acción prolongada

Clordiazepóxido
Diazepam
Clorazepato

Trastorno bipolar

Aripiprazol
Carbamazepina
Litio

Olanzapina

Insomnio

Hidroxizina
Lorazepam
Doxepina

Inhibidores de monoamina oxidasa

Fenelzina
Selegilina
Tranilcipromina

Inhibidores de reabsorción de serotonina-norepinefrina

Duloxetina
Venlafaxina
Desvenlafaxina

Inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina

Citalopram
Escitalopram
Fluoxetina
Paroxetina
Sertralina
Fluvoxamina
Vilazodona

Antidepresivos tricíclicos

Amitriptilina

Clomipramina
Desipramina
Doxepina
Imipramina
Nortriptilina
Protriptilina
Trimipramina

Otros antidepresivos

Bupropiona
Mirtazapina
Trazodona
Nefazodona
Vilazodona

Narcolepsia

Modafinilo
Armodafinilo
Cafeína

Otros

Lurasidona
Maprotilina

Trastornos neurológicos

Enfermedad de Alzheimer/demencias

Donepezilo
Memantina
Rivastigmina
Galantamina

Fibromialgia

Milnaciprano
Pregabalina
Fosfenitoína

Esclerosis múltiple

Glatiramer

Trastornos neuromusculares

Hidróxido de piridostigmina
Neostigmina
Riluzol

Enfermedad de Parkinson

Carbamazepina
Carbidopa
Levodopa
Apomorfina
Bromocriptina
Pramipexol
Rotigotina
Ropinirol
Selegilina

Trastornos convulsivos

Rufinamida
Divalproex
Fenitoina
Levetiracetam
Lamotrigina
Vigabatrina
Etoxisimida
Primidona
Ácido valproico
Topiramato
Lacosamida
Zonisamida
Gabapentina
Felbamato
Tiagabina
Oxcarbazepina

Otros

Tetrabenazina
Gabapentina enacarbilo
Entacapona
Rasagilina
Fampridina
Toxina botulínica A
Benzotropina
Amantadina
Dextrometorfano
Quinidina
Tolcapona
Antitoxina botulínica B
Trihexifenidilo
Metsuximida
Etotoína
Capsaicina
Prociclidina
Fisostigmina
Dexpantenol
Ambenonio
Guanidina
Betanecol

Analgésicos

Opiáceos

Buprenorfina
Butorfanol
Codeína
Codeína
Dihidrocodeína

Fentanilo
Hidrocodona
Hidromorfona
Levorfanol
Meperidina
Metadona
Morfina
Nalbufina
Oxicodona
Oximorfona
Pentazocina
Tapentadol
Tramadol
Opio
Propoxifeno

Otros analgésicos

Rizatriptano
Eletriptano
Zolmitriptano
Butalbital
Difenhidramina
Frovatriptano
Almotriptano
Dihidroergotamina
Naratriptano
Naloxona
Naltrexona
Salsalato
Diiflunisal
Ergotamina
Isometepteno
Feniltoloxamina
Clonidina
Mentol
Alcanfor
Pamabrom
Meprobamato
Metapirileno
Fenobarbital
Fenilefrina
Prometazina
Sumatriptano

Relajantes musculares

Ciclobenzaprina
Carisoprodol
Dantroleno
Baclofeno
Clorzoxazona

Clorzoxazona
Orfenadrina
Metocarbamol
Tizanidina
Ácido zoledrónico
Raloxifeno
Teriparatida
Metaxalona
Cisatracurio
Colcalciferol
Rocuronio
Quinina
Vecuronio
Succinilcolina
Ácido pamidrónico
Atracurio
Cafeína
Ácido etidrónico
Ergocalciferol
Pancuronio
Tiludronato
Feniltoloxamina

Hormonas
Testosterona
Somatropina
Estrogénico Sub,Conjugado
Estradiol
Betametasona
Clobetasol
Metilprednisolona
Hidrocortisona
Acetonida de triamcinolona
Progesterona
Medroxiprogesterona
Noretindrona
Calcipotrieno
Desmopresina
Desoximetasona
Desonida
Fluocinonida
Dinoprostona
Dexametasona
Prednisolona
Fluticasona
Etinilestradiol
Corticotrofina
Prednisona
Acetonida de fluocinolona

Metiltestosterona
Mometasona
Diflorasona
Lanreotida
Fludrocortisona
Oxandrolona
Flurandrenolida
Acetato de tesamorelina
Halobetasol
Mecasermina
Levonorgestrel
Hidroxiprogesterona
Clocortolona
Drospirona
Halcinonida
Vasopresina
Oxitocina
Metilergonovina
Danazol
Clomifeno
Alclometasona
Cetrorelix
Norgestimato
Nafarelina
Oximetolona
Estropipato
Hexacetonida de triamcinolona
Amcinonida
Fluoxiesterona
Cortisona

Agentes antivirales con eficacia para la Cabeza y el Cuello y el SNC

Valaciclovir
Aciclovir
Valganciclovir
Ribavirina
Fanciclovir
Oseltamavir
Docosanol
Penciclovir
Ganciclovir
Cidofovir
Rimantadina
Zanamivir
Foscarnet

Anti-infecciosos con eficacia para la Cabeza y el Cuello y el SNC

Minociclina
Doxiciclina
Vancomicina
Azitromicina
Clindamicina
Meropenem
Ceftriaxona
Claritromicina
Cefepime
Eritromicina
Cefpodoxima proxetilo
Metronidazol
Amicacina
Tetraciclina

