

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 623**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/357** (2006.01)  
**A61K 31/365** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2015 PCT/EP2015/059104**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15165856**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2015 E 15717920 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3137052**

54 Título: **Tratamiento o prevención de la queratosis seborreica utilizando artemisinina y derivados de la misma**

30 Prioridad:

**28.04.2014 EP 14166277**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.12.2018**

73 Titular/es:

**EPIPHARM AG (100.0%)  
 Hauptstrasse 67 Postfach 179  
 4102 Binningen, CH**

72 Inventor/es:

**SIFT CARTER, ROSEMARIE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 694 623 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento o prevención de la queratosis seborreica utilizando artemisinina y derivados de la misma

## Antecedentes

5 La presente invención se relaciona con el tratamiento o prevención de la queratosis seborreica de la piel con formulaciones localmente aplicadas; en particular formulaciones tópicas. Además, se relaciona con formulaciones tópicas apropiadas para este propósito.

10 La queratosis seborreica es uno de los tumores de la epidermis más comunes, no cancerosos, benignos. Es un crecimiento dérmico no dañino que se origina en los queratinocitos de la epidermis. Los queratinocitos son el tipo celular predominante en la epidermis, la capa más externa de la piel, que constituyen 80% de las células que se encuentran en ella. Esos queratinocitos se encuentran en la capa basal (estrato basal) de la epidermis y a veces se hace referencia a ellos como "células basales" o "queratinocitos basales".

15 La función principal de los queratinocitos es la formación de una barrera contra el daño ambiental como patógenos (bacterias, hongos, parásitos y virus), calor, radiación por UV y pérdida de agua. La queratinización es parte de la formación de barrera física (cornificación), en la que los queratinocitos producen más y más queratina y experimentan una diferenciación terminal. Los queratinocitos completamente cornificados (corneocitos) que forman la capa más externa, el estrato córneo, constantemente son desescamados y remplazados por nuevos corneocitos.

20 Dentro de la epidermis, los queratinocitos se asocian con otros tipos celulares tales como los melanocitos y las células de Langerhans. Los queratinocitos modulan el sistema inmune y son productores potentes de mediadores antiinflamatorios (tales como IL-10 y TGF- $\beta$ ). Los queratinocitos también contribuyen a proteger al cuerpo de la radiación ultravioleta modulando la pigmentación de la piel, tomando y almacenando melanosomas, las vesículas que contienen la melanina fotoprotectora endógena, de los melanocitos epidérmicos.

25 La queratosis seborreica aparece en forma de los llamados crecimientos o lesiones (que también se denominan como cornificaciones seborreicas), que se pueden encontrar en muchas áreas del cuerpo, incluyendo la cara, orejas, cuello, brazos, pecho, hombros, espalda y estómago así como también en el dorso de las manos. Sin embargo, a diferencia de las excrecencias, por lo general no se encuentran en las plantas de los pies o en las palmas.

30 Las lesiones pueden ser de forma redonda u ovalada y sentirse ya sea ligeramente elevadas (por ejemplo como una cicatriz en una herida en curación) como completamente planas. La formación de las lesiones típicamente implica la hiperqueratosis y acantosis (una hiperplasia epidérmica difusa; es decir, un engrosamiento de la epidermis por una proliferación incrementada de células en el estrato basal y el estrato espinoso). A menudo comienzan como pequeñas áreas planas y rugosas y con el tiempo desarrollan una superficie más gruesa, exoftica, a veces fisurada, tipo verruga, que puede tener una apariencia cerosa, grasosa o sebácea: de ahí el término "seborreico". Algunas veces, se pueden observar las inversiones pseudo-quísticas y la inclusión de glóbulos córneos en o sobre la lesión. En su mayoría, las lesiones se ven como si estuvieran pegadas sobre la piel, porque tienen líneas de demarcación bien definidas con la piel circundante y típicamente solo las capas superiores de la epidermis, es decir, la capa más externa de nuestra piel, se encuentra implicada en su formación. El tamaño de las lesiones varía de muy pequeñas de solo unos cuantos milímetros hasta más de 2,5 centímetros.

40 Las lesiones pueden tener varios colores, que van desde blanco o amarillo, tostado claro a café oscuro, a veces negro, dependiendo del grado de contenido de melanina. Raramente, también pueden ser blancas o amarillas. Aunque las cornificaciones seborreicas a menudo se asocian con un aumento en la pigmentación y pueden parecer lunares, nevos, lentigos solares o lentigos, se han distinguido de tales lesiones/tumores melanocíticos hiperpigmentados que son causados por una disfunción de los melanocitos. A diferencia de, por ejemplo, los nevos (que se basan en una proliferación anormal de melanocitos ubicados en la capa basal de la epidermis, la zona de unión entre la epidermis y la dermis), la queratosis seborreica se origina en los queratinocitos como se mencionó en lo anterior.

45 En algunos casos, las lesiones por queratosis seborreica además pueden ser difíciles de distinguir del melanoma, un tipo muy grave de cáncer de piel, debido lo cual deben revisarse por un dermatólogo en caso de duda.

50 Las cornificaciones seborreicas también se conocen como "verrugas seborreicas" o "excrecencias seborreicas" "excrecencias seniles" "acantoqueratosis benigna" y como "papiloma de célula basal". Sin embargo, estos términos utilizados para la queratosis seborreica están mal empleados. En primer lugar, la queratosis seborreica no se limita a una distribución seborreica (cuero cabelludo, parte media de la cara, pecho, parte superior de la espalda) ni se forma a partir de las glándulas sebáceas como en el caso de la hiperplasia sebácea. En segundo lugar, la queratosis seborreica no tiene nada en común con las excrecencias (verrugas) que no son de origen viral y que no están asociadas con el virus del papiloma humano. El término "excrecencia senil" también está mal empleado. A pesar de que su aparición se produce usualmente a una edad media (más de 40) son un hallazgo común también en pacientes jóvenes; por ejemplo, 12% de los de 15 a 25 años de edad (Gill D., Dorevitch A., Marks R.; La prevalencia de la cornificaciones seborreicas en personas de 15 a 30 años de edad: ¿es el término queratosis senil redundante? Arch.Dermatol. 2000 Jun; 136(6):759-62).

Las variantes de las cornificaciones seborreicas incluyen las estucoqueratosis: numerosas pequeñas lesiones grises y secas que parecen estar adheridas que usualmente se encuentran en la parte inferior de las piernas y pies; dermatosis papulosa negra: numerosas pápulas verrugosas de color café en el rostro, cuello y pecho de los individuos de piel oscura; queratosis seborreicas irritadas; lesiones inflamadas, a menudo rojas y con costras que pueden parecer cáncer de piel, y queratosis liquenoide: queratosis curada o lentigo, a menudo de color rosa o gris.

No se conoce la causa de la queratosis seborreica o el mecanismo exacto de la formación de las lesiones de queratosis seborreica. Las cornificaciones seborreicas se consideran de naturaleza degenerativa, aparecen como parte del proceso de envejecimiento de la piel. Conforme pasa el tiempo, las cornificaciones seborreicas se vuelven más numerosas. Hombres y mujeres son afectados por igual. Algunas personas heredan una tendencia a desarrollar un número muy grande de éstas.

La mayoría de las lesiones aparecen en áreas de la piel que por lo general están cubiertas por ropa, tal como el pecho, hombros, espalda y estómago; de este modo, la exposición a la luz UV no parece ser la causa de las lesiones de queratosis seborreica. Otros factores externos, físicos y/o químicos, no parecen promover la queratosis seborreica.

Ni la presencia ni la ausencia de ninguna proteína específica es exclusiva de la queratosis seborreica. Se cree que las lesiones consisten de células epidérmicas senescentes acumuladas en la detención de la fase G1 del ciclo celular que fallan histológicamente en diferenciarse como células epidérmicas basales normales, aunque se multiplican, se queratinizan y maduran en células escamosas. Análisis inmunohistoquímicos han mostrado diferencias entre las células de lesión y las células dérmicas normales en la expresión de citoqueratinas, involucrina, ras P21 y transglutaminasa epidérmica. Además, se encontró que las células de queratosis seborreica aumentaron la expresión de la interleucina-2, factor-a de necrosis de tumor, enzima-1  $\alpha$  convertidora de endotelina, p73, interferón- $\gamma$  y linfoxina ARNm y bajaron la regulación de IL-1  $\alpha$  en comparación con la epidermis normal alrededor de la lesión.

