

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 259**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

A01N 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2007 E 13176927 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2653160**

54 Título: **Formulaciones tópicas de ivermectina y procedimientos de eliminación y profilaxis de piojos del cuerpo**

30 Prioridad:

12.10.2006 US 851352 P

28.09.2007 US 976259 P

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

06.02.2018

73 Titular/es:

TOPAZ PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)

1209 Orange Street

Wilmington, Delaware 19801, US

72 Inventor/es:

SPRING, NICHOLAS y

GWOZDZ, GARRY T.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 259 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

Formulaciones tópicas de ivermectina y procedimientos de eliminación y profilaxis de piojos del cuerpo

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad conforme a 35 U.S.C. §119 (e) de la solicitud de patente de EE.UU. 60/851.352 presentada el 12 de octubre de 2006 y la solicitud de patente de EE.UU. 60/976.259 presentada el 28 de septiembre de 2007.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas que contienen ivermectina adecuadas para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de la infestación de piojos púbicos y/o piojos del cuerpo. Las formulaciones tópicas de la presente invención son efectivas contra las cepas de piojos de la cabeza, tanto susceptibles como resistentes al tratamiento. Para este fin, la presente divulgación también se refiere a procedimientos de tratamiento de una infestación de piojos de la cabeza que comprende administrar una o múltiples dosis de las formulaciones tópicas desveladas a un paciente humano, en los que la infestación tratada representa una cepa de piojos de la cabeza susceptible y/o resistente al tratamiento.

Antecedentes de la invención

15 Los piojos de la cabeza, *Pediculus humanus capitis*, son insectos parásitos que viven y se alimentan principalmente en el cuero cabelludo y en los pelos del cuello de los huéspedes humanos. Un cuero cabelludo infestado típico de un paciente con piojos de la cabeza alberga aproximadamente 20 piojos hembra, que son capas prolíficas de huevos a lo largo de su ciclo de vida de 30 días. Estos huevos se cementan al tallo del cabello y se denominan comúnmente
20 liendres. Los piojos de la cabeza tienen un aspecto similar a las hormigas sin alas. Como todos los insectos, el parásito tiene un cuerpo que está construido de un duro exoesqueleto de quitina. La caja de huevos que rodea las liendres es de construcción similar y está pegada al tallo del cabello mediante un cemento que es similar en características a la queratina del cabello en sí. Las infecciones, la irritación y las lesiones en el cuero cabelludo son efectos secundarios comunes de la infestación de piojos de la cabeza. La infestación de piojos de la cabeza es un
25 problema frecuente en los Estados Unidos y se propaga fácilmente por el contacto directo de cabeza con cabeza con el cabello de una persona infectada y el uso común de peines y prendas de vestir. Hay entre 6 y 12 millones de infestaciones anuales de piojos de la cabeza en los Estados Unidos. Los niños de la escuela primaria son los más afectados por las infestaciones de piojos de la cabeza, y un resultado es la acumulación de ausencias de la escuela, donde se cree que los brotes de piojos representan de 12 a 24 millones de días perdidos al año. La mayoría de las escuelas públicas han instituido una política de no piojos o sin piojos y sin liendres, que fuerza el ausentismo de los
30 niños y que tal vez fuerza a los padres que trabajan a quedarse en casa para cuidarlos. Para una revisión, véase Burkhart y Burkhart (2006, Expert Opin. Drug Saf. 5(1):169-179).

35 El tratamiento de eliminación de los piojos de la cabeza tradicionalmente incluía remedios caseros tales como untar mayonesa, aceite de oliva, una pomada capilar o algún material muy viscoso sobre un cuero cabelludo infestado junto con un riguroso peinado del cabello y la eliminación meticulosa de piojos adultos, ninfas y liendres. Aunque estos remedios caseros no matan a los piojos de la cabeza, la idea predominante es que la viscosidad del material dificulta que los piojos de la cabeza merodeen por el cuero cabelludo, facilitando su extracción. Dichos remedios caseros generalmente son ineficaces a la hora de controlar los piojos de la cabeza debido a la capacidad de los piojos de revivir rápidamente una vez que se eliminan estos materiales.

40 Los tratamientos más efectivos de eliminación de los piojos de la cabeza implican masajear el cuero cabelludo infestado con cremas tópicas de venta libre (OTC) que contienen insecticidas activos. Debido a su potencial toxicidad para el huésped humano, el uso de estas fórmulas tópicas está regulado por la FDA. Los insecticidas de venta libre típicamente tienen piretrinas o permetrina como principios activos.

45 Las piretrinas son cualquiera de los seis insecticidas de origen natural que se extraen de la flor del crisantemo. Junto con su derivado sintético, la permetrina, estas moléculas actúan sobre los piojos de la cabeza sensibles aumentando los niveles de sodio en el sistema nervioso de los piojos. El aumento de los niveles de sodio causa la despolarización de la membrana en el sistema nervioso de los piojos de la cabeza, lo que con el tiempo conduce a la parálisis espástica y a la muerte de los piojos de la cabeza.

50 Cuando se introdujeron por primera vez, tanto la piretrina como la permetrina fueron altamente efectivas en la eliminación de los piojos susceptibles. A finales de la década de 1980, diversas formulaciones de ambos principios activos tenían una alta eficacia de eliminación de los piojos de la cabeza adultos y sus liendres. Sin embargo, informes recientes indican que las cepas de piojos de la cabeza resistentes al tratamiento han evolucionado para Nix®, que tiene un 1 % de permetrina como principio activo, y diversos productos Rid®, que tienen
55 aproximadamente un 0,33 % de piretrina como principios activos. No sorprende que se hayan identificado cepas de piojos de la cabeza resistentes al tratamiento tanto en los Estados Unidos como en Europa debido a la vía de muerte similar para ambos insecticidas.

Los productos recetados también están actualmente disponibles y contienen lindano o malatión como principio activo. Estos insecticidas se dirigen específicamente al sistema nervioso de los piojos de la cabeza. El hidrocarburo clorado, lindano, está formulado como un champú tópico y se receta para tratar las infestaciones de piojos de la cabeza. El lindano elimina los piojos de la cabeza al ralentizar eficazmente el sistema nervioso central del insecto causando parálisis y muerte eventual.

Los informes de la efectividad continuada del lindano para eliminar los piojos de la cabeza son incoherentes en el mejor de los casos. Los informes sobre la eficacia del lindano para tratar los piojos de la cabeza se han catalogado del 17 % en los EE.UU a un 61 % y 93 % en otras partes del mundo. Sin embargo, tratar los piojos de la cabeza con lindano plantea problemas para el huésped humano. Los efectos secundarios incluyen toxicidad para el sistema nervioso central, convulsiones, espasmos, y puede ser un carcinógeno. También se ha presentado que el lindano tiene un tiempo de destrucción lento y tiene capacidades ovicidas deficientes.

El malatión también está disponible como un insecticida de prescripción para tratar infestaciones de piojos de la cabeza (p. ej., OVIDE® una loción a base de alcohol que contiene 0,5 % de malatión, terpineol, dipenteno y aceite de aguja de pino en alcohol isopropílico 78 %). Es un organofosforado que causa parálisis espástica y muerte en los piojos de la cabeza.

Como se ha indicado anteriormente, recientemente ha habido un aumento de las cepas de piojos de la cabeza que muestran resistencia a los tratamientos OTC y recetados disponibles para la infestación de piojos de la cabeza. Estos parásitos se han adaptado a los tratamientos químicos con piretrinas, permetrinas, lindano y malatión. En los Estados Unidos, se han encontrado piojos resistentes a la permetrina en Massachusetts, Idaho, Texas, California y Florida. La resistencia simple y doble a la piretrinas/permetrinas y al malatión se ha presentado ampliamente en Gran Bretaña (véase Downs y col., 1999, Br. J. Dermatology 141:508-511).

Se han identificado cepas de piojos de la cabeza en todo el mundo que son resistentes a todos los tratamientos tópicos actualmente disponibles. El posible daño neuronal al huésped humano evita elevar los niveles de insecticida por encima del umbral actual en un intento de combatir estos nuevos piojos de la cabeza resistentes al tratamiento. Una posible forma de abordar este incremento alarmante de los piojos de la cabeza resistentes al tratamiento sería desarrollar e introducir una formulación tópica de pediculicida que es (i) segura; (ii) eficaz contra la infestación de piojos de la cabeza tanto de cepas susceptibles como resistentes al tratamiento; (iii) es conveniente para el uso del paciente y, (iv) no se ha comercializado previamente para dicha indicación. Dicha estrategia se desvela en el presente documento utilizando agentes antihelmínticos procedentes de la ivermectina.

La ivermectina es un producto de fermentación natural procedente de la bacteria de suelo *Streptomyces avermitilis*. La ivermectina se produce naturalmente como abamectina, una mezcla de isómeros de la avermectina que contiene > 80 % de avermectina B_{1a} y < 20 % de avermectina B_{1b}, véase la Figura IA e IB, respectivamente. Otras formas semisintéticas de la avermectina y las formas mutadas de *Streptomyces avermitilis* que contienen avermectina, por ejemplo doramectina, ivermectina, selamectina y eprinomectina también han encontrado usos medicinales.

La ivermectina es la forma dihidro sintética de la avermectina y es un insecticida eficaz. Se ha demostrado que estos compuestos se unen selectivamente con alta afinidad a los canales de iones cloruro regulados por glutamato (canales GluCl) así como a los receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA), bloqueando así la transmisión química a través de las sinapsis nerviosas que utilizan glutamato y GABA, respectivamente. Este bloqueo, que se produce en las células nerviosas y musculares de los invertebrados, conduce a un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloruro con hiperpolarización de la célula nerviosa o muscular, lo que da como resultado la parálisis y la muerte del parásito.

La selectividad de la ivermectina es atribuible a que algunos mamíferos no tienen canales de cloruro regulados por glutamato y que el compuesto tiene una baja afinidad por los canales de cloruro regulados por ligando de mamífero. Además, la ivermectina no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica en los seres humanos. Por lo tanto, la ivermectina tiene un historial documentado de uso altamente seguro y eficaz en humanos y animales. Por ejemplo, más de 400 millones de dosis de ivermectina formulada oralmente se han usado para controlar la ceguera de los ríos desde 1986.

La ivermectina está disponible en el mercado como STROMEKTOL® para la erradicación de *Strongyloides stercoralis*, que causa strongiloidiasis, y *Onchocerca volvulus*, que causa oncocercosis. La ivermectina también está disponible como MECTIZAN® para la erradicación de *Onchocerca volvulus* y *Wuchereria bancrofti*. La ivermectina generalmente está disponible como una mezcla que contiene al menos 90 % de 5-O-demetil-22, 23-dihidroavermectina A_{1a} y menos de 10 % de 5-O-demetil-25-de (1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)avermectina A_{1a}, generalmente denominada 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y B_{1b}, o H₂B₁₃ y H₂ B_{1b}, respectivamente, véase la Fig 2A y la Fig 2B respectivamente.