Antifúngicos con eficacia para la Cabeza y el Cuello y el SNC

Voriconazol
Micafungina
Anfotericina B
Itraconazol
Cetoconazol
Caspofungina
Posaconazol
Fluconazol
Flucitosina

Agentes inmunológicos

Tacrolimo
Lenalidomida
Sirolimo
Talidomida
Ciclosporina
Everolimo

Preparaciones oftálmicas

Prostaglandinas

Travoprost
Bimatoprost
Latanoprost

Inhibidor de calcineurina

Ciclosporina

Agonistas alfa-adrenérgicos

Brimonidina
Apraclonidina
Fenilefrina

Beta bloqueantes

Timolol
Metipranolol

Betaxolol
Levobunolol
Carteolol

Agonista alfa 1 y agonista parcial alfa 2

Oximetazolina

Esteroides

Dexametasona
Etabonato de loteprednol
Prednisolona
Hidrocortisona
Fluorometolona
Difluprednato
Rimeloxona
Acetonida de fluocinolona
Acetonida de triamcinolona

Inhibidores de anhidrasa carbónica

Dorzolamida
Brinzolamida
Acetazolamida

AINE

Bromfenac
Nepafenac
Flurbiprofeno
Ketorolac
Diclofenac

Degeneración macular

Verteporfina

Anestésicos

Proparacaína
Tetracaína
Lidocaína

Anticolinérgicos

Tropicamida
Homatropina

Agentes para el glaucoma

Carbacol
Ecotiopato
Metazolamida

Estabilizantes de mastocitos

Nedocromilo
Lodoxamida
Cromolina
Pemirolast potasio

Otros

Escopolamina

Pilocarpina

Hidróxido de acetilcolina

Anti-VEGF

Pegaptanib

Fármaco simpatomimético

Hidroxianfetamina

Anti-infecciosos distintos de antivíricos

Moxifloxacina

Tobramicina

Gatifloxacina

Polimixina B

Eritromicina

Azitromicina

Neomicina

Bacitracina

Gentamicina

Ganciclovir

Ofloxacina

Besifloxacina

Trimetoprim

Sulfacetamida

Ciprofloxacina

Trifluridina

Levofloxacina

Gramicidina

Natamicina

Oxitetraciclina

Antihistaminas

Bepotastina

Azelastina

Feniramina

Epinastina

Alcaftadina

Cetotifeno

Emedastina

Olopatadina

Antazolina

Dipivefrina

Trastorno de la función sexual

Sildenafil

Tadalafilo

Vardenafilo

Alprostadilo

Benzocaína

Ingrediente

no farmacéutico

Sedantes e hipnóticos

Zolpidem

Eszopiclona

Temazepam

Ramelteona

Pentobarbital

Fenobarbital

Doxepina

Zaleplona

Difenhidramina

Doxilamina

Triazolam

Metilfenobarbital

Secobarbital

Melatonina

Estazolam

Hidrato de cloral

Butabarbital

Flurazepam

Amobarbital

Metapirileno

N-óxido de escopolamina

Dimenhidrinato

Quazepam

Escopolamina

Agentes cardiacos

Epinefrina

Ranolazina

Dronedarona

Nitroglicerina

Propafenona

Isosorbida-5-mononitrato

Digoxina

Nesiritida

Amiodarona

Midodrina

Dinitrato de isosorbida

Flecainida

Sotalol

Milrinona

Indometacina

Hidralazina

Dofetilida

Disopiramida

Dobutamina

Dopamina

Isoproterenol
Procainamida
Quinidina
Ibutilida
Mexiletina
Nitrito de amilo
Ubiquinonas
Amrinona
Moricizina

Antinauseas

Palonosetrona
Eosaprepitant
Dronabinol
Ondansetrona
Aprepitant
Escopolamina
Prometazina
Meclizina
Granisetrona
Proclorperazina
Trimetobenzamida
Dimenhidrinato
Dolasetrona
Nabilona
Ciclizina

Terapia tiroidea

Levotiroxina
Liotironina
Metimazol
Propiltiouracilo

Agentes para dejar de fumar

Vareniclina
Nicotina
Bupropiona
Niquetamida

Preparados para la tos/catarro/gripe

Dextrometorfano
Clorfeniramina
Guaifenesina
Fenilefrina
Pseudoefedrina
Doxilamina
Bromfeniramina
Homatropina
Prometazina
Benzonatato
Carbetapentano
Pirilamina
Difenhidramina
Clofedanol
Dexclorfeniramina
Efedrina
Guaiacolsulfonato
Clorciclizina
Desbromfeniramina
Noscapina clofedanol
Feniramina
Tripolidina
Bromodifenhidramina
Carbinoxamina
Metescopolamina
Fenindamina

5 Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción en esta memoria, utilizar la presente descripción en su alcance más amplio. Los siguientes ejemplos específicos, por lo tanto, se van a interpretar como meramente descriptivos, y no limitativos del resto de la descripción de ninguna forma cualquiera que fuera. Todas las publicaciones y documentos de patente citados en esta memoria se incorporan por referencia.

Ejemplo 1: Tratamiento de anorexia inducida por fármacos y disfagia orofaríngea

10 Un paciente ha estado con terapia de dexametasona durante 20 meses después de cirugía, radiación y quimioterapia. Después de reducir la dosis de dexametasona de 16 mg por día a 1,5 mg de día, el paciente fue incapaz de tragar y presentó una pérdida de apetito. Se administró dronabinol a la frente del paciente una vez al día a 2,5 mg por dosis. La mejora en el tragado y el apetito se notó en las 24 horas después de la primera administración. El paciente presentó un sano apetito y ningún problema de tragado después de cuatro semanas de dronabinol aplicado tópicamente.