El hecho de que la queratosis seborreica a menudo se dé en familias, con el riesgo de aumentar el número de parientes afectados, sugiere una cierta disposición genética. Estudios más recientes, por ejemplo, indican una mutación de activación frecuente del receptor FCF (factor de crecimiento de fibroblastos) como un posible mecanismo. Otros proponen un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, p16, que se expresa en todas las células de lesión o un desequilibrio en las proteínas p53 y Bcl-2; todas conducen a una supresión de la apoptosis y, por consiguiente, a la acumulación de células (Burkhart *et al.*; "Use of a keratolytic agent with occlusion for topical treatment of hyperkeratotic seborrheic keratoses"; SKINmed: Dermatology for the Clinician, Vol. 7, número 1, p. 15-18, Ene/Feb 2008).

Las lesiones de queratosis seborreica son benignas, no contagiosas y, a diferencia, por ejemplo de los nevos, no desarrollan etapas pre-cancerosas. Solo muy raramente las cornificaciones seborreicas de erupción pueden indicar un tumor maligno interno subyacente, por ejemplo adenocarcinoma gastrointestinal. El síndrome se conoce como el signo de Leser-Trélat. Un dermatólogo puede decidir eliminar una o más lesiones para propósitos de diagnóstico diferencial si tienen una apariencia sospechosa o simplemente si están causando incomodidad física o emocional al paciente; por ejemplo, si las lesiones se consideran antiestéticas y/o si las lesiones interfieren con la ropa, joyería, navajas de rasurar durante el afeitado o similares, que puedan conducir a sangrados e infecciones. Esta incomodidad física o emocional de los pacientes a menudo es tan intensa y duradera que los pacientes expresan un fuerte deseo de deshacerse de las lesiones o al menos reducir su tamaño y/o coloración.

Los métodos de eliminación que se usan comúnmente incluyen la crioterapia, electroterapia, curetaje y tratamiento láser (por ejemplo, utilizando láseres erbio-YAG). Durante la crioterapia, las lesiones se rocían o limpian con una torunda con nitrógeno líquido que causan que se congelen, formen ampollas pequeñas y se desprendan en escamas durante los días o semanas siguientes. Con la electroterapia, las lesiones se tratan con una corriente eléctrica que causa que se dessequen y/o evaporen. La electroterapia se puede combinar con curetaje, lo que significa quitar raspando las lesiones utilizando una cucharilla afilada o un "sling"; esta última puede aplicar una corriente eléctrica en la lesión mientras que la quita raspando para prevenir el sangrado. Esto también se llama cauterización. Típicamente, el área se anestesia antes del procedimiento. Con todo, los métodos son invasivos, dolorosos y se asocian con ciertos riesgos como cicatrices y decoloración de la piel.

Algunas tiendas en línea ofrecen píldoras a base de hierbas para ingestión oral para atacar la queratosis seborreica, tal como Kenofax, Rhinical, Sebeton o Sebarec. Estas píldoras contienen una amplia variedad de extractos vegetales de, por ejemplo, *Swertia chirata*, *Fumaria officinalis*, *Tephrosia purpurea*, *Sphaeranthus indicus*, *Zizyphus vulgaris*, *Terminalia chebula*, *Cassia absus*, *Melia azadirachta*, *Lycopodium clavatum*, *Berberis aristata*. Aunque son presumiblemente comunes en los Himalayas, la mayoría de estas plantas no se consideran plantas medicinales aprobadas y bien conocidas en Europa o Norteamérica. Así, además de la aparente falta de estudios de toxicidad para estas píldoras y los métodos y sitios de manufactura potencialmente dudosos, permanece el riesgo de reacciones alérgicas a una o más de las mezclas de múltiples componentes en tales píldoras. Además, no proporcionan un tratamiento tópico o local, lo que muchos prefieren con el fin de limitar los efectos secundarios indeseables.

Se han descrito algunas formulaciones tópicas aplicadas en el tratamiento (cosmético) de, por ejemplo, decoloraciones en la piel y/o enfermedades de la piel asociadas con hiperqueratosis en la técnica anterior.

Por ejemplo, el documento WO 2012/080466 describe compuestos de ingenol, tales como el ingenol-3-angelato y su uso tópico en el tratamiento de la queratosis seborreica. Los compuestos de ingenol se administran, por ejemplo, en la forma de un gel a base de alcohol isopropílico.

Herron *et al.*, probaron formulaciones tópicas de fármacos típicos para la psoriasis en las lesiones de queratosis seborreica en regímenes de aplicación diaria o dos veces al día: calcipotriol (0,005% pomada), tazaroteno (0,1% crema) o imiquimod (5% crema) ("Seborrheic keratoses: A study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene, and topical imiquimod"; *Int. J. Dermat.*; Vol. 43, Núm. 4, páginas 300-302, Abril 2004). Herron *et al.* trataron de beneficiarse de los efectos favorecedores del calcipotriol y el tazaroteno en la diferenciación de los queratinocitos y sus efectos antiproliferativos, así como del efecto modulador inmune del imiquimod que fue exitoso con las verrugas refractarias y molluscum contagiosum y neoplasmas tal como las queratosis premalignas y el carcinoma de células escamosas. Los resultados no fueron satisfactorios: una aplicación diaria de calcipotriol, tazaroteno e imiquimod no resultó en una mejoría clínica. Una aplicación dos veces al día de tazaroteno causó mejoría clínica e histológica solamente en menos de la mitad de los pacientes. Además, la efectividad del tazaroteno está limitada por su irritación, 2/3 de los pacientes reportaron quemazón, prurito y enrojecimiento. Además, el tazaroteno, como la mayoría de los retinoides, no está permitido durante el embarazo y las mujeres en edad fértil tendrían que usar medidas de anticoncepción adecuadas cuando utilicen el tazaroteno tópicamente.

El documento US 7.381.427 B2 describe las composiciones y métodos tópicos para el tratamiento, retirada, eliminación y prevención de las cornificaciones seborreicas utilizando tratamientos seguros, confiables, efectivos, biocompatibles sin formación de cicatrices, sangrado, quemazón, congelamiento, choques e hipo o hiperpigmentación; tales tratamientos implican el uso de altas concentraciones de peróxido de hidrógeno como agente activo (al menos alrededor de 23%; por ejemplo 43-48%). De forma opcional, las composiciones además pueden contener vitaminas, aminoácidos, inhibidores de la melanina tal como ácido kójico, ácidos orgánicos tales como ácido láctico y hormonas tales como melatonina y/o varios otros componentes. Se observa que el documento US 7.381.427 B2 no menciona la artemisinina ni sus derivados o extractos vegetales similares de la misma familia. De forma adicional, más de una vez los autores mencionan las cornificaciones seborreicas que se han vuelto malignas o que están en riesgo de volverse malignas, lo que, de acuerdo con el conocimiento común sobre la queratosis seborreica no ocurre con estos tipos de lesiones. Esto puede indicar que los autores le dan al término queratosis seborreica un significado mucho más amplio que el que se ha establecido en la comunidad científica, por ejemplo, que también abarca a otras condiciones de la piel tales como los nevus que tienen una etiopatogénesis diferente a las cornificaciones seborreicas como se definen comúnmente.

Burkhart *et al.* reportaron en 2008 que aún no existe tratamiento tópico recomendado comúnmente para las lesiones por queratosis seborreica y por consiguiente probaron urea al 50% bajo oclusión con el fin de tratar lesiones antiestéticas ("Use of a keratolytic agent with occlusion for topical treatment of hyperkeratotic seborrheic keratoses"; *SKINmed: Dermatology for the Clinician*, Volumen 7, número 1, páginas 15-18, enero/febrero 2008). Las sustancias queratolíticas, tales como la urea, el ácido salicílico, ácido láctico y ácido retinoico son conocidas por aquellos con experiencia en la técnica desde hace mucho tiempo y han sido aplicados en forma de, por ejemplo, cremas, pomadas, pastas, soluciones y barnices; por ejemplo, con el fin de suavizar la queratina de la piel y tratar, de ese modo, las excrecencias y otras lesiones en las que la epidermis produce piel en exceso. Aunque no se han reportado efectos secundarios, el éxito de aplicar urea y quitar raspando las lesiones fue limitado: se podría alcanzar algo de reducción del grosor de las lesiones de queratosis seborreica pero las lesiones persisten aunque con tamaño reducido. Burkhart *et al.* además advirtieron que la selección de los pacientes que estaban muy frustrados con la condición y deseaban cualquier ayuda con su mal pudo haber sesgado parcialmente las respuestas del estudio; es decir, incluso el éxito más pequeño con el tratamiento fue calificado muy positivamente. Esto resalta la fuerte necesidad de un tratamiento tópico para la queratosis seborreica.