Glaziou y col., (1994, Trop. Med. Parasitol. 45: 253-254) desvelan el tratamiento de seres humanos con una única dosis oral de 200 ug/kg (n = 26). La ivermectina oral fue efectiva a esta concentración contra los piojos de la cabeza. Se sugirió una segunda dosis para la profilaxis, pero no como parte del régimen terapéutico inicial.

Youssef y col., (1995, Arner. J. Trop. Med. Hyg. 53(6): 652-653) describen un procedimiento de aplicación tópica de

ivermectina para tratar los piojos de la cabeza.

Dunne y col., (1991, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 85: 550-551) desvelan los resultados de un estudio en el que se administró ivermectina como una única dosis oral de 100-200 ug/kg para tratar la infestación de piojos de la cabeza. Los resultados positivos, pero no absolutos, se presentaron para este régimen de dosificación oral.

5 La patente de EE.UU. n.º 4.199.569, expedida el 23 de abril de 1980, desvela ivermectina, que como se señaló anteriormente es un agente antihelmíntico semisintético, procedente de las avermectinas, una clase de agentes antiparasitarios de amplio espectro altamente activos aislados de los productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*.

10 La patente de EE.UU. n.º 6.103.248, expedida a Burkhart y Burkhar, desvela una formulación tópica de tratamiento de los piojos de la cabeza que incluye un agente destructor y un portador lipófilo que tiene una viscosidad dentro de un intervalo de entre aproximadamente 10.000 centipoise a aproximadamente 85.000 centipoise a 21 °C.

La patente de EE.UU n.º 6.524.602, también expedida a Burkhart y Burkhar, desvela una formulación tópica que incluye un parasiticida y un polímero de N, O-carboximetil-quitosano, y un vehículo para el parasiticida y el polímero.

15 La patente de EE.UU. n.º 7.064.108, expedida a Guzzo, y col., desvela una composición de gel tópica a base de ivermectina que comprende un alcohol farmacéuticamente aceptable (30-40 %; p. ej., propilenglicol), un glicol farmacéuticamente aceptable (30-40 %; p. ej., alcohol etílico) y un portador farmacéuticamente aceptable. La ivermectina se contempla en una base p/v de 0,005 a 1 %. Los aditivos adicionales pueden incluir d-limoneno, un tensioactivo no iónico y un agente viscosificante farmacéuticamente aceptable (p. ej., hidroxipropilcelulosa).

20 La patente de EE.UU. n.º 5.952.372, expedida a William McDaniel, desvela procedimientos de tratamiento de la rosácea en seres humanos que implican ivermectina administrada por vía oral o aplicada tópicamente. El aspecto tópico de la invención sugiere una formulación tópica con aproximadamente 2 % de ivermectina.

25 Las patentes de EE.UU n.º 6.399.652; 6.399.651 y 6.319.945, expedidas a L. Dean Parks, desvelan procedimientos de tratamiento de los trastornos de la piel mediante la aplicación de formulaciones tópicas que contienen ivermectina para tratar el acné vulgar (la patente '652), una diversidad de dermatosis (p. ej., dermatitis acantolítica transitoria, acné miliaris necrótica, acné varioliforme, dermatitis perioral y erupciones acneiformes; la patente '651) y la dermatitis seborreica (la patente '945).

La patente de EE.UU n.º 6.262.031, expedida a Larouche y col., desvela una formulación oral de ivermectina para tratar una infestación de piojos de la cabeza.

30 El documento WO 00/42990 desvela el uso de un liposoma que contiene ivermectina para el tratamiento de piojos púbicos y del cuerpo. Es evidente que los productos OTC o recetados actualmente disponibles al público para el tratamiento o prevención de los piojos de la cabeza tienen cada uno sus propios inconvenientes significativos. Los productos de venta libre tales como la piretrina y la permetrina están actualmente comprometidos debido a las nuevas cepas de piojos de la cabeza resistentes al tratamiento. Por otro lado, los productos recetados tales como el lindano y el malatión conllevan riesgos de salud reconocidos y también están perdiendo efectividad debido a la
35 aparición de piojos resistentes al tratamiento. Para este fin, sigue existiendo la necesidad de un producto amigable para el paciente que sea seguro y eficaz en el tratamiento de los piojos de la cabeza susceptibles y/o resistentes al tratamiento. La presente invención aborda y satisface estas necesidades desvelando una formulación tópica a base de ivermectina y ejemplificando una formulación tópica a base de ivermectina, y los procedimientos de uso asociados, que seguro, atraerán al paciente para facilitar su uso y se muestra que son efectivos contra múltiples
40 cepas de piojos de la cabeza susceptibles y resistentes al tratamiento.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una formulación tópica para su uso en la profilaxis o eliminación de los piojos de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*) en un huésped humano, en la que la formulación comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ivermectina, solubilizantes, agentes de suspensión, conservantes, tensioactivos no
45 iónicos, humectantes y agua en la que el aceite de oliva está presente en dicha formulación tópica a un nivel del 20 % al 30 % en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación. La presente invención también se refiere a una formulación tópica para su uso en la profilaxis o eliminación de los piojos de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*) en un huésped humano, en la que la formulación comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ivermectina, solubilizantes, agentes de
50 suspensión que comprenden aceite de oliva y manteca de karité, conservantes, tensioactivos no iónicos, humectantes y agua,

en la que la formulación tiene la consistencia de aclarado o loción en crema, el aceite de oliva está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 20 % a 30 % en peso de la formulación,

55 y la manteca de karité está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 1 % a 5 % en peso de la formulación.

En realizaciones adicionales de la presente invención, la formulación tópica que contiene ivermectina puede

comprender adicionalmente agentes beneficiosos adicionales; y ejemplos no limitantes son nutrientes y vitaminas, y la ausencia de glicoles farmacéuticamente aceptados.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infestación de piojos de la cabeza en un paciente humano que comprende administrar tópicamente al paciente una formulación a base de ivermectina en una o múltiples dosis; y la cepa de los piojos de la cabeza es una cepa susceptible, una cepa resistente al tratamiento o cualquier combinación de uno o ambos tipos de cepas dentro de una infestación humana específica.

10 La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infestación de piojos de la cabeza en un paciente humano que comprende administrar tópicamente al paciente una formulación a base de ivermectina como se desvela en el presente documento en una dosis o múltiples dosis; y la cepa de los piojos de la cabeza es una cepa susceptible o una cepa resistente al tratamiento o cualquier combinación de uno o ambos tipos de cepas dentro de una infestación humana específica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, en la fabricación de un medicamento tópico de tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza de una cepa resistente al tratamiento en un paciente humano, de ivermectina.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, en la fabricación de un medicamento de tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza de una cepa susceptible o resistente al tratamiento en un paciente humano, de una formulación tópica de acuerdo con la presente invención.

20 La presente invención se refiere además a un procedimiento de prevención de una infestación de piojos de la cabeza en un paciente humano en riesgo que comprende administrar tópicamente al ser humano una formulación a base de ivermectina como se desvela en el presente documento en una dosis o múltiples dosis (preferentemente una sola aplicación) para evitar la infestación en el paciente en riesgo (es decir, un ser humano que probablemente esté en contacto cercano con un individuo infectado) por una cepa de piojos de la cabeza que es una cepa susceptible o una cepa resistente al tratamiento o cualquier combinación de uno o ambos tipos de cepas dentro de una infestación humana específica.

25 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento de eliminación o prevención de una infestación de piojos de la cabeza en un paciente humano, tanto si la cepa de los piojos de la cabeza infectante es una cepa susceptible o una cepa resistente al tratamiento, que comprende la aplicación de una o múltiples dosis (aplicaciones) de la formulación tópica que contiene avermectina, que incluye, pero sin limitación, una formulación que contiene ivermectina ejemplificada, al individuo durante un período de tiempo para permitir el contacto biológicamente eficaz
30 entre el principio activo y los piojos.

35 La presente invención también se refiere a formulaciones a base de ivermectina que son eficaces contra la pediculosis a través de los piojos púbicos (*Phthirus pubis*) y los piojos del cuerpo (*Pediculus humanis corporis*). Las formulaciones de la presente invención se pueden usar «tal cual» para tratar una infestación de piojos púbicos y/o del cuerpo, o se pueden modificar para proporcionar una formulación con la consistencia de un aclarado o loción en crema que se puede aplicar al área o áreas afectadas, se deja puesta durante un período de tiempo como se contempla en el presente documento de tratamiento de piojos de la cabeza, y luego se aclara. También se puede producir una dosificación múltiple como se contempla en el presente documento de tratamiento de piojos de la cabeza con una formulación como se desvela en el presente documento.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, en la fabricación de un medicamento tópico de tratamiento o prevención de una infestación de piojos púbicos o del cuerpo de una cepa resistente al tratamiento en un paciente humano, de ivermectina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, en la fabricación de un medicamento de tratamiento o prevención de una infestación de piojos púbicos o del cuerpo de una cepa susceptible o resistente al tratamiento en un paciente humano, de una formulación tópica de acuerdo con la presente invención.

45 **Breve descripción de las figuras**

La Fig IA e IB muestran las estructuras químicas de la avermectina, forma B_{ia} (IA) y B_{ib} (IB).

La Fig 2A y 2B muestran la estructura química de la ivermectina, forma B_{ia} (2A) y B_{ib} (2B).

50 La Fig 3 muestra el log de tiempo frente al porcentaje de mortalidad de los piojos de la cabeza humanos resistentes a la permetrina de la cepa del sur de Florida (SF-HL) después de una exposición de 10 minutos a formulaciones de ivermectina al 1 %, 0,5 % y 0,25 %.

La Fig 4 muestra el log de tiempo frente al porcentaje de mortalidad de los piojos de la cabeza humanos resistentes a la permetrina de la cepa del sur de Florida (SF-HL) tratados con una formulación de ivermectina al 0,5 % durante 3 minutos, 5 minutos y 10 minutos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una formulación tópica que contiene ivermectina útil como agente pediculicida en el tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza, en la que los piojos infestados pueden ser una cepa susceptible o resistente al tratamiento de *Pediculus humanus capitis*.

- 5 Una realización de la presente invención se refiere a una formulación tópica que contiene ivermectina útil como agente pediculicida en el tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza, particularmente cuando los piojos infestados pueden ser una cepa susceptible o resistente al tratamiento de *Pediculus humanus capitis*.

10 Las formulaciones a base de ivermectina de la presente invención abordan el nuevo problema de las cepas de piojos de la cabeza resistentes al tratamiento permitiendo el uso de un solo producto que es activo en la eliminación o prevención de infestaciones de piojos de la cabeza, tanto si la infestación representa una cepa de piojos de la cabeza susceptible o resistente al tratamiento.

15 Una parte de la actual invención se ejemplifica mediante una formulación a base de ivermectina en un ensayo para determinar la capacidad de destrucción contra los piojos de la cabeza resistentes a la permetrina. Es bien conocido en la técnica que regímenes de tratamiento similares se utilizan actualmente para tratar no solo una infestación de piojos de la cabeza, sino también al menos una infestación de piojos púbicos o del cuerpo. Por tanto, será evidente que las formulaciones a base de ivermectina serán eficaces para tratar no solo los piojos de la cabeza, sino también las infestaciones del cuerpo humano de piojos púbicos y piojos del cuerpo. Los piojos púbicos (*Phthirus pubis*, p. ej., «cangrejos») se encuentran generalmente en el área púbica, pero también se pueden encontrar en el vello facial, en las pestañas, en las cejas, en las axilas, el vello pectoral y, rara vez, en el cuero cabelludo.