15 Después de dejar un día la terapia de dronabinol, el paciente presentó una disminución en el apetito y dificultad para tragar líquidos. La restauración de la terapia de dronabinol craneal dio por resultado un apetito y tragado normal después de un día. Después de tres semanas de terapia de dronabinol continuada, la aplicación se paró de nuevo durante 24 horas, dando por resultado la misma pérdida de apetito y dificultad de tragado. El paciente presentó una reversión completa de los síntomas en aproximadamente dos horas después de una dosis única de dronabinol en su frente.

20 El efecto de la administración oral de dronabinol se probó después de otras dos semanas como una alternativa a la ruta tópica de administración descrita anteriormente. En el día después de comenzar la administración oral de 2,5 mg de dronabinol, el paciente tenía dificultad para tragar y masticar. El paciente fue rescatado de nuevo aplicando una única dosis de forma craneal y en este momento está comiendo normalmente y masticando y tragando. Las comidas típicas incluyen, filete, emparedado de albóndigas y bebidas de frutas.

El tratamiento continuado después de un año incluyendo múltiples paradas y reinicios de desafío de la dosis de fármaco craneal confirma que la dosis diaria es necesaria para una efectividad continuada. No se ha necesitado un aumento de la dosis. El paciente también había cesado la dosis de dexametasona en etapas muy tempranas.

Ejemplo 2: Tratamiento de déficits cognitivos inducidos quirúrgicamente

5 El paciente descrito en el Ejemplo 1 sufría de una condición co-mórbida de discapacidad cognitiva debido a cirugía para eliminar una multiforma de glioblastoma del lóbulo frontal. La discapacidad cognitiva continuó durante dos años después de la cirugía en cuyo momento se comenzó el tratamiento con dronabinol distribuido cranealmente. Los médicos del paciente han notado, desde que se inició la terapia de dronabinol distribuido cranealmente, una dramática mejora en la función cognitiva, además de una disminución notable en el tejido cicatrizado alrededor del
10 área de cirugía como se detectó por formación de imágenes.

Ejemplo 3: Tratamiento de neuralgia del trigémino y parálisis facial.

Un sujeto se presentó con neuralgia del trigémino del lado izquierdo y una caída facial del lado izquierdo de 10 años de duración.

15 La terapia se inició aplicando tópicamente progesterona (1% en peso) equivalente a 1 mg cuatro veces al día a la frente del paciente. Esto se continuó mediante la aplicación de 0,15 g de ganciclovir (como una formulación de 0,15% en peso) hasta cinco veces al día.

El tratamiento dio por resultado la relajación de los músculos faciales que se habían contraído durante 10 años después de una infección de virus herpes.

Ejemplo 4: Tratamiento de queratitis herpética

20 Un hombre de 67 años sufrió un primer comienzo de Herpes zoster de la córnea activo a la edad de 56. Se presentó con los clásicos síntomas de Herpes Zoster que incluyen, lesiones dérmicas unilaterales del hemisferio izquierdo en la frente, área de puente de la nariz y debajo de la nariz sin incluir la punta; dendritas en la córnea izquierda, queratitis y edema; pérdida de la visión funcional, presión intraocular elevada tan alta como 42 mm de Hg, irritación conjuntival y rojez y córnea anestésica. También había síntomas generales corporales de gripe. El individuo tenía un
25 historial de varicela infantil y mononucleosis.

El paciente se trató inicialmente con acetato de prednisolona oftálmica al 1% hasta 5 veces diarias, antibióticos oftálmicos, agentes humectantes oftálmicos sin receta, y lubricación con geles administrados al ojo. Las terapias farmacológicas adicionales incluyeron valciclovir oral sistémico tan alto como 2 g por día y medicaciones para reducir la presión intraocular.

30 El régimen del tratamiento no dio por resultado ninguna vuelta a la visión funcional. A pesar de la terapia, el recrudecimiento de los síntomas fue tan frecuente como 2 semanas a 1 mes durante los pasados 10 años. Aunque la presión intraocular volvió al intervalo normal, se formaron cataratas como resultado del uso a largo plazo de corticosteroides.

35 La córnea comenzó a demostrar un adelgazamiento superficial con una pérdida de células epiteliales. El contorno de la superficie de la córnea se distorsionó cada vez más con rugosidades prominentes. Hubo una incursión de capilares a lo largo de la conjuntiva hasta la córnea, tanto de forma superficial como profunda. La deposición de fosfolípidos a través de un procedimiento de lixiviado ocluyó la córnea con depósitos de color gris en aproximadamente el 50% de su superficie.

40 Un examen oftalmológico reveló edema y grandes áreas de depósitos de fosfolípidos. El adelgazamiento de la córnea había progresado a niveles de casi perforación que necesitó la preparación para cirugía de parcheo de la córnea.

45 En este punto, se administró primero progesterona tópica al 1% (aproximadamente 1 mg de progesterona) como un método para mantener la córnea sin perforación y la película lacrimal intacta. El fármaco se aplicó a la frente 4 veces al día junto con antibióticos y corticosteroides tópicos. Se detuvo el deterioro adicional de la córnea y gradualmente todos los demás medicamentos distintos de la progesterona tópica se pararon. Durante un periodo de un año de tratamiento 2 o 3 veces al día con 1 mg de progesterona en la frente y sin otros fármacos, la córnea permaneció sin perforar.