El documento US 2010/0061948 A1 describe el tratamiento de decoloraciones de la piel en general utilizando composiciones blanqueadoras de la piel que comprenden artemisinina. La artemisinina (también llamada Qinghaosu en la medicina tradicional china) es una sesquiterpenlactona con un grupo peróxido, que hasta ahora ha sido examinada y utilizada principalmente como un fármaco contra la malaria sistemáticamente activo. La artemisinina es muy difícil de disolver en agua; sin embargo, se han desarrollado derivados de la artemisinina más solubles en agua, tal como la dihidroartemisinina o el artesunato. De acuerdo con el documento US 2010/0061948 A1, la artemisinina supuestamente suprimió la síntesis de melanina y la actividad de la tirosinasa para inhibir la pigmentación del melasma y las pecas. Sin embargo, la etiopatogénesis del melasma y las pecas difiere de aquella de la queratosis seborreica. Por ejemplo, a diferencia de las lesiones por queratosis seborreica, las pecas (también llamadas lentigo solaris) y el melasma son desordenes de los melanocitos y promovidos por la luz del sol; el melasma además a menudo es activado por fármacos como las hormonas anticonceptivas.

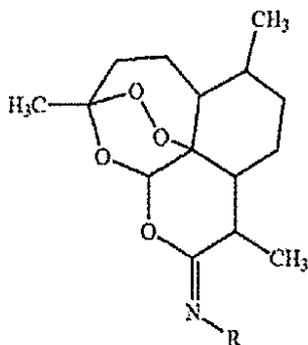
El documento US 2010/0061948 A1 no menciona la queratosis seborreica; la mera supresión de la pigmentación por sí misma no resolvería la hiperqueratosis, la causa de las lesiones, que a menudo conducen a que la ropa, joyería o navajas de rasurar sean atrapadas en las lesiones por queratosis seborreica, en particular, las exofíticas.

Se describe otra composición blanqueadora de la piel en el documento US 2013/0259815 A1. La aplicación describe métodos para aclarar la piel mediante la aplicación de ciertos compuestos aromáticos en la piel o extractos botánicos que contengan tales compuestos; por ejemplo, extractos de *Acronychia acidula*. Se describen varias condiciones de la piel que necesitan aclarado (o blanqueado, abrillantado, emparejamiento del tono de la piel, reducción del color cetrino); principalmente las marcas y/o lesiones hiperpigmentadas incluyendo, pero no limitadas a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas por la edad, manchas por el sol, lentigos seniles, pecas, lentigos simples, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentiginas, efélides, combinaciones de dos o más de las mismas y similares. Sin embargo, el documento US 2013/0259815 A1 no menciona extractos de *Artemisia annua* y/o artemisinina o derivados de la misma.

El documento US 8.193.376 B2 describió formulaciones, apropiadas para aplicación oral o tópica, para el tratamiento de infecciones y padecimientos tópicos, tales como acné, rosácea, decoloraciones de la piel y manchas por edad. Las formulaciones comprenden ciertos derivados de artemisinina (y otros principios activos contenidos en extractos de *Artemisia annua*) con aminoácidos, péptidos y aminoazúcares, así como también isómeros y sales de la misma de acuerdo con la fórmula:

que posee un amplio espectro de actividad biológica antibacterial y antifúngica. El documento US 8.193.376 B2 además describe que la artemisinina y sus derivados poseen propiedades virucidas y virostáticas, anti-malaria, anti-cáncer y anti-protozoarios. Sin embargo, a diferencia del acné descrito y la rosácea, la queratosis seborreica no implica ninguna infección bacteriana, viral o parasítica, y, además, no implica degeneración cancerosa de la célula. Por tanto, la queratosis seborreica no se beneficiaría de ninguna de las propiedades de la artemisinina (o sus derivados) descritos en el documento US 8.193.376 B2.

Además, las formulaciones de artemisinina para aplicación tópica, oral o parenteral son descritas por Thornfeldt en, por ejemplo los documentos US 4978676 A o JPH03-170422. Se aplicó exitosamente la artemisinina y sus análogos de forma tópica para el tratamiento de tres pacientes con psoriasis y después además se asumió que tales composiciones también serían efectivas contra las hemorroides, tubérculos, melanoma maligno, queratosis antes de volverse maligna, lunar maligno, cáncer de células basales, tumores virales (por ejemplo, excrecencias, molluscum contagiosum y virus orf (*Ecthyma contagiosum*)); así como también condiciones de la piel inducidas por rayos UV y tumores (por ejemplo, enfermedades de la piel con formación de ampollas tales como xerodermia pigmentosa, penfigoide o pénfigo; erupción polimorfa lumínica; enfermedades vasculares del colágeno tal como lupus eritematoso, enfermedades del tejido conectivo mixto o dermatomiositis; enfermedad de Bowen o cáncer de las



células escamosas). Sin embargo, Thornfeldt no proporciona ningún detalle relativo a la mecánica que pueda elucidar la relación entre todas las enfermedades mencionadas en lo anterior y/o porque todas ellas probablemente responderían a un tratamiento con artemisinina o sus derivados. Tampoco menciona la queratosis seborreica, y ninguna de las enfermedades descritas está asociada con la queratosis seborreica. (El término “queratosis antes de volverse maligna” en el resumen del documento JPH03-170422, se refiere claramente solo a aquellos tipos de queratosis que, a diferencia de la queratosis seborreica, son capaces de degenerar a un estadio maligno; por ejemplo la queratosis precancerosa y la queratosis actínica típicamente inducida por rayos UV).

En el documento EP 1940383 B1, el uso de la artemisinina o sus derivados en formulaciones tópicas se describe para el tratamiento de lunares pigmentados benignos; en particular aquellos de origen melanocítico, tales como los nevos melanocíticos (adquiridos y congénitos), lentiginas (manchas por la edad y el sol) o enfermedades de pigmentación y máculas pigmentadas de las membranas mucosas. Sin embargo, el documento EP 1940383 B1 no menciona las cornificaciones seborreicas. Como se indicó antes, las lesiones por queratosis seborreica y melanocítica (nevos, lentiginas) difieren significativamente en su etiología y patogénesis. En contraste con las lesiones melanocíticas, las cornificaciones seborreicas son epiteliales y no son proliferaciones melanocíticas. El pigmento melanina en las cornificaciones seborreicas está alojado en los queratinocitos y no en los melanocitos. Las cornificaciones seborreicas son proliferaciones epidérmicas que están tipificadas por acantosis asociadas con un aumento en el número de queratinocitos y papilomatosis de la epidermis que pueden activar un aumento en la producción de melanina en melanocitos y una mayor pigmentación de queratinocitos. Se ha encontrado que los queratinocitos en algunas queratosis seborreicas albergan mutaciones específicas que son completamente diferentes de aquellas que se encuentran en los nevos melanocíticos. Las lesiones melanocíticas (nevos, lentiginas),

por otro lado, son proliferaciones melanocíticas caracterizadas por un mayor número de melanocitos y pigmentación. La formación de nidos de melanocitos en la epidermis o en la dermis es típica de los nevos y su hiperpigmentación es causada por un aumento sustancial en el número de melanocitos. A partir de los conocimientos actuales, las cornificaciones seborreicas usualmente no se volverán malignas, mientras que, aunque raramente, un melanoma se puede desarrollar en un nevo elastomérico pre-existente.

#### Sumario de la invención

La invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) para su uso en el tratamiento o prevención de la queratosis seborreica como se define en la reivindicación 1, en el que este compuesto se administra de forma local a un sujeto con necesidad del mismo. En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según la fórmula (I) para su uso en el tratamiento o prevención de la propagación de la queratosis seborreica que comprende la administración local de esta composición farmacéutica a un sujeto con necesidad de la misma. Se proporcionan realizaciones ventajosas en las reivindicaciones dependientes.

En particular, el compuesto de fórmula (1) puede seleccionarse de artemisinina, dihidroartemisinina, artesunato y arteméter, en particular del artesunato y arteméter. El compuesto se puede incorporar en una composición farmacéutica, por ejemplo, en forma de una formulación tópica, tal como una pasta, una pomada, una suspensión, una loción, una solución, un gel, un atomizador, un apósito y una crema. El contenido del compuesto en la composición puede estar en la gama de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40% en peso. De manera opcional, la composición puede comprender una combinación de dos o más compuestos de la fórmula (1).

La administración local al sujeto puede realizarse mediante la administración local del compuesto o la composición que comprende el compuesto a la piel, en particular en un área de la piel que estuvo o que se encuentra afectada por queratosis seborreica.