20 Los piojos del cuerpo (*Pediculus humanis corporis*) viven y ponen huevos en las costuras de la ropa. Los piojos solo están presentes en el cuerpo cuando se alimentan. En determinadas condiciones, estos piojos pueden transmitir enfermedades como tifus, fiebre recurrente y fiebre de las trincheras. Las formulaciones de la presente invención se pueden usar «tal cual» para tratar una infestación de piojos púbicos y/o piojos del cuerpo. Por supuesto, los componentes fundamentales de la formulación desvelada pueden modificarse para proporcionar una formulación con la consistencia de un aclarado o loción en crema que se puede aplicar al área o áreas afectadas, se deja puesta durante un período de tiempo como se contempla del tratamiento de los piojos de la cabeza, y luego se aclara. También se puede producir una dosificación múltiple como se contempla en el presente documento de tratamiento de piojos de la cabeza con una formulación como se desvela en el presente documento.

30 La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza, tanto si la infestación es por una cepa de piojos de la cabeza que permanece susceptible a los actuales pediculicidas OTC y recetados («una cepa susceptible») o por una cepa que es resistente a una o más formulaciones OTC y/o recetadas disponibles («una cepa resistente al tratamiento» o «resistente al fármaco»). Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza en un paciente humano que utiliza una formulación a base de ivermectina, tanto si la cepa de piojos de la cabeza infectante puede ser una cepa susceptible o una cepa resistente al tratamiento.

Esta metodología comprende aplicar una dosis o múltiples dosis (aplicaciones) de la formulación tópica que contiene ivermectina al individuo durante un período de tiempo para permitir que una cantidad efectiva del principio activo entre en contacto con los piojos infectantes.

40 Un aspecto adicional de esta parte de la invención se refiere a un procedimiento de profilaxis o eliminación de los piojos de la cabeza susceptibles o resistentes al tratamiento usando la formulación que contiene ivermectina como champú acondicionador, en el que el champú acondicionador se usa dos veces durante aproximadamente un periodo de siete días (día 1 y día 1)₁, se deja en el cuero cabelludo durante 1 a 60 minutos en cada aplicación y después se aclara con agua tibia. El champú acondicionador se formula para dejar el pelo en buenas condiciones a la vez que libra al cuero cabelludo de los piojos.

45 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, en la fabricación de un medicamento tópico de tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza, piojos púbicos o piojos del cuerpo de una cepa resistente al tratamiento en un paciente humano, de ivermectina. Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, en la fabricación de un medicamento de tratamiento o prevención de una infestación de piojos púbicos o del cuerpo de una cepa susceptible o resistente al tratamiento en un paciente humano, de una formulación tópica de acuerdo con las diversas formulaciones desveladas en el presente documento.

50 Un aspecto central de la presente invención es que la formulación tópica comprenderá ivermectina. La ivermectina puede estar presente en concentraciones variables, con un intervalo esperado (en un porcentaje peso/volumen) de entre 0,005 % a 5 % (p/v) [es decir, una formulación de ivermectina al 1 % incluiría 1 gramo (g) de ivermectina por 100 mililitros (ml) (1g/100ml)] del volumen de la formulación.

55 Otro intervalo contemplado para una concentración de ivermectina sería de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % (p/v), que se apoya adicionalmente en el Ejemplo 1, en el que se demostró que concentraciones de 0,25 %, 0,5 % y 1% de ivermectina, en forma de ivermectina, promueven la destrucción efectiva

de una cepa de piojos de la cabeza resistente a la permetrina.

Por supuesto, la dosificación puede variarse modificando la concentración de ivermectina, como se señaló anteriormente, o aumentando la cantidad de formulación tópica aplicada al cuero cabelludo del paciente humano.

5 Aunque los intervalos de dosificación pueden variar, se espera que una sola aplicación (dosificación) de una formulación ejemplificada de la presente invención que contenga ivermectina esté en el intervalo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 100 ml; con un intervalo adicional entre aproximadamente 3 ml a aproximadamente 75 ml.

10 En una única realización, al menos aproximadamente 60 ml, la formulación tópica se aplica para saturar totalmente las raíces y para cubrir eficazmente toda el área del cuero cabelludo. Es evidente tras la revisión de la presente memoria descriptiva que el experto puede variar la concentración de ivermectina y/o el volumen de la formulación tópica para manipular la cantidad efectiva de ivermectina a administrar al cuero cabelludo del paciente.

15 Otro aspecto de la presente invención, como se ha señalado anteriormente, se refiere a las múltiples dosis de las formulaciones tópicas a base de ivermectina de la presente invención. Las múltiples aplicaciones incluirán al menos una, dos, tres o cuatro dosificaciones adicionales más allá de la dosis inicial, con una o posiblemente dos dosis adicionales más razonablemente contempladas.

20 Es muy probable la dosis inicial en respuesta a una infestación de piojos de la cabeza, mientras que la dosis o dosis posteriores adicionales son aplicaciones de seguimiento para erradicar los piojos que eclosionan después de la primera dosis o los piojos que de alguna manera han sobrevivido a la primera dosificación. La dosificación múltiple para un régimen terapéutico proporciona una oportunidad para entregar mayores cantidades de avermectina espaciadas en una fase de tiempo determinada.

25 Un aspecto de esta parte de la invención se refiere a un procedimiento de profilaxis o eliminación de los piojos de la cabeza susceptibles o resistentes al tratamiento usando la formulación que contiene ivermectina como champú acondicionador. El champú acondicionador se puede usar dos veces durante aproximadamente un período de siete días (el día 1 y entre aproximadamente el día 5 y el día 9), así como tres o cuatro veces (con una aplicación inicial en el día 1 seguido de una segunda, tercera o cuarta aplicación a intervalos de aproximadamente 5 días a aproximadamente 9 días). En cada dosificación, la formulación permanece en el cuero cabelludo durante aproximadamente 1 minuto a 60 minutos o de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 60 minutos, después se aclare con agua tibia.

30 El champú acondicionador se formula para dejar el pelo en buenas condiciones a la vez que libra al cuero cabelludo de los piojos. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infestación de piojos de la cabeza en un paciente humano que comprende administrar tópicamente al ser humano una formulación como se desvela en el presente documento en una dosis o múltiples dosis; y la cepa de piojos de la cabeza es una cepa susceptible o una cepa resistente al tratamiento.

35 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de prevención de una infestación de piojos de la cabeza en un paciente humano en riesgo que comprende administrar tópicamente al ser humano una formulación como se desvela en el presente documento en una dosis o múltiples dosis (preferentemente una sola aplicación) para evitar la infestación en el paciente en riesgo por una cepa de piojos de la cabeza que es una cepa susceptible o una cepa resistente al tratamiento. Por tanto, los procedimientos de la presente invención son útiles para evitar la infestación de piojos de la cabeza en un ser humano susceptible a dicha infestación.

40 Dicho individuo en riesgo sería un ser humano que entra en contacto cercano con una persona infestada, tal como un miembro de la familia o posiblemente en respuesta a un brote dentro de un espacio confinado, como la escuela o el lugar de trabajo. Ya sea una dosificación única o múltiple, el régimen será eficaz, y el curso de un tratamiento profiláctico vendrá determinado muy probablemente por la gravedad del brote.

45 Por tanto, la presente invención proporciona una fórmula de profilaxis y eliminación de los piojos de la cabeza que comprende una cantidad eficaz de ivermectina en un champú acondicionador. Sin embargo, la fórmula puede entregarse en diversas formas, siendo ejemplos no limitantes cremas, geles, pomadas y similares. La invención también proporciona un procedimiento de profilaxis y eliminación de los piojos de la cabeza en huéspedes humanos que comprende masajear tópicamente dicha fórmula en un portador adecuado sobre y alrededor del área infectada.

Para los fines de la presente invención, se usan las siguientes definiciones no limitantes:

50 El término «principio activo», cuando se refiere a la presente invención, se refiere a ivermectina. La ivermectina se puede utilizar como una mezcla de más de 80 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos de 20 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. Como se ejemplifica en el presente documento, la ivermectina es una mezcla de al menos 90 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos de 10 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}.

55 Los términos «solubilizante» y /o «fase solubilizante» se refieren a un compuesto o mezcla de compuestos en los que la ivermectina se disuelve inicialmente. La fase solubilizante es preferentemente una mezcla de compuestos

orgánicos miscibles en agua. A modo de ejemplo, los solubilizantes pueden incluir los tensioactivos polisorbato 80 y acetato de cetilo u otros tensioactivos como se describe más completamente en el presente documento.

El término «agente o agentes de suspensión» se refiere a compuestos orgánicos que suspenden la ivermectina previamente disuelta antes de dispersarse en el agua. Los agentes de suspensión incluyen, sin limitación, aceite de oliva, manteca de karité, manteca de coco y aceite vegetal. Las formulaciones de la invención comprenden el 20-30 % en peso de la formulación de aceite de oliva y el 1-5 % en peso de la formulación de manteca de karité. El término «conservante o conservantes» se refiere a compuestos que reducen el crecimiento de hongos y otros agentes bacterianos. En una realización, los conservantes se seleccionan de los compuestos de la familia de los parabenos.

El término «tensioactivo o tensioactivos no iónicos» se refiere a compuestos que actúan en las interfaces agua-aire y agua-aceite, potenciando así la capacidad de humectación, la estabilización de la emulsión, la formación de espuma, la reología y las propiedades antiestáticas, de lubricidad y de acondicionamiento de la superficie del champú-acondicionador.

El término «emoliente o emolientes» se refiere a compuestos que suavizan y alisan la piel evitando que la piel pierda humedad.

El término «compuesto de silicona» se refiere a los agentes acondicionadores del cabello que cambian la textura, el tacto y el aspecto del cabello humano. En una realización, el compuesto de silicona es ciclometicona.

El término «susceptible» o «cepa susceptible» se refiere a una cepa de piojos de la cabeza que es susceptible a uno o más pediculicidas OTC y/o recetados adecuados, que tienen principios activos seleccionados entre el grupo que consiste en piretrinas, permetrinas, lindano y malatión en los que el principio activo está al menos en la concentración de tratamiento farmacéuticamente aceptable permitida para ese pediculicida o pediculicidas respectivos y todos o de manera efectiva todos los piojos de la cabeza se destruyen a esa concentración. En otras palabras, una cepa susceptible es una cepa que se controlará eficazmente después del tratamiento con una concentración farmacéuticamente aceptable para ese respectivo pediculicida.