50 Después de estabilizar la córnea, se comenzó el tratamiento antiviral con gel de ganciclovir (0,15%; 0,15 mg de fármaco) aplicado 5 veces diarias a la frente junto con progesterona una vez al día (1%; 1 mg de fármaco) y una gota por la noche de antibiótico oftálmico. La presión intraocular medida al comienzo del tratamiento con ganciclovir fue 18 mm de Hg.

El paciente presentó una disminución en la tensión ocular como resultado de una mejora en la película lacrimal. Después de 1 semana de tratamiento con los dos fármacos, hubo menos inflamación y una ligera mejora en la agudeza visual en particular en campos de visión de alto contraste a cerca del objeto. Durante las dos semanas

siguientes, la inflamación se redujo más y la agudeza visual aumentó algo cuando la cabeza estaba reclinada. Durante el primer mes completo de tratamiento, el ojo afectado se sentía generalmente cómodo. Hubo una falta de inflamación, y algo de visión volvió al umbral de la funcionalidad. La presión intraocular permaneció normal en el intervalo de 16 mm de Hg.

- 5 Un examen reveló que el área particular era de hecho más clara pero no más delgada. Hubo una modesta mejora en la lectura del gráfico ocular, y el manchado de la córnea debido a los defectos se minimizó. La presión intraocular permaneció normal en ambos ojos a aproximadamente 16 mm de Hg durante este periodo. Los depósitos de fosfolípidos se redujeron más en densidad y comenzó a dar la apariencia de menos áreas de concentraciones. Podía alcanzarse la visión casi funcional colocando la cabeza hacia atrás y mirando a través de la córnea central. El área clara residual de la córnea se volvió más clara y menos inflamada. Hacia el final del segundo mes, la mejora de la córnea se aceleró. La pupila era ahora claramente visible y más luz estaba entrando al ojo. Para el tercer mes, los sectores de lípidos se redujeron claramente y se consiguió algo de visión funcional.

- 10 El paciente se examinó de forma regular por un oftalmólogo, y después de tres meses y medio de tratamiento. La presión intraocular era normal a 12 mm de Hg. El ojo afectado se consideró estable y normalizado. La reducción de la presión intraocular demostró la reducción en la inflamación. La presión intraocular ha permanecido en el mismo intervalo durante más de un año.

Ejemplo 5: Tratamiento de dislexia y función cerebral ejecutiva disminuida empeorada por lesión cerebral traumática

- 20 Un paciente hombre de 52 años había sido diagnosticado en la niñez de dislexia. Los síntomas incluían fijación binocular inestable mientras leía, la incapacidad sin compensación para encontrar el final de una línea y el comienzo de la siguiente, y percepción de doble superposición de líneas de impresión. Además era incapaz de leer en voz alta de una manera fluida.

El individuo se aplicó un gel tópico que contenía 4% en peso de progesterona (4 mg de fármaco) al área de la frente. El paciente informó que a los 60 segundos sus ojos se relajaron en alineación, el efecto se prolongó durante horas.

- 25 La aplicación se repitió dos veces durante los siguientes días y el paciente se probó a si mismo leyendo un texto. El paciente presentó una lectura y seguimiento de líneas ligeramente mejores y más fáciles. El beneficio del tratamiento se prolongó durante aproximadamente cuatro horas.

- 30 El tratamiento regular se continuó durante 10 semanas con el gel de progesterona al 4% aplicado en la frente dos veces al día. El paciente informó que al vivir con dislexia durante 52 años, nunca había experimentado tanto alivio del estrés en su sistema visual como después del tratamiento. Era capaz de seguir desde el final de una línea del texto al comienzo de la siguiente línea sin usar una regla para ayudarse. Podía leer en voz alta con menos interrupciones.

Después de 8 semanas de tratamiento, se pidió al individuo que leyera en voz alta un párrafo complejo de 8 frases desde su pantalla de ordenador. Su articulación fue segura y fluida con solo un lapso de una palabra.

- 35 El tratamiento se interrumpió después de 10 semanas para determinar la duración del beneficio. Diez días después, el individuo presentó un beneficio continuado con solo una ligera degradación.

Siete años antes del inicio del tratamiento tópico con progesterona, el paciente había sufrido una lesión cerebral traumática (LCT) en un accidente de coche. Presentó empeoramiento de sus problemas de visión como resultado del accidente.

- 40 Después del tratamiento, además de la capacidad de lectura mejorada tratada anteriormente, experimentó una función ejecutiva mejorada que se daña normalmente por la LCT. Presentó un nivel mucho menor de estrés. Después del choque experimentó un trastorno de estrés post-traumático desencadenado por los sonidos altos. El paciente no podía ni siquiera escuchar música porque induciría la náusea. Dos meses después del inicio del tratamiento de progesterona, recuperó una buena parte de adaptabilidad social, mejoró su capacidad para organizar pensamientos, eliminó su pensamiento desarticulado, y ganó la capacidad de escribir de forma coherente. También presentó la capacidad de realizar matemáticas sencillas en su cabeza, habiendo sido incapaz de realizar esa tarea durante los más de 7 años antes del tratamiento.