En una realización específica de la invención, el sujeto además se trata exfoliando la piel del sujeto en el área afectada por queratosis seborreica. La exfoliación puede realizarse después de la administración de un agente exfoliante, tal como una enzima o un agente exfoliante químico.

Además, el sujeto puede ser co-tratado con un agente terapéutico adicional que no sea un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3. El agente terapéutico adicional puede ser, por ejemplo, una sustancia para promover la curación de la piel o una sustancia antiinflamatoria seleccionada de fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos. Tal agente puede, de forma opcional, incorporarse dentro de la composición que comprende el compuesto de fórmula (1).

#### Definiciones

Los términos “comprende” o “que comprende” con referencia a cualquier característica significan que la característica respectiva debe estar presente, pero sin excluir la presencia de otras características.

“Un” o “uno” no excluye una pluralidad.

“Esencialmente”, “alrededor de”, “aproximadamente”, “sustancialmente” y similares en relación con un atributo o valor incluyen un atributo exacto o el valor preciso, así como también cualquier atributo o valor que se considere, típicamente, que cae dentro de un intervalo o variabilidad normal aceptada en el campo técnico concerniente. Por ejemplo “sustancialmente libre de agua” significa que no se incluye agua deliberadamente en la formulación, pero esto no excluye la presencia de humedad residual.

Los valores porcentuales son porcentajes en peso a menos que se indique lo contrario.

Los términos agente activo, agente terapéutico, ingrediente farmacéutico activo (API), principio activo, fármaco, agente bioactivo se usan como sinónimos y se refieren a un compuesto o combinación de compuestos que son activos farmacéuticamente contra una condición no deseada.

Como se usa en la presente, el término “queratosis seborreica” se refiere típicamente a la condición como tal, mientras que el término “cornificación seborreica” se refiere a las lesiones visibles en la piel de un sujeto afectado con la condición.

El término “tratamiento”, como se usa en la presente, incluye una intervención terapéutica capaz de efectuar una cura de una enfermedad, padecimiento o síntoma, pero también una mejoría, reducción, control, control de la progresión, prevención de la progresión, prevención de la reaparición y similares. Se entiende que el término “prevención” incluye la prevención de una enfermedad, padecimiento o síntoma, así como también la prevención de su posterior crecimiento y propagación y/o de su reaparición o progresión después de una mejoría inicial.

Como se usa en la presente, el término “pomada” se refiere a una formulación tópica esencialmente libre de agua que comprende una base de pomada anhidra de una sola fase y típicamente un agente activo. El término “base de pomada” se refiere a una formulación de pomada libre de ingredientes activos.

Los términos “paciente” y “sujeto” se utilizan de forma intercambiable en la presente. De forma típica, los términos se refieren a humanos. Sin embargo, la invención no está limitada solo a humanos y puede ser empleada en animales si se requiere.

5 “Terapia de combinación” o “co-tratamiento” significa que el paciente recibe dos o más tratamientos de manera simultánea. Por ejemplo, se administran dos medicaciones diferentes al sujeto en el mismo día, utilizando la misma o diferente ruta de administración o régimen de dosificación. La expresión incluye el tratamiento con una sola composición farmacéutica que comprende dos o más ingredientes activos, en particular ingredientes activos de diferentes clases.

10 “Simultáneamente” o “de forma simultánea” con respecto a los componentes de una terapia de combinación significa que, independientemente de cualquier régimen de administración específico, la terapia de un paciente con un primer componente de la terapia de combinación está en curso mientras se usa un segundo componente.

Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como una limitación de las realizaciones que se representan en cualquiera de los dibujos.

Una sola unidad puede cumplir las funciones de varias características enumeradas en las reivindicaciones.

15 Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra una lesión por queratosis seborreica localizada en el tronco de un sujeto en el día 0 (izquierda) y en el día 42, es decir, 6 semanas después de que se inició el tratamiento (derecha).

La **Figura 2** muestra una lesión por queratosis seborreica localizada en el tronco de un sujeto en el día 0 (izquierda) y en el día 42, es decir, 6 semanas después de que se inició el tratamiento (derecha).

20 Descripción detallada de la invención

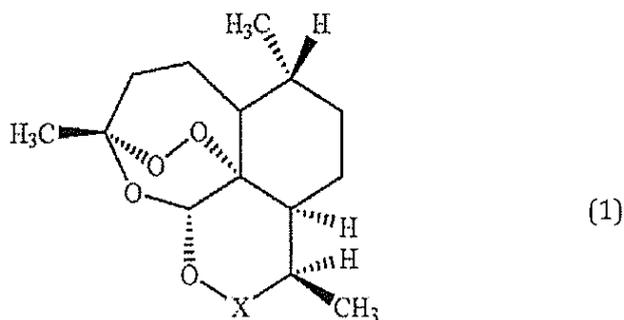
El objeto de la presente invención es proporcionar un tratamiento o prevención efectivo de la queratosis seborreica. Este objeto se consigue mediante un compuesto para su uso según se define en la reivindicación 1.

25 En particular, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) para su uso para tratar o prevenir la queratosis seborreica que se caracteriza por la administración local de este compuesto a un sujeto con necesidad del mismo:

en donde:

X representa CO, CHOZ o CHNRZ;

30 Z se selecciona de hidrógeno; alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal y ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>); aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>); m- y p-CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)COOM; COR<sup>3</sup>; CSR<sup>3</sup>; C(NR<sup>6</sup>)R<sup>3</sup>; SOR<sup>4</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>N; SO<sub>2</sub>OM; SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; SO<sub>2</sub>O-



artemisinilo; SO<sub>2</sub>NH-artemisinilo; POR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; PSR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;

35 R<sup>3</sup> se selecciona de un alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>); ariloxi de (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOM, en el que n es un número entero de 1 a 6; y 10α-di-hidroartemisinila;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de un alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>); aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>); OM; alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; ariloxi de (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o

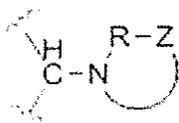
ramificada; alquilo de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>) y aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>).

M representa hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable;

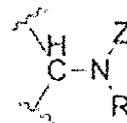
5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de un alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos forman un puente alquilenos de (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), y

R se selecciona del hidrógeno; alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquilo de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>), y aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>).

10 Cuando sean químicamente factibles diferentes configuraciones de sustituyentes, todas ellas se incluyen. Por ejemplo, el sustituyente "X = CHNRZ" puede entenderse como:



o



15 Sorpresivamente se descubrió que las lesiones por queratosis seborreica pueden tratarse exitosamente con tales compuestos cuando se administran de forma local. Las lesiones tratadas de acuerdo con la invención no se propagan, ni crecen o maduran más. En su lugar, se vuelven más pequeñas y claras en color y finalmente se convierten en casi invisibles en la mayoría de los casos.

20 También se observó de forma sorpresiva que, durante el tratamiento de las áreas de la piel ya afectadas (que pueden ser más susceptibles a desarrollar lesiones posteriores) con los compuestos de fórmula (1), la formación de nuevas o más lesiones de queratosis seborreica en tales áreas de la piel se previno de forma exitosa. Aunque el uso tópico de los derivados de la artemisinina para el tratamiento de lunares es conocido en la técnica, estos efectos son totalmente inesperados debido a las diferencias inherentes en la etiopatogénesis entre las lesiones de origen queratinocítico (es decir, queratosis seborreica) y los lunares pigmentados de origen melanocítico (es decir, nevos de células névicas, lentigos o lunares pigmentados de las membranas mucosas).

25 Como se utiliza en la presente, un sujeto con necesidad del tratamiento de la invención es un sujeto o paciente que tiene queratosis seborreica o que tiene un riesgo particular de desarrollar queratosis seborreica. De forma alternativa, el sujeto estuvo afectado previamente por queratosis seborreica y está en riesgo de reaparición de la queratosis seborreica. De forma opcional, el uso del compuesto según la invención además incluye un paso para identificar a un sujeto que esté siendo afectado por la queratosis seborreica y/o que esté en riesgo de reaparición de queratosis seborreicas, y este paso se realiza antes de la administración local del compuesto de fórmula (1) a tal sujeto.