La expresión «resistente al tratamiento» o «resistente al fármaco» o cualquier término similar se refiere a una cepa de piojos de la cabeza que muestra resistencia a uno o más pediculicidas OTC y/o recetados disponibles que tienen principios activos seleccionados entre el grupo que incluye uno o más piretrinas, permetrina, lindano y malatión, en los que el principio activo está al menos en la concentración de tratamiento farmacéuticamente aceptable recomendada o permitida para ese respectivo pediculicida o pediculicidas y al menos algunos piojos de la cabeza sobreviven a esa concentración. Las piretrinas que están aprobadas para su uso en seres humanos se extraen de la flor del crisantemo, de las cuales hay seis componentes activos que son ésteres de dos ácidos carboxílicos (ácido crisantémico y ácido piretroico) y cuatro ciclopentenoles (piretrolona, cinerolona y jasmolona I y II). Por lo tanto, es evidente que una cepa de piojos resistente al tratamiento es una cepa que muestra un nivel medible de resistencia a la muerte por un régimen de tratamiento pediculicida específico en comparación con una cepa susceptible, en la que todos o de manera efectiva todos los piojos de la cabeza serán destruidos. Dicha medida puede realizarse mediante un ensayo aceptado en la técnica, por ejemplo, como se desvela en el presente documento en la sección de Ejemplo 1; o puede ser determinada por otros medios (p. ej., ensayos comparativos en individuos).

La presente invención se ejemplifica mediante una formulación tópica que contiene ivermectina como se desvela en la Tabla 1. Esta formulación final tiene la consistencia de un champú-acondicionador y al menos comprende una cantidad efectiva de ivermectina, así como un agente o agentes solubilizantes, agua, agentes de suspensión que comprenden aceite de oliva y manteca de karité, en la que el aceite de oliva está presente en la formulación a un nivel del 20-30 % en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1-5 % en peso de la formulación, un tensioactivo o tensioactivos, un compuesto o compuestos de silicona y un conservante o conservantes, en cualquier combinación y/o concentración que pueda ser contemplada por el experto en la revisión de la presente memoria descriptiva.

Principio activo de solubilización

La Fig IA e IB muestran la fórmula química de la avermectina, formas B_{ia} y B_{ib}. La Fig 2A y 2B muestran la ivermectina como una mezcla que comprende aproximadamente 90 % de 22,23-dihidroavermectina B_{ia} y menos de aproximadamente 10 % de 22,23-dihidroavermectina B_{ib}. La ivermectina puede entregarse a un cuero cabelludo infestado de piojos por medio de un champú acondicionador a base de emulsión. Sin embargo, la ivermectina es hidrofóbica y está poco solvatada por el agua. Por tanto, el principio activo preferentemente se disolvería previamente en tensioactivos adecuados para mejorar la estabilidad de dichos principios activos en agua. Preferentemente, estos tensioactivos son fácilmente solubles en agua o son miscibles con agua.

En una realización, la ivermectina se disuelve previamente en una mezcla que contiene los compuestos orgánicos miscibles en agua, p. ej., polisorbato 80, acetato de cetilo y alcohol de lanolina acetilado. Más específicamente, la ivermectina está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 0,05 % a 5 %, o como alternativa de aproximadamente 0,1 % a 2 % en peso, o como alternativa de aproximadamente 0,25 % a 1 % en peso. El polisorbato 80 está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso, o como alternativa de aproximadamente 10 % a 15 % en peso (p. ej., aproximadamente 11,25 % a 13,5 % en peso). El

acetato de cetilo está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 0,5 % a 10 % en peso, o como alternativa de aproximadamente 1 % a 4 % en peso (p. ej., aproximadamente 1,50 % a 3,75 % en peso). El alcohol de lanolina acetilado está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 0,10 % a 3 % en peso, o como alternativa de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1 % en peso (p. ej., 0,15 % a 0,75 % en peso).

- 5 Tener estos agentes activos de superficie unidos a las superficies de la ivermectina garantizará que el principio activo será estable en el entorno acuoso del champú-acondicionador. En una realización de la invención, la ivermectina puede ser estabilizada por glicoles farmacéuticamente aceptados presentes en dicha fórmula a un nivel por debajo de 30 % en peso, tal como, por ejemplo, por debajo de 25 %, o por debajo de 20 % o por debajo de 15 % o por debajo de 10 % o por debajo de 5 %. En otra realización de la invención, dicha fórmula no incluye ningún glicol.

10 *Agentes de suspensión*

Una vez que el principio activo se disuelve en un baño de tensioactivos, la ivermectina se coloca en los agentes de suspensión. En una realización, una combinación de aceites grasos y grasas sirven como agentes de suspensión. El agente de suspensión en las formulaciones de acuerdo con la invención comprende aceite de oliva y manteca de karité, en el que el aceite de oliva está presente en la formulación a un nivel del 20-30 % en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1-5 % en peso de la formulación. El aceite de oliva es un triacilglicérido, en el que tres ácidos grasos están atados a la cadena principal de un glicerol y la manteca de karité se compone principalmente de ácidos grasos palmítico, esteárico, oleico, linoleico y araquídico. Aunque estos ácidos grasos han demostrado ser adecuados remedios caseros de eliminación de los piojos del cuero cabelludo, no matan a los piojos de la cabeza. Tanto el aceite de oliva como la manteca de karité son materiales viscosos que ralentizan el movimiento de los piojos adultos para eliminarlos mejor. Tenga en cuenta también que ambos ácidos grasos pueden actuar como humectantes de la piel. En las formulaciones de la invención, el aceite de oliva está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 20 % a 30 % en peso, o como alternativa de aproximadamente 25 % a 28 % en peso (p. ej., aproximadamente 27,5 % en peso) y la manteca de karité está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 1 % a 5 % en peso (p. ej., aproximadamente 2 % en peso).
 15 Otros agentes de suspensión conocidos que se pueden utilizar en las formulaciones y los procedimientos relacionados incluyen aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de algodón, aceite vegetal, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de jojoba, aceite de canola, manteca de karité, manteca de cacao, grasa de leche, aceite de amaranto, aceite de albaricoque, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de ben, aceite de algarrobo, aceite de semilla de cilantro, aceite de lino falsa, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de kapok, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de semilla de okra, aceite de semilla de perilla, aceite de semilla de amapola, aceite de almendra de ciruela, aceite de semilla de calabaza, aceite de quinoa, aceite de ramtilla, aceite de salvado de arroz, aceite de camelia, aceite de cardo, aceite de germen de trigo y combinaciones de los mismos.

Tensioactivos

35 La formulación puede ser estabilizada adicionalmente por tensioactivos no iónicos. En una realización de la invención, un alcohol graso o una mezcla de alcoholes grasos sirven como tensioactivos. Además de la estabilización adicional de la ivermectina, los tensioactivos no iónicos tienen diversos fines en la química de superficie de dicha fórmula, en la que dicha fórmula se usa en un producto final que comprende un champú-acondicionador. Además de sus propiedades tensioactivas, los alcoholes grasos son emolientes que hacen que la piel sea más suave y actúan en las interfases agua-aire y agua-aceite, potenciando así la capacidad de humectación, la estabilización de la emulsión, la formación de espuma, la reología y las propiedades antiestáticas, de lubricidad y de acondicionamiento de la superficie de la fórmula. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, sin limitaciones, alcohol oleílico, alcohol de lanolina, triestearato de sorbitano, cera de abejas, alcohol erucilo, alcohol ricinólico, alcohol araquídico, alcohol caprílico, alcohol cáprico, alcohol behenílico, alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol oleílico, alcohol palmoleílico, alcohol linoleico, alcohol elaídico, alcohol elaidolinoleico, alcohol linoléico, alcohol elaidolinoléico, glicerina, triacetato de glicerilo, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa, quillay, ácido láctico, urea y combinaciones de los mismos.

En una realización de la invención, los alcoholes grasos son el alcohol oleílico y el alcohol de lanolina con una concentración combinada de aproximadamente 10 % a 35 %, o como alternativa de aproximadamente 18 % a aproximadamente 24 % en peso. Más específicamente, el alcohol oleílico está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 5 % a 15 % en peso (p. ej., aproximadamente 10 % en peso). El alcohol de lanolina está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % en peso, o como alternativa de aproximadamente 5 % a 10 % en peso (p. ej., aproximadamente 8 % en peso).

55 El triestearato de sorbitano está disponible en el mercado como Glycomul® TS (Lonza, Inc.) o SPAN 65 como lo vende Merck Schuchardt OHG. El triestearato de sorbitano es un tensioactivo a base de éster de bajo HLB y tiene muchos usos en la industria alimentaria y cosmética. La estructura química del triestearato de sorbitano se define mediante un éter cíclico de cinco miembros, con grupos hidroxilo, y tres cadenas laterales de ácidos grasos. El triestearato de sorbitano está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 0,1 % a 3 % en peso, p. ej., aproximadamente 0,5 % en peso.

Compuesto de silicona

Después de que la ivermectina haya sido previamente disuelta y estabilizada por tensioactivos, se puede añadir un compuesto de silicona. En una realización, el compuesto orgánico se selecciona entre un grupo que consiste en siliconas volátiles, de las cuales la ciclometicona es una. La ciclometicona puede actuar como un acondicionador en el champú-acondicionador. Confiere una sensación suave y sedosa al cabello y se evapora rápidamente dejando pocos residuos. La ciclometicona está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 1 % a 5 % en peso, p. ej., aproximadamente 3 % en peso. Por tanto, los acondicionadores que pueden usarse incluyen, pero no están de ninguna manera limitados a ciclometicona, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, decametiltetrasiloxano, dodecametilpentasiloxano, polidimetilsiloxanos y combinaciones de los mismos.

10 *Conservantes*

En otra realización más, la fórmula de la presente invención contiene además un conservante, que protege a la fórmula de hongos con productos químicos. En una realización, el conservante se selecciona de entre la familia de los parabenos. Más específicamente, el conservante se selecciona de entre metilparabeno, propilparabeno, o una combinación de los mismos. En una realización, la concentración del conservante es de aproximadamente 1 % en peso. Más específicamente, el metilparabeno está presente en la fórmula a niveles de aproximadamente 0,01 % a 2 % en peso (p. ej., 0,20 % en peso). El propilparabeno está presente en la fórmula a niveles de aproximadamente 0,01 % a 1 %, o como alternativa, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % en peso (p. ej., 0,05 % en peso). Tenga en cuenta también que los conservantes representativos pueden incluir, pero sin limitación, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno y sus mismas sales de sodio.

Agua

La mezcla de aceite que contiene la ivermectina predisuelta, agentes de suspensión, tensioactivos, un compuesto de silicona y conservantes se dispersa a continuación en agua. En una realización, el agua es desionizada. El agua actúa como un portador y se puede incluir cuando sea necesario para cualquier formulación respectiva. En la formulación ejemplificada, el agua está presente en la fórmula a un nivel de aproximadamente 30 % a 40 % en peso (p. ej., 33 % en peso). La adición de la mezcla oleosa con ivermectina al agua desionizada da como resultado una suspensión coloidal de ivermectina, en la que las micelas se forman alrededor de la ivermectina y se disponen de manera que las cabezas hidrófilas de los tensioactivos están en contacto con las moléculas de agua del disolvente y las colas hidrófobas de los tensioactivos están en contacto con la ivermectina. Esta formulación es especialmente adecuada en la entrega de ivermectina en un champú-acondicionador, que confiere al champú-acondicionador un lavado adecuado y comportamiento de flujo dejando el cabello en buen estado.