- 50 Una mujer de 51 años que había sido diagnosticada de graves problemas de lectura en tercer grado fue reconocida más tarde como que tenía dislexia. Sus problemas de lectura empeoraron por un accidente de coche en 1980 a los 18 años de edad, después de seis meses en coma. En general la lectura era una tarea rutinaria. Sin embargo hizo un esfuerzo concertado para aprender a leer, comenzando con libros infantiles, y ahora es capaz de leer impresiones medianas. Los problemas de lectura estaban ejemplificados por la necesidad de poner una regla debajo de cada línea para que pudiera seguir la línea y encontrar la siguiente línea, y que veía las letras al revés. No es capaz de leer impresiones pequeñas en absoluto. Aproximadamente hace 4 años su visión se volvió peor. Se la recetaron gafas que usa durante los periodos cuando la visión es peor de lo normal, sea de cerca, a distancia intermedia o larga.
- 55

5 Se aplicó una composición tópica de progesterona al 1% a su frente. Aproximadamente 5 minutos después, ella pudo “sentir un aclaramiento en su cabeza”. Fue capaz de leer sin usar una regla o gafas. Su visión a distancia también mejoró. Cuando conducía esa noche, no tuvo más molestias por el brillo de las luces de los coches que venían en dirección contraria. El efecto duró desde el tiempo de la aplicación, alrededor de las 7:30 pm hasta la hora de dormir alrededor de las 11 pm. La nueva aplicación a la mañana siguiente restauró las mejoras de visión.

Ejemplo 6: Tratamiento de los síntomas asociados con la enfermedad de Alzheimer

Una mujer de 84 años diagnosticada con enfermedad de Alzheimer en etapas tardías hace cinco años sufre de episodios de extrema agitación, comportamiento agresivo e inquietud nocturna y desorientación que es difícil para su cuidador de gestionar. Aproximadamente 2 mg de dronabinol se distribuyeron cranealmente a su frente.

10 Una mejora en sus síntomas fue observable a las dos horas de la aplicación de dronabinol, incluyendo trastornos nocturnos menos frecuentes. La dosis diaria continuada proporcionó una mejora significativamente evidente adicional en sus síntomas.

Ejemplo 7: Tratamiento de incomodidad ocular asociada con el ojo seco y las lentes de contacto

15 Veintisiete pacientes diagnosticados con incomodidad ocular resultante del ojo seco se trataron con progesterona tópica (0,5%-1% en peso, correspondiente a aproximadamente 1-4 mg de progesterona por aplicación) aplicada a la frente o bien una o dos veces al día.

La mejora se vio en todos los casos. La mayoría de los pacientes fueron capaces de interrumpir la terapia anterior que incluía gotas oculares y lágrimas artificiales. Un resumen de los resultados clínicos se muestra a continuación en la Tabla 2.

20 Tabla 2. Tratamiento del ojo seco con progesterona tópica aplicada de forma craneal

Sujeto	Género	Puntuación de McMonnies*	Formulación de progesterona usada	Resultados
1	F	27	0,5-1% en la frente, una vez al día	Diagnosticado con el síndrome de Sjogren. Humedad y lagrimeo de los ojos minutos después de la aplicación. Paró todas las gotas oculares auxiliares. Después del uso prolongado, no se necesita más.
2	F	17	1% de progesterona BID	Los ojos lagrimean minutos después de la aplicación por encima de las cejas.
3	F	12	1% de progesterona BID	Los ojos lagrimean minutos después de la aplicación por encima de las cejas. Podría parar el uso de gotas oculares.
4	F	9	1% de progesterona	Sin efecto inmediato evidente aunque sintió humedad después de 10 minutos; después de semanas de uso, sin rojez o problemas de agudeza después del uso prolongado del ordenador como se encontró anteriormente.
5	M	Sin determinar	1% de progesterona	Un hombre de 74 años tuvo un problema durante 3 décadas de hiper-lagrimeo que incluía secreción de moco, fotosensibilidad y picor. No podía conducir de noche debido al deslumbramiento. Después de 3 meses de uso del producto dos veces al día, todos los problemas se eliminaron incluyendo el picor. Podía conducir de noche de nuevo.
6	F	14	1% de progesterona	Antes: ojos inyectados en sangre y agudeza reducida al final del día, secreción por la mañana. Empezó usando producto antes de irse a dormir – evitaba la secreción por la mañana y la agudeza y rojez al final del día.
7	F	28	1% de progesterona BID	Antes ojos secos con secreción de moco. Primer día después del uso, secreción disminuida y más tarde parada. Continuó el uso del producto durante 2 meses hasta acabarse el producto – volvió la secreción amarilla cuando cesó el uso.