30 En una de las realizaciones preferidas, se selecciona el compuesto de fórmula (1) de artemisinina, dihidroartemisinina, compuestos que contienen un grupo carboxilo tal como artesunato, arteméter, arteéter, propil carbonato de dihidroartemisinina, artemisona y ácido artelínico, y/u otros compuestos donde X es CHOZ y Z se selecciona de m- y p-CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) COOM y COR<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOM. Con los compuestos donde X es CHOZ, la configuración en el átomo C del grupo CHOZ (es decir, el átomo C<sub>10</sub> de la cadena principal de sesquiterpeno) puede ser (R) o (S). El compuesto también puede utilizarse en forma de una mezcla de C<sub>10</sub>-epímeros donde la proporción entre los dos epímeros puede lograrse mediante la reducción de artemisinina y/o mediante el intercambio del grupo C<sub>10</sub>-hidroxilo por un hidroxilo diferente derivado de agua o de uno de los nucleófilos utilizados en la síntesis.

40 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste de artemisinina, dihidroartemisinina, artesunato y arteméter. En particular, el artesunato y el arteméter son compuestos preferidos para llevar a cabo la invención.

Los compuestos de fórmula (1) se pueden utilizar individualmente o como una combinación de dos o más de estos compuestos.

45 Como se mencionó, los compuestos de fórmula (1) son conocidos. Pueden aislarse a partir de plantas u obtenerse de procesos de fermentación biológica comúnmente conocidos. Por ejemplo, la artemisinina (X es CO) puede aislarse de la planta *Artemisia annua*. La dihidroartemisinina (X es CHOH) puede prepararse, por ejemplo, mediante una reducción de artemisinina con borohidruro de sodio en metanol a aproximadamente 0°C. La información detallada sobre cómo obtener los compuestos de fórmula (1) se puede encontrar, por ejemplo, en el documento EP 1940383 B1.

50 La invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (1) como se describe arriba para su uso para tratar o prevenir la queratosis seborreica que comprende la

administración de esta composición farmacéutica de a un sujeto con necesidad de la misma. En particular, la composición puede comprender uno o más de los compuestos preferidos, tal como artemisinina, dihidroartemisinina, artesunato y arteméter.

5 El compuesto o composición se puede administrar por medio de administración local en un área de la piel del sujeto que estuvo o se encuentra afectado por queratosis seborreica. La administración local en la piel se puede realizar de forma manual y, opcionalmente, empleando un dispositivo o asistente para la aplicación. El área de piel que está afectada por queratosis seborreica es el sitio de una lesión por queratosis seborreica.

10 De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (1) puede ser formulado en una formulación (o preparación o composición) apropiada para aplicación local, en particular para aplicación tópica (cutánea). Tal formulación tópica puede, por ejemplo, ser una pasta, una pomada, una suspensión, una loción, una solución, un gel, un atomizador, un apósito o una crema, como se describirá en lo siguiente con más detalle.

15 El contenido, o concentración, de un compuesto o fórmula (1) en tal formulación, se puede seleccionar de una amplia gama, puesto que se ha demostrado que los derivados de artemisinina son bien tolerados. En una realización, el contenido del compuesto está en el intervalo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40% en peso, basado en el peso de la formulación. De forma opcional, el contenido está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En una realización adicional, el contenido está en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% en peso.

20 La cantidad precisa de agente activo que se requiere terapéutica o profilácticamente depende del agente activo en sí, la base seleccionada, la forma galénica (tal como pomada, suspensión, pastas, apósitos, crema, gel, solución, loción) y los aditivos. Las concentraciones apropiadas para el tratamiento o prevención de la queratosis seborreica también pueden variar de los intervalos antes indicados cuando se trabaja con formulaciones activas localmente además de las tópicas. No obstante, los intervalos proporcionados proporcionan una primera indicación; alguien con experiencia en la técnica puede determinar entonces otras concentraciones apropiadas que produzcan un buen equilibrio entre efectividad, tolerabilidad y estabilidad mediante pruebas de efectividad simples y, de esta manera no caer fuera del alcance de la presente invención.

25 Como se mencionó, la composición puede comprender más de un compuesto de fórmula (1), es decir, una combinación de dos o más de tales compuestos, por ejemplo, de dos o más compuestos seleccionados de artemisinina, dihidroartemisinina, artesunato y arteméter. El contenido de la combinación de compuestos en la formulación puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40% en peso o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso, o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% en peso, respectivamente.

30 La duración del tratamiento de la queratosis seborreica depende del tamaño, la manifestación (estructura), la pigmentación y la "edad" de las lesiones. De preferencia, los tratamientos se llevan a cabo diariamente (por ejemplo, una o dos veces al día) o cíclicamente (por ejemplo, de 2 a 3 veces por semana y con dos aplicaciones diarias). Las reacciones iniciales a menudo son visibles ya desde los primeros días de tratamiento. Sin embargo, pueden pasar unas pocas semanas antes de que haya una mejoría clara, desvanecimiento y/o finalmente desaparición de la lesión. Este periodo puede ser más largo en el caso de pacientes más viejos, incluso hasta de varios meses, ya que la renovación de la epidermis tarda más conforme aumenta la edad.

35 Puede ser deseable para el compuesto para su uso de acuerdo con la invención que la sustancia activa penetre en la piel a diferentes profundidades dependiendo del procedimiento terapéutico; por ejemplo, para el tratamiento de la queratosis seborreica, el agente activo puede, de forma preferente, penetrar en la epidermis y en las capas superiores de la dermis (subyacente de la epidermis), dependiendo del tamaño y edad de la lesión. Varios factores pueden tener un impacto en la profundidad de la penetración.

40 La penetración se puede controlar, por ejemplo, mediante la concentración de fármaco en la formulación, la cantidad de formulación que se administra a la piel, la frecuencia de dosificación, el tipo de formulación, los excipientes seleccionados y además mediante la manipulación del sitio de administración, por ejemplo, punciones dérmicas, desprendimiento dérmico o exfoliación u ocluyendo el sitio.

45 Por lo tanto, el tipo de formulación y la base, pueden seleccionarse con miras al comportamiento de penetración dérmica deseado, pero también considerando la estabilidad requerida del producto. Se puede seleccionar una formulación apropiada de las bases que se utilizan comúnmente para las formulaciones tópicas que son inertes hacia estos agentes. Para algunos compuestos pueden preferirse las bases de formulación más lipofílicas por razones de estabilidad. Por ejemplo, se puede utilizar una formulación lipofílica tal como una pomada para artesunato. Las bases de pomadas apropiadas incluyen vaselina, grasas, ceras, ésteres de ácidos grasos, parafinas, aceites, siliconas y polímeros de los mismos (por ejemplo, polidimetilsiloxano, elastómeros de silicona, ceras de silicona, emulsionantes de silicona). De forma opcional, la formulación puede estar sustancialmente libre de agua. 50 Las bases de pomadas preferidas incluyen siliconas y polímeros de las mismas y las bases de pomadas con un contenido de lípidos de al menos 95%, de más preferencia de al menos 99%. Los ejemplos de tales bases de pomadas incluyen la pomada de aceite de almendra Excipial® y la pomada de grasa Excipial® tal como están

disponibles comercialmente en Alemania y Suiza. En una realización específica, la formulación tópica es una pomada que comprende artesunato al 10% en una base de pomada con un contenido de lípidos de al menos 99%, por ejemplo, 10% artesunato en una pomada de grasa Excipial®.

5 Tales pomadas, como beneficio adicional, reducen la pérdida de humedad de la piel. Este efecto de oclusión conduce al calentamiento y actúa como un potenciador de la penetración natural porque el agua "atrapada" causa una ligera hinchazón de las capas superiores de la epidermis. Por otro lado, los vehículos muy lipofílicos tales como las pomadas de grasa o silicona típicamente tienen un atractivo limitado para el paciente debido a su consistencia grasienta, grasosa, a veces pegajosa así como también por el hecho de que, a menudo, tales vehículos no son bien absorbidos por la piel y pueden, por tanto, causar manchas grasosas en la ropa y ropa de cama y/o contaminación cruzada de un sujeto a otro.

10 Por lo tanto, desde el punto de vista del paciente podrían ser preferidas las bases de formulación tópica con base hidrofílica y/o acuosa tales como hidrogeles, lociones, atomizadores o cremas. En tal tipo de formulación, el ingrediente activo puede requerir protección frente a la degradación y/o hidrólisis, por ejemplo, mediante la nano-encapsulación, la inclusión en liposomas o la formación de complejos con ciclodextrinas, tal como se describe en el documento US 2005/1187189 A1.