Las concentraciones de ivermectina específicas ensayadas, como se muestra en el Ejemplo 1, incluyen 0,25 %, 0,50 % y 1 % de ivermectina. Este intervalo de concentración, que se muestra en el Ejemplo 1 para matar eficazmente los piojos de la cabeza resistentes a la permetrina, se presenta simplemente para ejemplificar la invención y de ninguna manera limitar el intervalo efectivo que puede ser utilizado por el experto para practicar la invención reivindicada. Como se señaló anteriormente en esta descripción detallada de la sección de invención, el experto puede elegir un intervalo adecuado de ivermectina (medido como peso/volumen [p/v]) en cualquier lugar en el intervalo de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 5 %.

Por supuesto, la relación p/v de la formulación puede ajustarse para considerar las diferentes cantidades de ivermectina sobre la base de g/l. Los ajustes pueden ser fácilmente incorporados con componentes, componentes equivalentes conocidos, combinación de componentes y las concentraciones respectivas para proporcionar formulaciones a base de ivermectina alternativas para los usos desvelados en el presente documento.

Por tanto, el experto será consciente de que el porcentaje en peso de cualquier componente se puede ajustar para compensar la concentración del principio activo, la textura de la formulación tópica (p. ej., champú, crema, gel) y que los componentes se pueden añadir en diferentes concentraciones o pueden quedar excluidos de una formulación o sustituirse por un componente equivalente para proporcionar una formulación tópica a base de ivermectina que posee eficacia frente a cepas de piojos de la cabeza, púbicos o del cuerpo resistentes al tratamiento similar a la formulación tópica ejemplificada descrita en el presente documento.

Tabla 1

Ingrediente	% (en peso)
Ivermectina	0,5
Agua desionizada	33
Aceite de oliva USP	27,75
Polisorbato 80 (y)	11,75
Acetato de cetilo (y)	3

(continuación)

Ingrediente	% (en peso)
Alcohol de lanolina acetilado	0,25
Alcohol oleílico	10
Alcohol de lanolina	8
Ciclometicona	3
manteca de karité	2
Triestearato de sorbitano	0,5
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,05

5 Un experto habitual en la técnica apreciará que otros agentes beneficiosos se pueden añadir en una fórmula de la presente invención. Dichos agentes beneficiosos incluyen, sin limitación, vitaminas, tintes para el cabello, nutrientes, agentes anti-caspa. Un experto habitual en la técnica tendrá suficiente experiencia para seleccionar adecuadamente el agente beneficioso o la combinación de los mismos dependiendo de la realización específica de la invención, de modo que al menos un agente beneficioso no anulará los aspectos beneficiosos de la fórmula.

Un experto habitual en la técnica apreciará que la formulación y el procedimiento descritos en el presente documento de eliminación de piojos resistentes al tratamiento proporciona una realización preferente de la invención.

Ejemplo 1

10 Formulación y ensayo de un champú-acondicionador de ivermectina en piojos de la cabeza resistentes a la permetrina

Tras haber descrito la invención en términos generales, el siguiente ejemplo específico se ofrece para fines de ilustración y solo de ilustración, y no hay intención de limitar la invención que se deduce del mismo. Un pediculicida que contiene ivermectina como champú-acondicionador tópico de eliminación de los piojos resistentes al tratamiento se puede preparar de la siguiente manera.

Preparación de la formulación

20 La formulación que se muestra en la Tabla 1 se puede fabricar mediante el siguiente ejemplo no limitante. El 0,50 % p/v del principio activo (ivermectina) se disuelve previamente en un vaso que contiene tensioactivos, en lo sucesivo en este documento, fase A, que consiste en 11,75 % p/v de polisorbato 80, 3 % p/v de acetato de cetilo y 0,25 % p/v de alcohol de lanolina acetilado. La fase A se calienta, con mezcla, a una temperatura constante de 65 °C hasta que el principio activo se disuelve completamente en los tensioactivos. La fase A se transfiere entonces a un vaso que contiene la fase B, en el que la fase B consiste en agentes de suspensión, conservantes, tensioactivos no iónicos, humectantes y un agente acondicionador.

25 La fase B puede consistir en 27,75 % p/v de aceite de oliva, 2 % p/v de manteca de karité, 8 % p/v de alcohol de lanolina, 3 % p/v de ciclometicona, 0,50 % p/v de triestearato de sorbitano, 0,20 % p/v de metilparabeno y 0,05 % p/v de propilparabeno. La fase B combinada con la fase A se calientan, con mezcla, a una temperatura constante de aproximadamente 85 °C hasta que todos los ingredientes se disuelven y/o se funden. De manera simultánea, la fase C, que consiste en agua, se calienta a una temperatura constante de aproximadamente 85 °C. Con mezclado vigoroso, la fase A/B se transfiere lentamente a la fase C. Se continúa mezclando la formulación a temperatura ambiente o próxima hasta que se obtiene la consistencia de formulación deseada y, posteriormente se embla la formulación.

Concentraciones de ivermectina formuladas

35 La presente invención se puede preparar en concentraciones de 1 %, 0,5 % y 0,25 % de ivermectina en una formulación que contiene agua desionizada, aceite de oliva USP, tensioactivos, manteca de karité, triestearato de sorbitano, metilparabeno y propilparabeno. Con fines de comparación, se usa una formulación Nix® (Pfizer, Morris Plains, NJ) que contiene 1 % de permetrina (v/v), una formulación Ovide® (Medicis, Phoenix, AZ) que contiene 0,5 % de malatión (v/v), una solución de ivermectina no formulada (Chem Service Inc., West Chester, PA), una formulación de placebo (formulación de ivermectina sin ivermectina) y agua destilada, desionizada (ddH₂O) como controles positivos (Nix®, Ovide® e ivermectina no formulada), negativos (placebo) y sin tratamiento (ddH₂O).

40 *Selección de los piojos de la cabeza humana*

La cepa SF-HL de los piojos de la cabeza humana resistentes a la permetrina (*Pediculus humanus capitis*, Phthiraptera rPediculidae) se recoge de los niños infestados en Plantation y Homestead, FL y se mantiene en un

sistema de alimentación in vitro de la Universidad de Massachusetts en Amherst, MA como se describe por Yoon y col., (2006). Los piojos se mantienen sin un huésped humano en el sistema de cría in vitro de aproximadamente 24 a aproximadamente 36 generaciones. Los SF-HL resistentes a la permetrina se seleccionan periódicamente usando un 1 % de papeles de filtro tratados con permetrina (Yoon y col., 2006). Los papeles de filtro (diámetro 35 mm, Whatman n.º 1) se sumergen en un 1 % de permetrina disuelta en acetona (p/v) durante 10 segundos y se seca al aire en una campana de humos oscura entre aproximadamente 20 a aproximadamente 30 minutos. Las etapas de desarrollo mixtas (primer estadio adulto) se colocan en el papel de filtro tratado y se exponen durante aproximadamente 5 horas. Los piojos que sobreviven son transferidos de nuevo al sistema de alimentación. La cepa SF-HL es susceptible a Ovide® (0,5 % de malatión), pero resistente a Nix® (1 % de permetrina) y tiene resistencia cruzada a los tratamientos de DDT. (Yoon y col., 2003).

Bioensayos

Los bioensayos de mortalidad se realizaron para comparar el tiempo letal para valores de mortalidad del 50 % (LT₅₀) entre las formulaciones de ivermectina, Nix® y Ovide®. Los piojos experimentales son de primer estadio recién eclosionados (menos de 24 horas de edad). Los piojos se toman al azar del sistema de cría in vitro, en el que los piojos toman una comida de sangre durante una noche. Los piojos (aproximadamente 30 piojos/tratamiento) se colocan en un mechón de cabello del individuo (aproximadamente 300 hebras, de aproximadamente 4 cm de longitud) usando pinzas estériles, y el tratamiento se frota suavemente en el cabello hasta que se produce la saturación.

Después de un periodo de exposición de 10 minutos, el mechón de cabello con piojos se lava secuencialmente en tres baños de agua separados, que contienen aproximadamente 10 ml de ddH₂O durante aproximadamente 5 segundos cada uno. El mechón de cabello con piojos lavado se transfiere a pilas de papel de filtro y se seca al aire durante aproximadamente 5 minutos. Cualquier piojo desalojado durante el tratamiento o lavado se coloca de nuevo en el mechón de cabello tratado. Después del secado, el mechón de cabello con piojos tratado se examina bajo un microscopio de disección y se registra el número de piojos muertos.

Un piojo es considerado muerto si no puede enderezarse cuando se invierte y cuando sus patas han dejado de moverse cuando se sondea. Los mechones de pelo con piojos tratados se colocan entonces sobre la membrana de alimentación en el sistema de cría in vitro y se mantienen a 31 °C y 75 % de humedad. Los números de piojos muertos se reevalúan en intervalos de 10 minutos hasta que se logra una mortalidad superior al 90 %. El momento adecuado de mortalidad comienza inmediatamente después del periodo de exposición de 10 minutos. Debido a esto, la mortalidad no se evalúa durante los intervalos de lavado y secado (aproximadamente 5 minutos). Se generan las líneas de regresión del log de tiempo frente a logit del porcentaje de mortalidad para determinar los valores de LT₅₀ y LT₉₅ y los ensayos de logaritmo de la razón máxima de verosimilitudes se realizan para ensayar la igualdad (pendiente e intersección) de las líneas de regresión (p<0,05, Polo PC, LeOra Software, 1987).

Para determinar si la ivermectina en la formulación produce un mejor rendimiento que la ivermectina sola, los piojos alimentados con sangre se colocan en mechones de cabello tratados con la formulación de 0,5 % (p/v) de ivermectina como se ha descrito anteriormente. Los piojos alimentados con sangre también se colocan en mechones de cabello que son tratados con 0,5 % de ivermectina en acetona (se permite que la acetona se volatilice en una campana de humos durante aproximadamente 1 hora antes de transferir los piojos al mechón de cabello tratado), se lavan, y se transfieren al sistema de cría in vitro como se ha descrito anteriormente.