ES 2 649 730 T3

Sujeto	Género	Puntuación de McMonnies*	Formulación de progesterona usada	Resultados
8	F	12	1% de progesterona	Producción aumentada de lágrima, agudeza, secreción de moco y rojez evitados.
9	F	14	1% de progesterona ON	Sufre de ojo seco grave por la noche que la despierta sin intervención. Ha estado usando pomada de vaselina. Ha estado aplicando en la frente por encima de las cejas. Igualmente efectiva. Usos nocturnos normalmente solo una vez al día.
10	F	18	1% de progesterona BID	La paciente tenía graves problemas oculares que afectaban a su visión. Diagnosticada recientemente con distrofia de Fuch, un trastorno genético, y aproximadamente una semana antes tuvo un trasplante parcial de córnea. Los ojos después de la cirugía estaban incómodos. Presentó alivio con la terapia de progesterona cuando se usó 2-3 veces al día.
11	F	22	1% de progesterona BID	La paciente tenía ojos secos graves. Antes del régimen: durante al menos 2 años, Restasis™ por la mañana y por la tarde. Pomada ocular a la hora de dormir. Gotas oculares "oleosas" entre 4-5 am cada mañana. La paciente aplicó 1% de progesterona. Durante las 2 primeras semanas presentó resultados marginales, pero en la semana 3 sintió que el 1% de progesterona sustituía adecuadamente todos los tratamientos anteriores.
12	F	17	1% de progesterona	Presentó una "disminución marcada" en la sensación "arenosa".
13	M	11	1% de progesterona	Informó que el producto funciona, evita el exudado "gomoso" y la fatiga ocular.
14	F	Sin determinar	1% de progesterona	Azafata aérea lo usa dos veces al día en vuelos de más de 6-7 horas para su comodidad y para evitar los ojos rojos.
15	F	21	1% de progesterona	Producción de lágrima en segundos. La rojez desapareció.
16	F	22	1% de progesterona BID	El hiper-lagrimo extremo comenzó aliviándose después de la primera dosis, y hubo menos irritación y sequedad a la mañana siguiente. El hiper-lagrimo paró completamente al tercer día. El uso de comprimido de antihistamina provocó una inversión temporal ligera 3 semanas más tarde.
17	F	Sin determinar	1% de progesterona TID	Paró el uso de gotas lubricantes. La rojez, picor y párpados escamosos desaparecieron. Anteriormente múltiples cirugías oculares, una para eliminar un depósito de calcio. También estuvo tomando medicinas para el glaucoma.
18	F	Sin determinar	1% de progesterona	Comenzó usándolo 2-3 veces/día. Los párpados no estuvieron más tiempo pegajosos después de 2 días de uso. La boca seca crónica se fue después de unos pocos minutos. TUBT aumentó de 2 a 8. Mejora a largo plazo, solo ocasionalmente "párpados pegajosos".
19	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Los ojos se sentían "menos secos por la mañana". Sensación arenosa y ardor ocular anterior. Pasó Lasik; enfermedad tiroidea simultánea y comprimidos de antihistamina.

Sujeto	Género	Puntuación de McMonnies*	Formulación de progesterona usada	Resultados
20	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Producción inmediata de lágrimas, y ojos no tan secos por la mañana. Anteriormente sequedad, sensación arenosa, irritación ocular al despertar, lágrima artificial habitual, HRT, enfermedad tiroidea.
21	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Más comodidad, menos rojez. Anteriormente sequedad crónica, ardor, irritación con solo una ligera mejora con lágrimas artificiales.
22	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Más cómodo, menos fotosensible, y menos rojez en dos horas.
23	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Comodidad ocular y humedad ocular mejoradas en media hora. Menos quistes meibomianos a lo largo del borde del párpado.
24	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Agudeza visual aumentada en veinte minutos, menos deslumbramiento, halos, y fotosensibilidad. Antes deslumbramiento y visión disminuida por la noche, problemas de conducción. Los taponos lagrimales aliviaron los síntomas.
25	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Más cómodo y producción aumentada de lágrima, menos rojez. Quejas previas de "sensación arenosa".
26	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Más cómodo y humedad en media hora.
27	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Calidad mejorada de las lágrimas, humedad y comodidad.

*Una puntuación de más de 20 es indicativo de ojo seco, mientras que una puntuación total de entre 10 y 20 sugiere que está al límite de la enfermedad de ojo seco.

5 Diez individuos que presentan incomodidad ocular resultante de usar lentes de contacto se trataron con progesterona tópica (0,25%-1% en peso, que corresponde a aproximadamente 1-4 mg de progesterona por aplicación) aplicada a la frente o bien una o dos veces al día. Todos los individuos presentaron eliminación de incomodidad, irritación, rojez, sensación arenosa y ardor. Adicionalmente, los individuos fueron capaces de ponerse sus lentes de contacto durante un periodo más largo de tiempo en comparación a antes del tratamiento. Los individuos también informaron que fue más fácil ponerse y quitarse sus lentes. También se informó de una mejora en la agudeza visual. Un resumen de resultados clínicos se muestra a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento de la incomodidad por lentes de contacto con progesterona tópica aplicada de forma craneal.

Sujeto	Género	*Puntuación de McMonnies	Formulación de progesterona usada	Resultados
1	F	13	1% de progesterona	Los ojos lagrimean minutos después de la aplicación o bien sobre los ojos o por encima de las cejas. Ayudó con la rojez. Aire acondicionado muy irritante. Informó que el 1% de progesterona fue efectivo. Informó que el producto ayudó con las alergias estacionales y a los gatos.
2	F	14	1% de progesterona	Antes: ojos inyectados en sangre y agudeza reducida al final del día, secreción por la mañana. Comenzó usando el producto antes de ir a dormir – evitó la secreción por la mañana y la agudeza y la rojez al final del día. Las lentes de contacto usadas durante 1 semana parecían como nuevas.
3	F	24	1% de progesterona BID	El producto eliminó la incomodidad, la irritación y el ardor debido al uso de lentes de contacto.