15 Para aumentar la estabilidad y la vida útil del producto, la composición se puede proporcionar en dos o más componentes desde los que se reconstituye una formulación lista para usar al inicio del tratamiento. Un ejemplo de tal tipo de producto es la formulación de gel mucoadhesivo con dos compartimientos que comprende 5% de artesunato en un gel Carbopol® que ha sido propuesto para la aplicación rectal en pacientes pediátricos de malaria gravemente enfermos (Gaudin et al; Int. J. Pharm. 353; 2008; p.1-7). Se pueden utilizar geles similares para la aplicación tópica a lesiones por queratosis seborreica de acuerdo con la invención. El almacenamiento de artesunato en estado seco junto con el polvo Carbopol® separado de un vehículo líquido para la reconstitución aumenta la vida útil del producto. Después de la reconstitución, los geles se pueden usar dentro de unos pocos días. Para una aplicación habitual en el tratamiento o prevención de la queratosis seborreica, los geles también pueden ser estabilizados mediante la incorporación de un estabilizador o proporcionarse en aplicadores de una sola dosis tales como jeringas pre-llenadas de doble cámara con un conector para mezclar el polvo y la fase líquida, para permitir una preparación fácil cuando se requiera de las dosis.

20 En una realización alternativa de la invención, la composición puede estar en forma de una crema, es decir, un sistema bifásico de grasa acuosa y lipofílica o fases aceitosas. Los componentes apropiados de la fase lipofílica de tales cremas incluyen las mismas sustancias que se ejemplifican arriba para las bases de pomadas. Además del agua, la fase acuosa puede, de forma opcional, comprender uno o más agentes tamponantes (para lograr un pH de la fase acuosa bien tolerado por la piel), polímeros formadores de gel, tales como hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico) con agentes reticulantes (tales como bórax o cationes de metales multivalentes tales como  $Mg^{2+}$  o  $Ca^{2+}$ ), estabilizadores, vitaminas, humectantes, y similares. Para la emulsificación, se pueden utilizar sustancias tensioactivas convencionales bien toleradas por la piel tales como, por ejemplo, mono y diglicéridos de ácidos grasos, aceite de ricino PEG-40 hidrogenado (Cremophor®) o lecitina.

25 Los agentes auxiliares apropiados que se pueden añadir de forma opcional a las formulaciones tópicas utilizadas en una composición para su uso de acuerdo con la invención (pomadas, cremas, etc.) incluyen, entre otros, aceleradores de la penetración convencionales (tales como dimetilacetamida, dimetilformamida, propilenglicol, alcoholes grasos, trietanolamina, sulfoxido de dimetilo, azonas y similares), estabilizadores, humectantes, vitaminas y conservantes. Tales aditivos generalmente pueden servir para mejorar la efectividad, estabilidad, durabilidad, consistencia y capacidad de propagación de la forma galénica, y deben, por tanto, emplearse únicamente en el grado y las cantidades requeridas para este propósito.

30 En una realización específica de la composición para su uso de acuerdo con la invención, la formulación puede proporcionarse en tubos de cámara doble o multi-cámara. Varios tipos de estos tubos pueden ser apropiados, por ejemplo, un tubo de cámara doble donde una cámara puede estar llena con un preconcentrado estable de los compuestos de fórmula (1), tal como una formulación a base de silicona, mientras que otra cámara puede contener una base acuosa o vehículo, tal como un líquido, crema, loción o hidrogel. Al apretar el tubo, ambas formulaciones se descargarán y se mezclarán preferiblemente en la proporción deseada en la punta del tubo con el fin de formar una formulación final con la concentración deseada de los compuestos de la fórmula (1) y una sensación más atractiva para la piel y/o comportamiento de penetración mejor que las que tendría la formulación basada en silicona pura.

35 De forma alternativa, el tubo con doble cámara o multi-cámara puede tener dos (o más) cámaras separadas por un diafragma delgado. Una cámara puede, de nuevo, contener el almacenamiento de la formulación estable de los compuestos de la fórmula (1), por ejemplo, en forma de un polvo puro del fármaco, una mezcla del fármaco puro con otros excipientes sólidos tales como agentes de polimerización o gelificantes o una suspensión del fármaco en una base de grasa o silicona, mientras que el otro contiene una segunda formulación base, preferiblemente acuosa que está libre de los compuestos de la fórmula (1), por ejemplo, una crema, loción o hidrogel. Antes de utilizar el tubo, se aprieta vigorosamente sin abrir la tapa, de tal forma que el diafragma se rompa y el contenido de las dos (o más) cámaras se mezcle para formar la formulación final. Sin embargo, en el último caso, la formulación final puede ya no

ser estable si el fármaco, por ejemplo, artesunato, se mezcla con una formulación de base acuosa. Como con el gel mucoadhesivo antes mencionado, la formulación final en el “tubo-diafragma” puede estabilizarse aún más para la aplicación de la forma habitual o proporcionarse en tubos de una sola dosis con cantidades de tamaño apropiado para ser utilizadas dentro de un corto periodo de tiempo.

- 5 En otra realización preferida, el compuesto o composición para su uso para tratar o prevenir la queratosis seborreica de acuerdo con la invención se administra a sujetos que son tratados además con punciones o exfoliaciones de la piel del sujeto en un área afectada por queratosis seborreica.

Las punciones dérmicas pueden incluir dispositivos giratorios con microagujas (por ejemplo, Dermaroller®) que se hace rodar sobre la piel o parches de microagujas que se presionan de forma típica sobre la piel (ya sea de forma manual o empleando un aplicador dedicado) de tal manera que las microagujas atraviesan las capas superiores de la piel con el fin de mejorar la penetración dérmica y acelerar, de ese modo, el tratamiento y/o prevención y mejorar su efectividad. De forma opcional, las microagujas pueden ser solubles. Además, opcionalmente, las microagujas pueden cargarse con un ingrediente farmacéutico activo (API).

15 La exfoliación de la piel del sujeto puede consistir simplemente de una eliminación mecánica de la piel o puede implicar el tratamiento previo de la piel afectada con uno o más agentes exfoliantes.

La eliminación mecánica de la capa dérmica superior (estrato córneo) principalmente puede implicar el uso de cuerpos abrasivos tales como cristales de sales, cristales de azúcares, arena o microperlas de plástico. De forma opcional, también se pueden utilizar dispositivos de exfoliación tales como un dispositivo de exfoliación láser o un dispositivo de micro-dermoabrasión. Además, se pueden utilizar materiales pegajosos como cintas o ceras para la eliminación de la piel.

Las exfoliaciones mecánicas son exfoliaciones en las que se quitan las células dérmicas mediante una acción más física que química; por ejemplo, mediante la abrasión. En su forma más simple, el sujeto utiliza las uñas para quitarse rascando las capas sueltas, que se están desprendiendo o escamosas de la piel. De forma alternativa, se puede utilizar un material abrasivo tal como esponjas, mitones, polveras, piedra pómez o rocas con una superficie áspera. Otro método fácil y largamente conocido de exfoliación mecánica es el uso de cuerpos abrasivos tales como cristales de sal, cristales de azúcar, arenas como arena de cuarzo o arcilla curativa, microesferas de ceras (por ejemplo cuentas de jobba), microesferas de plástico (por ejemplo polietileno, polipropileno, poliuretano) o materiales naturales molidos tales como café, polvo de madera, cáscaras y/o huesos de aceitunas, albaricoques, melocotones o nueces. Estos cuerpos abrasivos se pueden aplicar ya sea como tales (por ejemplo, polvo seco espolvoreado sobre la piel húmeda y frotado suavemente) o suspendidos en una formulación (por ejemplo, microesferas en una base de gel).

Las exfoliaciones asociadas con dispositivos comprenden, principalmente, la microdermoabrasión y la abrasión por láser. La microdermoabrasión es una técnica en la que diminutos cristales minerales tales como óxido de aluminio, cuarzo o similares se soplan a través de una boquilla hacia la piel. De forma simultánea, los cristales, así como también la piel retirada se absorben de la piel con vacío. La exfoliación láser, por ejemplo con láser de erbio-, CO<sub>2</sub> se hace de forma típica bajo anestesia local y usa energía térmica para quitar las capas superiores de la piel.

De forma opcional, la exfoliación de la piel del sujeto se realiza después de la administración de un agente exfoliante. Tal agente exfoliante se puede seleccionar de enzimas o de agentes exfoliantes químicos o cualquier combinación de los mismos.

40 Las exfoliaciones enzimáticas se pueden realizar utilizando proteasas (enzimas que escinden proteínas) tales como papaína o la bromelina derivadas de plantas. El efecto es moderado, típicamente muy bien tolerado y no afecta la microcirculación de la piel.