Respuesta de mortalidad de los piojos SF-HL a formulaciones de ivermectina

Las respuestas de mortalidad de la cepa de piojos SF-HL después de una exposición 10 minutos a las tres formulaciones de ivermectina (1 %, 0,5 % y 0,25 %) son significativamente diferentes en comparación con los piojos SF-HL expuestos solo a ddH₂O (?² = 90,1, df = 2, P <0,001; ?² = 199,5, df = 2, P <0,001, ?² = 213,5, df = 2, P <0,001), respectivamente (Fig. 3). En el LT₅₀ y LT₉₅ después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 1 % es 426 y 491 veces más rápida que los tratamientos ddH₂O, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación del tiempo letal medio (LT₅₀ y LT₉₅, después de las exposiciones de la cepa de piojos SF-HL a las formulaciones de ivermectina). Los valores de la pendiente se determinan a partir de las líneas de regresión del log de tiempo frente a logit de mortalidad, que se obtienen usando el bioensayo del mechón de cabello de las poblaciones de los piojos de la cabeza resistentes a la permetrina (SF-HL) y susceptibles a la permetrina (EC-HL). Las poblaciones son tratadas con las

Tratamiento	LT50 (CL) ^a	LT90 (CD) ^a	Pendiente	Rechazar la hipótesis nula ^b
1 %	50,4 (46,5-54,1)	88 (78,7-104,5)	12,1 ± 1,7	+
0,5 %	58,1 (52,9-63)	130,4 (113,8-158,7)	8,4 ± 1	+
0,5 % (5 min de exposición)	93,7 (82,9-103,6)	196,7 (168,8-249,1)	8,5 ± 1,1	+
0,5 % (3 min de exposición)	204,7 (176,7-236,8)	426,4 (359,3-556,7)	10,5 ± 1,5	+

(continuación)

Tratamiento	LT50 (CL)a	LT90 (CD)a	Pendiente	Rechazar la hipótesis nula b
0,25 %	119,3 (112,7-125,9)	208,9 (189,2-241,5)	12,1 ± 1,5	+
0,5 % (no formulada)	221,8 (204,5-238,5)	419,4 (363,9-532,5)	10,6 ± 1,5	+
Placebo (formulación sin ivermectina)	4,8 días (3,6-6,2)	24 días	3,3 ± 0,4	+
Nix® c	4,3 días (3,9-4,8)	>15 días	2,1 ± 0,17	+
Nix® (EC-HL) d	177,7 (126,1-223,3)	357,0 (282,7-628,6)	9,7 ± 1,8	+
ddH ₂ O	14,9 días (12-18,8)	30 días	3,1 ± 0,5	+
Ovide®e	<5	<5		+

formulaciones, Nix® y Ovide®.

aCL, límite del intervalo de confianza del 95 %.

b Las pruebas de la hipótesis nula para la igualdad de la pendiente y la intersección de las regresiones ($p < 0,05$) (véase el ensayo del logaritmo de la razón máxima de verosimilitudes en el texto).

c Los valores LT_{50} de Nix® para SF-HL y EC-HL proceden de datos históricos previamente determinados usando el mismo bioensayo experimental (Yoon y col., 2006).

d EC-HL son piojos susceptibles a la permetrina recogidos de Kuna Indians en Ecuador.

Los valores de LT_{50} y LT_{95} tras los tratamientos de Ovide® son tiempos estimados ya que las curvas de log de tiempo frente a logit de respuesta de mortalidad no se generaron dados los rápidos tiempos de respuesta (véase la sección de procedimientos).

5 En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,5 % es 369 y 331 veces más rápida que los tratamientos ddH₂O, respectivamente, y la formulación de ivermectina al 0,25 % es 180 y 207 veces más rápida que los tratamientos ddH₂O, respectivamente (Tabla 2). La respuesta de mortalidad al tratamiento con ivermectina al 0,5 % no formulada es significativamente diferente en comparación con ddH₂O ($\chi^2 = 168,1$, $df = 2$, $P < 0,001$) (Fig. 1). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la ivermectina al 0,5 % no formulada es 96,7 y 103 veces más rápida que el tratamientos ddH₂O, respectivamente (Tabla 2).

La ivermectina en comparación con el placebo

10 Las respuestas de mortalidad para las tres formulaciones de ivermectina son significativamente diferentes en comparación con la formulación de placebo ($\chi^2 = 157,5$, $df = 2$, $P < 0,001$; $\chi^2 = 178,8$, $df = 2$, $P < 0,001$; $\chi^2 = 190$, $df = 2$, $P < 0,001$), respectivamente). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 1 % es 137 y 393 veces más rápida que la formulación de placebo, respectivamente (Tabla 2). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,5 % es 119 y 265 veces más rápida que la formulación de placebo, respectivamente. En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,25 % es 58 y 165 veces más rápida que la formulación de placebo, respectivamente (Tabla 2).

15 La respuesta de mortalidad a la ivermectina al 0,5 % no formulada es significativamente diferente en comparación con la formulación de placebo ($\chi^2 = 143,8$ $df = 2$, $P < 0,001$). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la ivermectina al 0,5 % no formulada es 31,2 y 82,4 veces más rápida que el tratamiento de placebo, respectivamente (Tabla 2).

La ivermectina en comparación con Nix®

20 Las respuestas de mortalidad para las tres formulaciones de ivermectina son significativamente diferentes en comparación con el Nix® ($\chi^2 = 211,8$, $df = 2$, $P < 0,001$; $\chi^2 = 244$, $df = 2$, $P < 0,001$; $\chi^2 = 244$, $df = 2$, $P < 0,001$), respectivamente (Fig. 3). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 1 % es 123 y 245 veces más rápida que Nix®, respectivamente (Tabla 2). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,5 % es 107 y 166 veces más rápida que Nix®, respectivamente. En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,25 % es 52 y 103 veces más rápida que Nix®, respectivamente (Tabla 2). La respuesta de mortalidad a la ivermectina al 0,5 % no formulada es significativamente diferente en comparación con Nix® ($\chi^2 = 180,6$ $df = 2$, $P < 0,001$). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la ivermectina al 0,5 % no formulada es 27,9 y 51,5 veces más rápida que Nix®, respectivamente (Tabla 2).

25 Las respuestas de mortalidad para las tres formulaciones de ivermectina son significativamente diferentes en comparación con la ivermectina al 0,5 % no formulada ($\chi^2 = 143,8$, $df = 2$, $P < 0,001$; $\chi^2 = 153,2$, $df = 2$, $P < 0,001$; $\chi^2 = 100,3$, $df = 2$, $P < 0,001$, respectivamente (Fig 3). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 1 % es 4,4 y 4,8 veces más rápida que la ivermectina al 0,5 % no formulada (Tabla 2). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,5 % es 3,8 y 3,2 veces más rápida que la ivermectina al 0,5 % no formulada, respectivamente. En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,25 % es 1,9 y 2 veces más rápida que la ivermectina al

0,5 % no formulada, respectivamente (Tabla 2).

Respuesta de mortalidad de la formulación de ivermectina al 1 % en comparación con las formulaciones de ivermectina al 0,5 % y 0,25 %

5 La respuesta de mortalidad para la formulación de ivermectina al 1 % es significativamente diferente de la producida por las formulaciones al 0,5 % y al 0,25 % después de exposiciones de 10 minutos ($\chi^2 = 11,5$, $df = 2$, $P = 0,003$, $\chi^2 = 134,8$, $df = 2$, $P = 0,001$, respectivamente (Fig. 3). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 1 % es 1,2 y 1,5 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,5 %, respectivamente (Tabla 1). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 1 % es 2,4 y 2,4 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,25 %, respectivamente (Tabla 2).

La respuesta de mortalidad para la formulación de ivermectina al 0,5 % es significativamente diferente de la producida por la formulación al 0,25 % después de una exposición de 10 minutos ($\chi^2 = 121,5$, $df = 2$, $P < 0,001$) (Fig. 1). En el LT_{50} y LT_{95} después de una exposición de 10 minutos, la formulación de ivermectina al 0,5 % es 2 y 1,6 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,25 %, respectivamente (Tabla 2).

15 *Respuesta de mortalidad después de 5 y 3 minutos de exposición de las formulaciones de ivermectina al 1 % y 0,5 %*

20 La respuesta de mortalidad para la formulación de ivermectina al 1 % después de una exposición de 10 minutos es significativamente diferente en comparación con la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 5 minutos y la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 3 minutos ($\chi^2 = 80,6$, $df = 2$, $P < 0,001$, $\chi^2 = 163,3$, $df = 2$, $P < 0,001$), respectivamente. En el LT_{50} y LT_{95} , la formulación de ivermectina al 1 % después de una exposición de 10 minutos es 1,9 y 2,2 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 5 minutos, respectivamente (Tabla 2).

25 En el LT_{50} y LT_{95} , la formulación de ivermectina al 1 % después de una exposición de 10 minutos es 4,1 y 4,9 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 3 minutos, respectivamente (Tabla 2).

25 La respuesta de mortalidad para la formulación de ivermectina al 0,5 % después de una exposición de 10 minutos es significativamente diferente en comparación con la formulación al 0,5 % con una exposición de 5 minutos y la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 3 minutos ($\chi^2 = 55,1$, $df = 2$, $P < 0,001$, $\chi^2 = 175,2$, $df = 2$, $P < 0,001$), respectivamente. En el LT_{50} y LT_{95} , la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 10 minutos es 1,6 y 1,5 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 5 minutos, respectivamente (Tabla 2). En el LT_{50} y LT_{95} , la formulación de ivermectina al 0,5 % después de una exposición de 5 minutos es 3,5 y 3,3 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 3 minutos, respectivamente (Tabla 2).

35 La respuesta de mortalidad para la formulación de ivermectina al 0,25 % después de una exposición de 10 minutos es significativamente diferente de la producida por la formulación al 0,5 % con una exposición de 5 minutos y la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 3 minutos ($\chi^2 = 25,6$, $df = 2$, $P < 0,001$, $\chi^2 = 95$, $df = 2$, $P < 0,001$), respectivamente (Fig. 3). En el LT_{50} y LT_{95} , la formulación de ivermectina al 0,25 % después de una exposición de 10 minutos es 1,3 y 1,1 veces más lenta que la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 5 minutos, respectivamente (Tabla 2). En el LT_{50} y LT_{95} , la formulación de ivermectina al 0,25 % después de una exposición de 10 minutos es 1,7 y 2 veces más rápida que la formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 3 minutos, respectivamente (Tabla 2).

40 La respuesta de mortalidad para la formulación al 0,5 % con una exposición de 5 minutos es significativamente diferente en comparación con la formulación al 0,5 % con una exposición de 3 minutos ($\chi^2 = 118,8$, $df = 2$, $P < 0,001$). En el LT_{50} y LT_{95} , la formulación al 0,5 % con una exposición de 5 minutos es 2,2 y 2,2 veces más rápida que la formulación al 0,5 % con una exposición de 3 minutos, respectivamente (Tabla 1).

45 *Resumen de los resultados de formulación de la ivermectina*

50 Los tratamientos con formulaciones de ivermectina al 1 %, 0,5 % y 0,25 % dan como resultado una respuesta de mortalidad significativamente más rápida que los tratamientos con placebo o ddH₂O, lo que indica que la presente invención es pediculicida en piojos de la cabeza resistentes a la permetrina. Las formulaciones de ivermectina tienen una respuesta de mortalidad más rápida que los tratamientos Nix®, lo que indica que la formulación de ivermectina de la presente invención es un pediculicida de acción más rápida. La formulación de ivermectina al 1 % funciona significativamente más rápido que su formulación al 0,5 % y la formulación al 0,5 % funciona significativamente más rápido que su formulación al 0,25 %.