Sujeto	Género	*Puntuación de McMonnies	Formulación de progesterona usada	Resultados
4	F	Sin determinar	1% de progesterona	El producto funcionó bien para los ojos. Prolonga el tiempo de uso y la comodidad de las lentes de contacto. Experimenta degeneración macular húmeda, recibiendo tratamiento de Lucentis.
5	F	Sin determinar	1% de progesterona BID	Diagnosticado en abril de 2011. Visión borrosa, pegajosidad, irritación con lentes de contacto >6 horas. Dificultad para quitarse las lentes blandas al final del día. Refrescarse 4 veces al día proporcionó alivio solo en pegajosidad. Humedad en los ojos en minutos después de iniciar el tratamiento. En días mejoró la irritación y la visión borrosa. Cuando paró el uso, los síntomas reaparecieron. Continuó con 0,25% cada noche como al principio de diciembre de 2013. Capaz de ponerse lentes blandas durante hasta 12 horas/día sin irritación, con facilidad para ponerlas y quitarlas.
6	M	Sin determinar	0,5% de progesterona	La rojez por uso de lentes de contacto se resolvió inmediatamente después de la aplicación.
7	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Aumento de la humedad y producción de lágrima en media hora. Mejoras en la comodidad ocular, fotosensibilidad, rojez y sensación arenosa. No más dificultad para abrir los ojos por la mañana. Puede dejarse las lentes de contacto todo el día hasta la hora de dormir, mucho más que antes.
8	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Aplicado solo sobre el ojo izquierdo, pero ambos ojos mejoraron en 3-4 minutos. La agudeza visual mejoró. Menos secreción por la mañana. Las lentes "parecen como nuevas".
9	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Tenía problemas para tolerar las lentes de contacto. Los ojos estuvieron húmedos a los 20 minutos de la aplicación, y más comodidad en 40 minutos. Puede ponerse lentes de contacto más tiempo.
10	F	Sin determinar	0,75% o 1% de progesterona BID	Tolerancia aumentada a las lentes de contacto y comodidad ocular general.

*Una puntuación de más de 20 es indicativo de ojo seco, mientras que una puntuación total de entre 10 y 20 sugiere que está al límite de la enfermedad del ojo seco.

Ejemplo 8: Tratamiento de blefarospasmo

Una mujer de 58 años tenía una velocidad de parpadeo que promediaba las 73 veces por minuto. Tras el nuevo examen oftalmológico después de catorce días de gel de progesterona al 1% aplicado tópicamente en la frente, la velocidad de parpadeo había disminuido a 18 veces por minuto.

5 Ejemplo 9: Tratamiento de irritación ocular inducida por fármacos

10 Un hombre de 68 años y una mujer de 68 años indujeron la irritación ocular aplicando tres gotas de emulsión de ciclosporina al 0,05% en la frente. En cinco minutos los ojos estuvieron irritados y con escozor, y los párpados se volvieron pesados. No hubo producción de humedad. La incomodidad se intensificó con el tiempo. Diez minutos más tarde, se limpió el fármaco residual de la frente, y se aplicó progesterona al 1%. En dos minutos, la irritación y el escozor comenzaron a disiparse.

Ejemplo 10: Estimulación del crecimiento de las pestañas y las cejas

15 Una mujer post-menopáusica de 67 años había perdido todas sus pestañas después de quimioterapia y no se dio el nuevo crecimiento espontáneo en los nueve años desde que acabó el tratamiento. La aplicación craneal de gel de progesterona al 1% (1 mg) se inició una vez al día. Después de dos semanas, sus pestañas superiores e inferiores empezaron a crecer y fueron evidentes. Sus pestañas se cayeron después de detener la administración de

progesterona. Tras la nueva aplicación de al menos 1% de progesterona al día, se continuó el crecimiento de pestañas. La aparición y desaparición de las pestañas fue uniforme a través de sus párpados superiores e inferiores.

Una mujer de 45 años presentó crecimiento de las cejas después de aplicar progesterona al 0,75% a 1% en la frente durante varios días.

- 5 Una mujer de 62 años presentó crecimiento de pestañas y cejas después de aplicar progesterona al 1% en la frente durante 3 semanas.

10 Se aplicó progesterona al 1% (1 mg) al día a un hombre de 67 años en su frente y experimentó un crecimiento significativo de las pestañas superiores e inferiores como una unidad. Después de un año de aplicación intermitente de gel de progesterona una vez o dos a la semana, los tallos de sus pestañas eran más espesas y se rizaban de forma natural hacia arriba y debajo de los ojos. Desde que empezó la terapia de progesterona, ha tenido pérdida de pestañas mínima en cualquiera de sus párpados. El límite externo para el crecimiento de cualquier pestaña particular no se ha alcanzado y las pestañas continúan alargándose como una unidad. Las pestañas se rellenaron en filas en los márgenes del párpado donde no era evidente ninguna y la densidad ha aumentado de forma evidente. La aplicación de progesterona también dio por resultado el crecimiento de la ceja.

- 15 Un hombre de 74 años había perdido sus cejas como resultado de tiroiditis de Hashimoto. La aplicación de gel de progesterona al 1% diario dio por resultado el crecimiento de cejas en las dos primeras semanas de uso.

Ejemplo 11: Tratamiento del ojo seco en animales domésticos

20 Se presentó un puggle con secreción de moco por los ojos. La aplicación de progesterona a la frente del perro dio por resultado la mejora de los síntomas en 24 horas. Después de usar el tratamiento en la frente tópica diario durante 4 días, el problema no se repitió. El dueño informó que el perro tiene este problema en primavera y otoño, lo que indica que es rinitis estacional alérgica. El uso presentado tuvo lugar en el otoño.

Un bulldog diagnosticado con síndrome de Sjogren tenía secreción de moco por los ojos. El perro estaba siendo tratado con tacrolimo directamente en el ojo sin parar completamente la secreción. La aplicación tópica de progesterona fue efectiva en 24 horas, dando por resultado el cese de la secreción de moco.

Ejemplo 12: Tratamiento de incomodidad ocular y promoción de la salud ocular

Un hombre de 68 años y un hombre entre 25 y 45 años se aplicaron una disolución que contenía vitamina A, 1 mg de zeaxantina y 5 mg de luteína en la frente. La comodidad ocular como se ejemplifica por la lubricación, menos fricción del párpado, y menos pestañeo se experimentó en quince minutos.