En contraste, las exfoliaciones químicas a menudo aumentan la microcirculación de la piel y el efecto exfoliante a menudo es aún más pronunciado que con las exfoliaciones enzimáticas, dependiendo del agente químico seleccionado. Los ejemplos de agentes exfoliantes químicos incluyen urea, ácidos retinoicos, alfa-hidroxiácidos (también llamados AHA o ácidos frutales), ácidos beta-hidroxi, ácidos tricloroacéticos, ácido succínico, ácido ascórbico y compuestos fenólicos o cualquier combinación de los mismos. Los ácidos retinoicos conocidos incluyen a la tretinina de ácido holo-trans-retinoico, el ácido 9-cis-retinoico alitretinoína y el ácido 13-cis-retinoico isotretinoína. Estas sustancias han sido prohibidas en las aplicaciones cosméticas y solamente están disponibles en formulaciones prescritas en la mayoría de los países. Sucesores de estos ácidos retinoicos son los alfa-hidroxiácidos, principalmente el comúnmente utilizado ácido cítrico, ácido glicólico y ácido láctico. Otros alfa-hidroxiácidos incluyen el ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido fumárico y ácido oxálico. De forma similar a las proteasas, los alfa-hidroxiácidos ayudan a disolver los enlaces de proteína que mantienen juntas a las células dérmicas, por lo que se hacen más fáciles de quitar y de ese modo exfoliar la piel. También se logra un efecto similar con los ácidos beta-hidroxi tales como el ácido salicílico y el ácido 2-hidroxi-5-octanoil-salicílico. Estas sustancias fenólicas tienen el efecto benéfico adicional de actuar como antiinflamatorio y antimicrobiano y penetrar más profundamente en la piel debido a su lipofilicidad aumentada. Otro compuesto fenólico utilizado para las exfoliaciones químicas es el resorcinol; se usa en su mayoría en combinaciones tales como solución exfoliante de

Jessner: ácido salicílico, ácido láctico y resorcinol en una base de etanol. Las exfoliaciones químicas con ácido tricloroacético son muy efectivas e incluso pueden ser dolorosas, que es la razón por lo que usualmente se hacen bajo anestesia local. El efecto de descamación dérmica dura entre varios meses a varios años.

5 En otra realización, el compuesto o composición de la invención se administra a un sujeto que es co-tratado con otro agente terapéutico que no es un compuesto de la fórmula (1). En particular, el co-tratamiento también puede comprender la administración local del otro agente terapéutico a un área de la piel del sujeto que estuvo o se encuentra afectada por queratosis seborreica.

10 El co-tratamiento puede implicar la administración de otro agente terapéutico incorporado en una composición o formulación separada. De forma alternativa, el otro agente terapéutico puede incorporarse dentro de la composición que también comprende al compuesto de la fórmula (1) como se define en la presente; es decir, ambos compuestos se incorporan en la misma composición o formulación. Si el co-tratamiento implica el uso de dos formulaciones diferentes, estas pueden administrarse de forma simultánea o en momentos diferentes dentro del mismo ciclo de tratamiento. Las dos diferentes composiciones o formulaciones pueden combinarse opcionalmente dentro de un kit.

15 El otro agente terapéutico puede ser opcionalmente una sustancia para promover la curación de la piel o una sustancia antiinflamatoria seleccionada de los fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos tales como corticosteroides, derivados de ácido salicílico, derivados de ácido fenilacético, derivados de ácido indolacético, derivados de ácido arilpropiónico, derivados de ácido aminobenzoico y benzotiazinas.

20 Los ejemplos de corticosteroides apropiados incluyen hidrocortisona, prednisolona, clobetasona, flucocortina, desonida, acetonida de triamcinolona, triamcinolona acetónido, dexametasona, betametasona, budesonida, mometasona, metilprednisolona aceponato, beclometasona, aceponato de hidrocortisona, fluticasona, prednicarbatato, propionato de clobetasol. Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos potencialmente útiles incluyen ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, cetoprofeno, ácido tiaprofénico, ácido flufenámico, ácido mefenámico, piroxicam, tenoxicam y meloxicam. Los ejemplos de sustancias para promover la curación de la piel incluyen pantenol (pro-vitamina B5), vitamina B3, ácido ascórbico, vitamina E, coenzima Q10, arcilla curativa, zinc y aceite de romero.

30 De forma opcional, se proporciona un compuesto o composición para su uso según la invención, en el que el tratamiento o prevención también puede implicar la oclusión del área dérmica afectada de la administración del compuesto o composición por medio de un apósito. De forma alternativa, el apósito en sí se puede cargar con una composición que comprenda un compuesto de fórmula (1), por ejemplo, en la forma de una pasta, pomada, suspensión, solución, gel, atomizador, loción o crema. El apósito puede comprender un material que contenga, tome o absorba la formulación del fármaco. De forma alternativa, el agente activo puede suspenderse o disolverse directamente en un adhesivo inerte del apósito. De esta forma, los agentes activos pueden estar en contacto directo con la ubicación que se va a tratar durante un periodo más largo, proporcionando, al mismo tiempo, una formulación fácil y rápida de utilizar con dosis reproducibles para el paciente, lo que lleva a una mayor comodidad del usuario y a un mejor cumplimiento. Además, el apósito puede proporcionar el beneficio extra de cubrir y proteger aquellas lesiones elevadas por encima del nivel de la piel, que pueden quedar atrapadas fácilmente en ropa, joyería y/o navajas de afeitar. Esto ayuda a reducir el riesgo de infecciones.

40 Otras formas de aplicación adecuadas para el compuesto para su uso de acuerdo con la invención incluyen pastas, soluciones, suspensiones, lociones, geles y atomizadores. Las formulaciones semisólidas o líquidas de los agentes activos citados también pueden estar presentes en forma de barra (por ejemplo, con una punta de fieltro para una dosificación precisa) o un rodillo (con el agente activo en una base líquida o semisólida apropiada, por ejemplo, como una solución, suspensión, loción, gel o crema).

45 Otros ejemplos de formas de aplicación locales que se pueden usar con el compuesto o composición para su uso de acuerdo con la invención son aplicadores que aumenten la penetración del compuesto activo a la piel por medio de ultrasonido, campos eléctricos o, como se mencionó arriba, microagujas. Se describen aplicadores conocidos que usen ultrasonido y que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención, por ejemplo, en el documento US 6908448 B2. Los aplicadores que usen campos eléctricos para la aplicación de los agentes activos (principio de iontoforesis) también serán conocidos para aquellos con experiencia en la técnica. Para conocer aplicadores conocidos con microagujas para la aplicación local de acuerdo con la invención de agentes activos a la piel, se puede hacer referencia, a manera de ejemplo, al documento US 2005/065463 A1. El documento US 2005/065463 A1 describe un parche de microagujas con agujas cargadas con fármacos, las agujas hechas de un material que es capaz de desintegrarse y dispersarse en la piel. Otros ejemplos de dispositivos con microagujas apropiados incluyen parches de microagujas libres de fármacos o dispositivos giratorios tales como el Dermaroller®.

55 En resumen, se ha proporcionado un compuesto o composición para su uso en el tratamiento o prevención no invasivo de bajo riesgo de la queratosis seborreica con artemisinina y derivados de la misma, en el que el uso es indoloro y sencillo y no se daña el tejido sano. Además, no se observaron reacciones dérmicas alérgicas con el tratamiento tópico proporcionado. En vista de los resultados obtenidos hasta ahora, se puede asumir que el compuesto o composición proporcionado proporcionado para su uso en el tratamiento o prevención de la queratosis seborreica con artemisinina y derivados es muy efectivo y proporciona un medio más económico y de bajo riesgo en

comparación con los métodos tradicionales a menudo invasivos. Así, la invención representa un enorme progreso y es de gran significado no solo médicamente sino también socio-económicamente.

5 Aunque se han descrito algunas realizaciones en detalle y se han mostrado en las figuras, se debe comprender que la invención no se limita solamente a las realizaciones específicas en la descripción o las figuras. Otras combinaciones ventajosas de todas las características descritas son posibles y caen bajo el alcance de esta invención.

Ejemplo 1: Artesunato tópico para el tratamiento de la queratosis seborreica.

10 En un estudio preliminar *in vivo*, se aplicó tópicamente una formulación que comprendía 10% de artesunato en pomada de grasa Excipial® (tres gramos de artesunato agitados homogéneamente con 27 g de pomada grasa Excipial®) una vez al día en cinco lesiones por queratosis seborreica en dos pacientes. Se tomaron fotografías de las lesiones en el día 0 (valor de referencia) utilizando una video cámara digital 1-CCD y se les dio seguimiento 6 semanas después del inicio del tratamiento para el paciente 1 y 3 meses después del inicio del tratamiento para el paciente 2.