55 La formulación de ivermectina al 0,5 % con una exposición de 10 minutos funciona significativamente más rápido que la formulación al 0,5 % con una exposición de 5 minutos y ambas son significativamente más rápidas que la formulación al 0,5 % con una exposición de 3 minutos.

Sin embargo, la solución de ivermectina al 0,5 % no formulada es de 3,2 a 3,8 veces más lenta en la destrucción de

SF-HL que la formulación de ivermectina al 0,5 % de la presente invención. La razón exacta de la capacidad destructora superior de la ivermectina en la formulación puede deberse a la mayor penetración, o a la transferencia incrementada, de los residuos del principio activo en las cutículas del piojo.

5 Nix® no es 100 % eficaz en la destrucción de SF-HL tratados usando el sistema de bioensayo de mechón de cabello (Yoon y col., 2006). Todas las formulaciones de ivermectina desveladas en el presente documento eliminan el 100 % de los piojos SF-HL.

Desarrollo de piojos en sustratos tratados con ivermectina

10 Una liendre de piojos de la cabeza se somete normalmente a una incubación de 7-9 días antes de la eclosión como ninfa bebé. Parece un piojo de la cabeza adulto, pero es más pequeño. Las ninfas maduran a adultos aproximadamente 7 días después de la eclosión. Para vivir, la ninfa debe alimentarse de sangre. Se metamorfosea 3 veces antes de alcanzar la etapa adulta.

15 Durante los experimentos, que incluyen los descritos anteriormente, se observó que los huevos incubados en los sustratos tratados con las composiciones de la presente invención pudieron eclosionar en ninfas de primer estadio pero luego todos murieron. Es indirectamente ovicida. Este modo de acción es diferente del modo de acción de la permetrina, . También se observó que solamente las ninfas murieron casi inmediatamente después de la eclosión. Por lo tanto, estas observaciones demuestran que las composiciones de la presente invención penetran en el huevo y la invención es eficaz al menos durante 7-9 días (es decir, el tiempo necesario para la incubación de los huevos)

Las realizaciones preferentes incluyen:

20 1. Una formulación tópica de profilaxis o eliminación de los piojos de la cabeza susceptibles y resistentes al tratamiento que comprende una cantidad efectiva de ivermectina, un solubilizante, un agente de suspensión que comprende aceite de oliva y manteca de karité, un conservante, un tensioactivo no iónico, un humectantes y agua, en la que el aceite de oliva está presente en la formulación a un nivel del 20 % al 30% en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 al 5 % en peso de la formulación.

25 2. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención en la que dicho solubilizante es un compuesto orgánico miscible en agua.

3. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención en la que dicho solubilizante comprende uno o más tensioactivos.

30 4. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención en la que dicho agente de suspensión se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de oliva, manteca de karité y combinaciones de los mismos.

5. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención en la que dicho tensioactivo no iónico y dicho humectante se selecciona entre el grupo que consiste en alcohol oleílico, alcohol de lanolina, alcohol de lanolina acetilado, triestearato de sorbitano y combinaciones de los mismos.

6. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención que comprende además un conservante.

35 7. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención en la que dicho conservante es metilparabeno, propilparabeno o cualquier combinación de los mismos.

8. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención que comprende además un acondicionador.

9. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención en la que dicho acondicionador comprende ciclometicona.

40 10. Se desvela además una formulación tópica de profilaxis o eliminación de los piojos de la cabeza, que comprende:

- a) una cantidad efectiva de ivermectina a un nivel de aproximadamente 0,1 % a 2 % peso/volumen;
- b) un agente de suspensión en la combinación de aceite de oliva presente de un 20 % a aproximadamente un 35 % peso/volumen y manteca de karité a un nivel de hasta aproximadamente 5 % peso/volumen;
- 45 c) un tensioactivo no iónico en la combinación de alcohol oleílico presente de aproximadamente un 5 % a un 15 % peso/volumen, alcohol de lanolina presente de aproximadamente un 5 % a un 10% peso/volumen y alcohol de lanolina acetilado de aproximadamente un 10 %-20 % peso/volumen;
- d) un triestearato de sorbitano de hasta un nivel de aproximadamente 2 % peso/volumen;
- e) un conservante en combinación de metilparabeno de hasta aproximadamente 1 % peso/volumen y propilparabeno de hasta aproximadamente 0,5 % peso/volumen;
- 50 f) un acondicionador que es ciclometicona de hasta aproximadamente 3 % peso/volumen;
- g) un solubilizante de hasta aproximadamente 15 % peso/volumen y agua.

11. La formulación tópica de acuerdo con la presente invención se expone en la Tabla 1.
12. Se desvela además un procedimiento de tratamiento de una infestación de piojos de la cabeza de una cepa susceptible o resistente al tratamiento en un paciente humano que comprende administrar tópicamente al cuero cabelludo de un paciente humano una formulación tópica, en el que dicha formulación tópica comprende una cantidad efectiva de una avermectina, un solubilizante, un agente de suspensión, un conservante, un tensioactivo no iónico, un humectante y agua.
13. El procedimiento de acuerdo con la presente divulgación en el que la infestación de piojos de la cabeza en el paciente humano es por una cepa de piojos de la cabeza resistente a al menos un pediculicida seleccionado entre el grupo que consiste en piretrina, permetrina, lindano y malatión.
14. El procedimiento de acuerdo con la presente divulgación en el que la formulación tópica se administra al paciente humano como una dosis única.
15. El procedimiento de acuerdo con la presente divulgación en el que la formulación tópica se administra al paciente humano en dos dosis, tres dosis o cuatro dosis, siendo un intervalo de tiempo entre cualquiera de las dos dosis consecutivas de 5 a 9 días.
16. El procedimiento de acuerdo con la presente divulgación en el que la formulación tópica se administra al paciente humano, y permanece en el cuero cabelludo durante un período de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 60 minutos.
17. Un procedimiento de acuerdo con la presente divulgación en el que dicha avermectina es ivermectina.
18. Un procedimiento de fabricación de una formulación tópica de profilaxis o eliminación de piojos que comprende:
- a) preparar una primera solución disolviendo una cantidad efectiva de ivermectina en una fase de solubilización; y
 - b) añadir a la primera solución una segunda solución que comprende un agente de suspensión que comprende aceite de oliva y manteca de karité, un conservante, un tensioactivo no iónico, un humectante y cualquier combinación de los mismos en el que el aceite de oliva está presente en dicha formulación tópica a un nivel del 20 % al 30 % en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación.
19. La formulación tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en la que la fase de solubilización comprende uno o más tensioactivos.
20. La formulación tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en la que la fase de solubilización consiste esencialmente en uno o más tensioactivos.
21. Una formulación tópica que se puede usar en la profilaxis o eliminación de piojos que comprende administrar la formulación tópica preparada de acuerdo con el procedimiento de a) preparar una primera solución disolviendo una cantidad efectiva del compuesto ivermectina en una fase de solubilización y b) añadir a la primera solución una segunda solución que comprende un agente de suspensión que comprende aceite de oliva y manteca de karité, un conservante, un tensioactivo no iónico, un humectante y cualquier combinación de los mismos, a un ser humano infectado con los piojos susceptibles o resistentes al tratamiento durante un período de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 60 minutos en la que el aceite de oliva está presente en dicha formulación tópica a un nivel del 20 % al 30 % en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica adecuada para el tratamiento de una infestación de piojos púbicos y/o del cuerpo que comprende una cantidad efectiva de
- 5 ivermectina,
un solubilizante,
un agente de suspensión que comprende aceite de oliva y manteca de karité,
un conservante,
un tensioactivo no iónico,
un humectante y
- 10 agua,
- en la que la formulación tiene la consistencia de aclarado o loción en crema, el aceite de oliva está presente en la formulación a un nivel del 20 % al 30 % en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación.
- 15 2. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho solubilizante es un compuesto orgánico miscible en agua.
3. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho solubilizante comprende uno o más tensioactivos.
4. La formulación tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho tensioactivo no iónico y dicho humectante se seleccionan entre el grupo que consiste en alcohol oleílico, alcohol de lanolina, alcohol de lanolina acetilado, triestearato de sorbitano y combinaciones de los mismos.
- 20 5. La formulación tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho conservante es metilparabeno, propilparabeno o cualquier combinación de los mismos.
6. La formulación tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un acondicionador.
- 25 7. La formulación tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho acondicionador comprende ciclometicona.
8. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además:
- 30 a) una cantidad efectiva de ivermectina a un nivel de 0,1 % a 2 % peso/volumen;
b) un tensioactivo no iónico en la combinación de alcohol oleílico presente de aproximadamente un 5 % a un 15 % peso/volumen, alcohol de lanolina presente de un 5 % a un 10 % peso/volumen y alcohol de lanolina acetilado de un 10 % a un 20 % peso/volumen;
c) un triestearato de sorbitano de hasta un nivel de 2 % peso/volumen;
d) un conservante en combinación de metilparabeno de hasta un 1 % peso/volumen y propilparabeno de hasta un 0,5 % peso/volumen;
- 35 e) un acondicionador que es ciclometicona de hasta un 3 % peso/volumen;
f) un solubilizante de hasta un 15 % peso/volumen y
g) agua.
9. La formulación tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de una infestación de piojos púbicos y/o del cuerpo.
- 40 10. Un procedimiento de fabricación de una formulación tópica de profilaxis o eliminación de piojos que comprende:
- a) preparar una primera solución disolviendo una cantidad efectiva de ivermectina en una fase de solubilización;
y
b) añadir a la primera solución una segunda solución que comprende un agente de suspensión que comprende aceite de oliva y manteca de karité, un conservante, un tensioactivo no iónico, un humectante y cualquier combinación de los mismos
- 45 en el que el aceite de oliva está presente en dicha formulación tópica a un nivel del 20 % al 30% en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación.
- 50 11. Un procedimiento de fabricación de una formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la fase de solubilización comprende uno o más tensioactivos.
12. Una formulación tópica para su uso en la profilaxis o eliminación de piojos, en la que la formulación tópica se prepara de acuerdo con el procedimiento de

- a) preparar una primera solución disolviendo una cantidad efectiva de ivermectina en una fase de solubilización y
b) añadir a la primera solución una segunda solución que comprende un agente de suspensión que comprende aceite de oliva y manteca de karité, un conservante, un tensioactivo no iónico, un humectante y cualquier combinación de los mismos, a un ser humano infectado con los piojos susceptibles o resistentes al tratamiento durante un período de 1 minuto a 60 minutos

5

en el que el aceite de oliva está presente en dicha formulación tópica a un nivel del 20 % al 30% en peso de la formulación y la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación.

10

13. La formulación tópica de la reivindicación 12, en la que la fase de solubilización comprende uno o más tensioactivos.