Ejemplo 13: Tratamiento de incomodidad ocular y rojez en pacientes post-quirúrgicos y pacientes con medicación para glaucoma.

30 Una mujer de >80 años tenía cuatro cirugías oculares y estaba siendo tratada con dos gotas oculares para el glaucoma (combinación de dozolamida-timolol y travaprost) junto con un gel ocular lubricante dos veces al día. En un mes de aplicación en la frente de progesterona al 1% tres veces al día, el sujeto fue capaz de dejar de usar las gotas lubricantes. La rojez también desapareció.

35 Una mujer de >70 años tenía múltiples cirugías y estaba diagnosticada de distrofia de la córnea de Fuch y glaucoma de ángulo estrecho. Antes de la última cirugía, cuando estaba casi legamente ciega, comenzó a aplicarse en la frente progesterona al 1% 2-3 veces al día, después redujo la frecuencia de aplicación a una vez al día. El producto ayudó a reducir la irritación, la pegajosidad del párpado y la rojez, parte de la que estaba asociada con la cirugía, gotas para el glaucoma y gotas de esteroides.

Ejemplo 14: Tratamiento de anorexia inducida por fármacos

Un hombre de 67 años que había tomado 20 mg de HCl de duloxetina (CYMBALTA™) de forma oral durante cortos periodos de 7 a 10 días un o dos veces al año en el curso de los últimos 10 años, experimentaba anorexia inducida por fármacos durante la terapia con fármacos. Este proceso era bastante pronunciado después de la segunda dosis diaria, con pérdida completa de apetito para la tercera dosis. Esta reacción ocurría en todos los periodos.

45 El sujeto se aplicó tópicamente 2 mg de dronabinol en su frente de forma diaria junto con el CYMBALTA™ oral. El dronabinol tópico evitaba que el CYMBALTA™ indujera pérdida de apetito durante un periodo de 2 semanas de tratamiento.

Ejemplo 15: Tratamiento rápido anti-ansiedad

50 Un hombre de 67 años se aplicó 1 mg de midazolam en su frente en tres ocasiones separadas. Cada aplicación produjo, en 5 minutos, una respuesta muy rápida que se convirtió en un estado de sedación suave y anti-ansiedad. Estos efectos duraron de 4 a 6 horas después de la aplicación del fármaco.

Ejemplo 16: Tratamiento del dolor

Una mujer de 67 años sufrió una fractura de muñeca del radio distal izquierdo y estiloides ulnar, con el posterior dolor intenso. La aplicación de aproximadamente 4 mg de progesterona de forma tópica en la frente dio por resultado una disminución significativa del dolor a los 15 minutos de la aplicación.

- 5 Una mujer de 51 años estaba diagnosticada desde hace 10 años de artritis en su muñeca derecha, con dolor, debilidad, y movimiento limitado en la mano y la muñeca. Su capacidad para cortar el pelo o abrir botellas, que necesita rotación, estaba reducida en gran medida. El proceso había empeorado desde que fue diagnosticada por primera vez. El individuo se estaba tratando con inyecciones regulares de esteroides. Cinco días después de aplicar progesterona al 1% en su frente, experimentó un dolor de muñeca significativamente menor y movilidad y fuerza aumentadas. Es capaz de abrir mediante giro recipientes fuertemente cerrados. Además, los sonidos y sensaciones de chasquido óseo ya no están presentes.
- 10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de progesterona tópica para usar en el tratamiento de una enfermedad o proceso oftálmico, en donde la composición se va a administrar a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo, en donde la enfermedad o proceso oftálmico se selecciona del grupo que consiste en incomodidad por lentes de contacto, incomodidad ocular que resulta de causas iatrogénicas, problemas de visión asociados con dislexia, pestañas acortadas y escasas y dolor ocular.
2. La composición tópica para usar según la reivindicación 1, en el tratamiento de incomodidad ocular que resulta de causas iatrogénicas, siendo las causas iatrogénicas anti-histaminas, medicación para el glaucoma, inmunosupresores, cirugía ocular con láser, operaciones de cataratas o trasplantes de córnea.
- 10 3. La composición tópica para usar según la reivindicación 1, en el tratamiento de pestañas y cejas acortadas y escasas que resultan por la madarosis.
4. Una composición de progesterona tópica para usar en el tratamiento de dislexia, en donde la composición se va a administrar a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo.
- 15 5. Una composición de progesterona tópica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición se va a aplicar a una dosis de 0,01 mg a 100 mg.
6. La composición de progesterona tópica para usar según la reivindicación 5, en donde la composición comprende 0,1% a 20% en peso de progesterona a aplicar de forma craneal a una dosis de 0,1 a 20 mg de progesterona.
- 20 7. Una composición cannabinoide tópica para usar en la reducción de síntomas conductuales y psicológicos asociados con demencia, en donde la composición se administra a un área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo.
8. La composición cannabinoide tópica para usar según la reivindicación 7, en donde se va a administrar una dosis de cannabinoide de 0,01 mg a 100 mg.
9. La composición cannabinoide tópica para usar según la reivindicación 8, en donde se va a administrar una dosis de cannabinoide de 0,1 mg a 20 mg.
- 25 10. La composición cannabinoide tópica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el cannabinoide es dronabinol.
11. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el área de la cara que no incluye la parte palpebral del ojo es la frente, la región de la sien, la mejilla superior o el puente de la nariz.