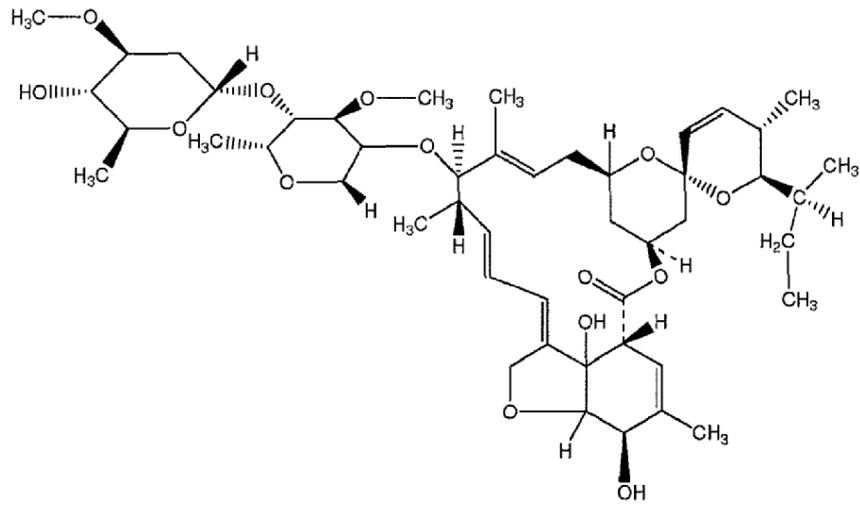


FIGURA 1A Avermectina B_{1a}

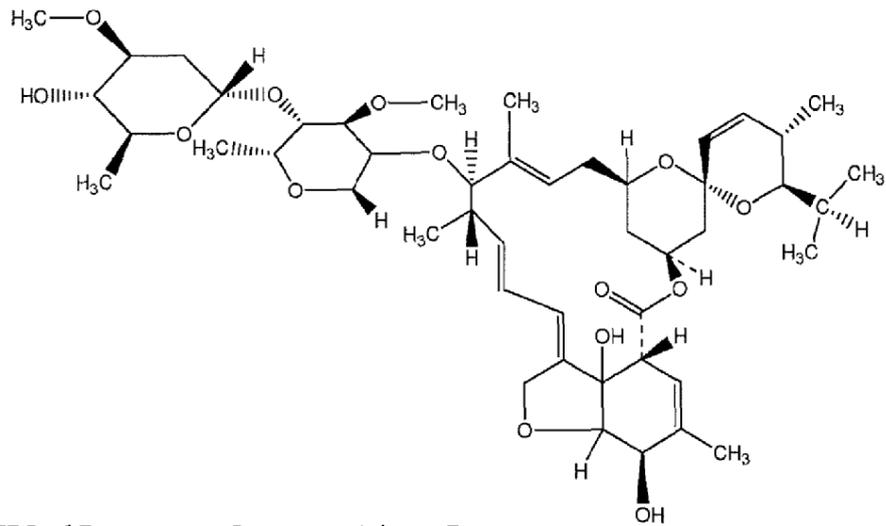


FIGURA 1B Avermectina B_{1b}

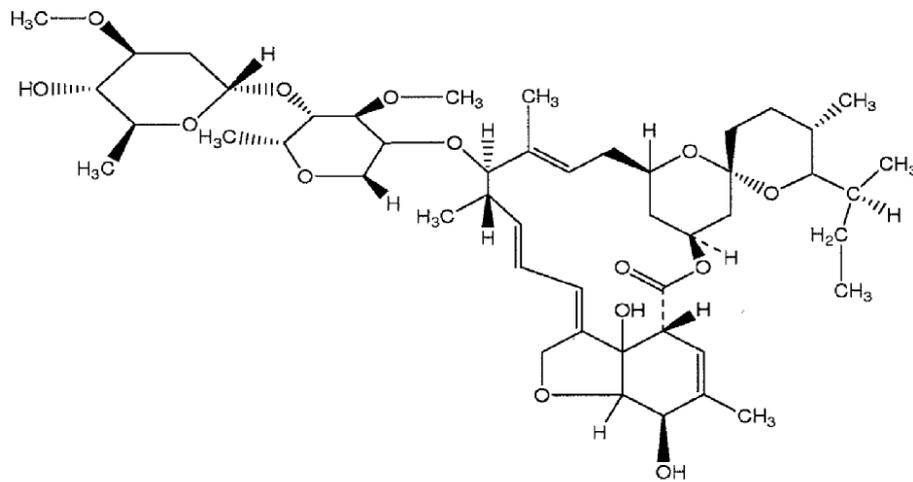


FIGURA 2A 22,23-dihidroavermectina B_{1a} (ivermectina B_{1a})

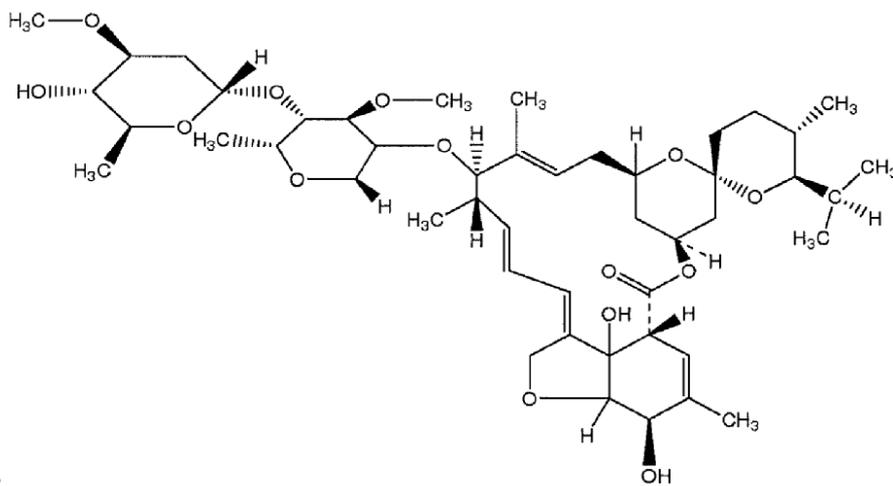


FIGURA 2B 22,23-dihidroavermectina B_{1b} (ivermectina B_{1b})

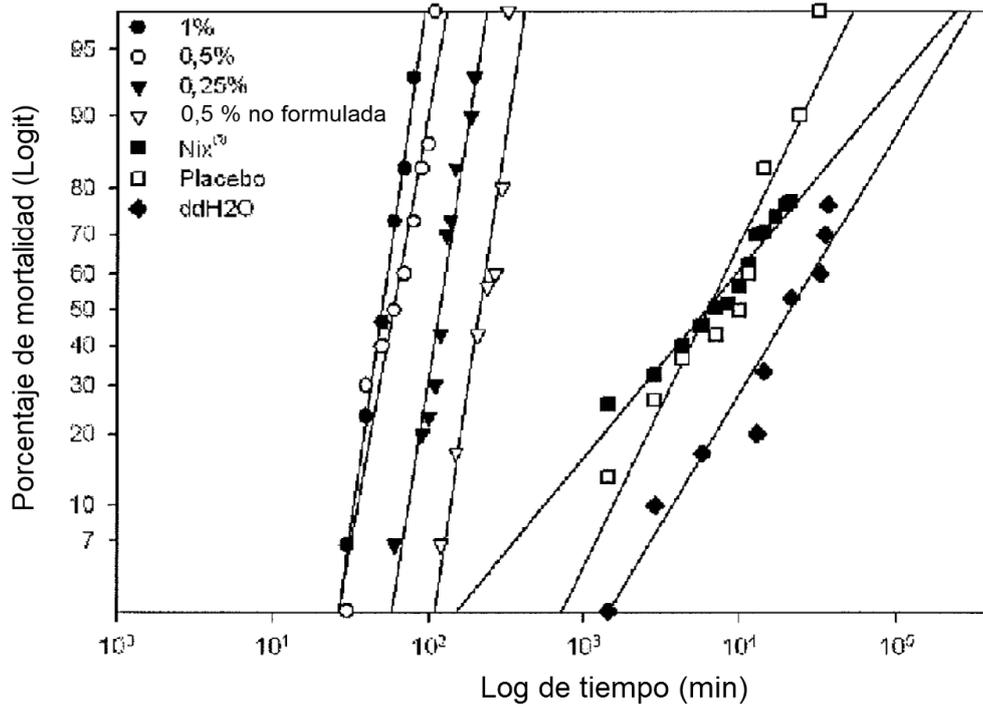


Figura 3. Log de tiempo frente al porcentaje de mortalidad de los piojos de la cabeza humana resistentes a la permetrina de la cepa del sur de Florida (SF-HL) después de una exposición de 10 minutos a formulaciones de ivermectina al 1 %, 0,5 % y 0,25 %.

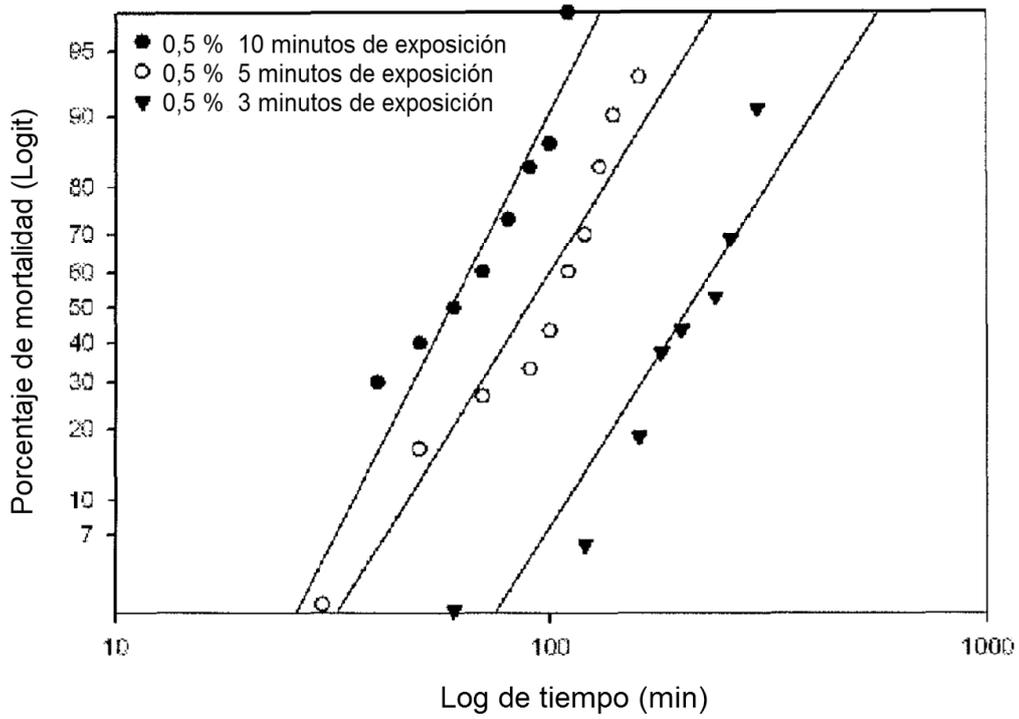


Figura 4. Log de tiempo frente al porcentaje de mortalidad de los piojos de la cabeza humana resistentes a la permetrina de la cepa del sur de Florida (SF-HL) después de exposiciones de 3 minutos, 5 minutos y 10 minutos con formulaciones de ivermectina al 0,5 %.