15 Como principales resultados/mediciones del estudio, se midieron el cambio en la pigmentación general y la regresión de la lesión utilizando una escala de 5 puntos (0-5; 0 = sin cambio; 5 = desapareció). La puntuación de efectividad se definió como la suma de estas 2 calificaciones (intervalo 0-10) y se determinó en el día 42 (6 semanas) para 4 lesiones y en el día 90 para una lesión después del inicio del tratamiento. La efectividad se calculó como el cambio en el porcentaje a partir de los valores de referencia, estableciendo la puntuación más alta de 10 = 100%. Los resultados se resumen en la Tabla 1 en lo siguiente.

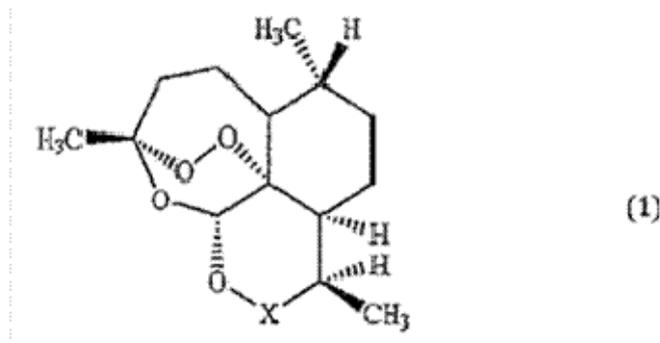
20 Todas las lesiones en ambos sujetos mostraron una clara regresión en tamaño y color; se decoloraron o se despigmentaron; se elevaron menos sobre el nivel de la piel o desaparecieron completamente. Una lesión aumentó de tamaño, mostró reacciones de tipo inflama, comenzó a dar comezón y se desprendió. Por tanto, el tratamiento para esta lesión se cambió de una vez al día a 2-3 veces por semana y después de 6 semanas las respectivas lesiones desaparecieron (efectividad del 100%). Una lesión grande en el rostro casi desapareció después de 3 meses de tratamiento (90% de efectividad) y las otras 3 lesiones fueron mucho menos visibles (con una puntuación de efectividad de 60 a 90%).

Tabla 1

Ubicación	Duración del tratamiento [d]	Cambio en la puntuación		Efectividad (puntuación/%)
		Pigmentación	Regresión de la lesión	
Rostro	42	4	3	7/70%
Tronco	35	3	3	6/60%
Tronco	35	4	5	9/90%
Tronco	28	5	5	10/100%
Rostro	90	5	4	9/90%

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1) para su uso en el tratamiento o prevención de la queratosis seborreica:



en la que:

5 X representa a CO, CHOZ o CHNRZ;

Z se selecciona de hidrógeno; alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>); aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>); m- and p-CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)COOM; COR<sup>3</sup>; CSR<sup>3</sup>; C(NR<sup>6</sup>)R<sup>3</sup>; SOR<sup>4</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>N; SO<sub>2</sub>OM; SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; SO<sub>2</sub>O-artemisinilo; SO<sub>2</sub>NH-artemisinilo; POR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; PSR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; y SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;

10 R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>); ariloxi de (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOM, en el que n es un número entero de 1 a 6; y 10α-di-hidroartemisinilo;

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>); aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>); OM; alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; ariloxi de (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); y NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de un alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>) y aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>);

20 M representa hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de un alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos forman un puente de alqueno (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>); y

25 R se selecciona del hidrógeno; alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alqueno de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; alquino de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); arilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>), y aralquilo de (C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>); y

donde el tratamiento o prevención comprende la administración local del compuesto a un sujeto con necesidad del mismo.

30 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de artemisinina, dihidroartemisinina, compuestos que contienen un grupo carboxilo de fórmula (1), tales como artesunato, arteméter, arteéter, propilcarbonato de dihidroartemisinina, artemisona, ácido artelinico y/o de compuestos donde X es CHOZ y Z se selecciona de m- y p-CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)COOM y COR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOM.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona de artemisinina, dihidroartemisinina, artesunato y arteméter.

35 4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento o prevención de la queratosis seborreica, en el que el tratamiento o prevención comprende la administración local de la composición a un sujeto en necesidad de la misma.

40 5. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto o composición se administra en un área de la piel del sujeto que estuvo o se encuentra afectada por queratosis seborreica.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, que se encuentra en forma de una formulación tópica seleccionada de una pasta, una pomada, una suspensión, una loción, una solución, un gel, un atomizador, un apósito o una crema.
- 5 7. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 6, en la que el contenido del compuesto en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40% en peso, en particular de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% en peso.
- 10 8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que la composición comprende una combinación de al menos dos compuestos como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y en la que el contenido de la combinación de compuestos en la composición está, de manera opcional, en el intervalo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40% en peso.
9. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sujeto se trata adicionalmente con punciones o exfoliaciones de la piel del sujeto en un área afectada por queratosis seborreica.
- 15 10. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la exfoliación de la piel del sujeto implica el uso de cuerpos abrasivos tales como cristales de sal, cristales de azúcar, arena o microesferas de plástico y/o el uso de dispositivos de exfoliación tales como un dispositivo de exfoliación láser o un dispositivo de microdermoabrasión y/o la eliminación manual de la piel afectada.
- 20 11. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque la exfoliación de la piel del sujeto se lleva a cabo después de la administración de un agente exfoliante, en el que el agente exfoliante de preferencia se selecciona de enzimas, urea, ácidos retinoicos, ácido tricloroacético, ácido ascórbico, ácido succínico, alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico, ácido glicólico y ácido láctico y ácidos beta-hidroxi tales como ácido salicílico o una combinación de los mismos.
- 25 12. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sujeto es co-tratado con otro agente terapéutico que no es un compuesto como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y en el que el co-tratamiento comprende la administración local del otro agente terapéutico en un área de la piel del sujeto que estuvo o se encuentra afectada por queratosis seborreica.
- 30 13. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el otro agente terapéutico es una sustancia para promover la curación de la piel o una sustancia antiinflamatoria seleccionada de fármacos anti-inflamatorios esteroideos o no esteroideos tales como corticosteroides, derivados de ácido salicílico, derivados de ácido fenilacético, derivados de ácido indolacético, derivados de ácido arilpropiónico, derivados de ácido aminobenzoico y benzotiazinas.
- 35 14. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la sustancia anti-inflamatoria se selecciona de hidrocortisona, prednisolona, clobetasona, flucocortina, desonida, triamcinolona, triamcinolona acetónido, dexametasona, betametasona, budesonida, mometasona, metilprednisolona aceponato, beclometasona, aceponato de hidrocortisona, fluticasona, prednicarbato, propionato de clobetasol, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, cetoprofeno, ácido tiaprofénico, ácido flufenámico, ácido mefenámico, piroxicam, tenoxicam y meloxicam.
- 40 15. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el otro agente terapéutico se incorpora dentro de la composición.

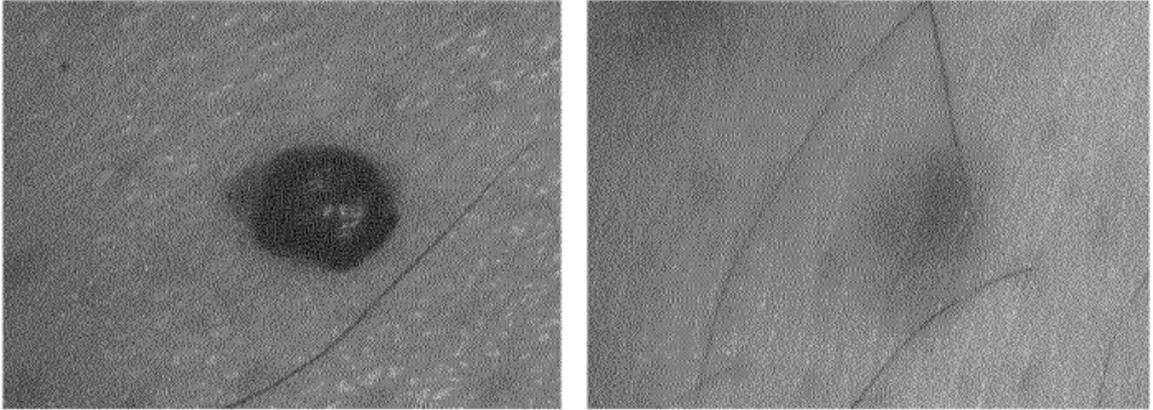


Fig. 1

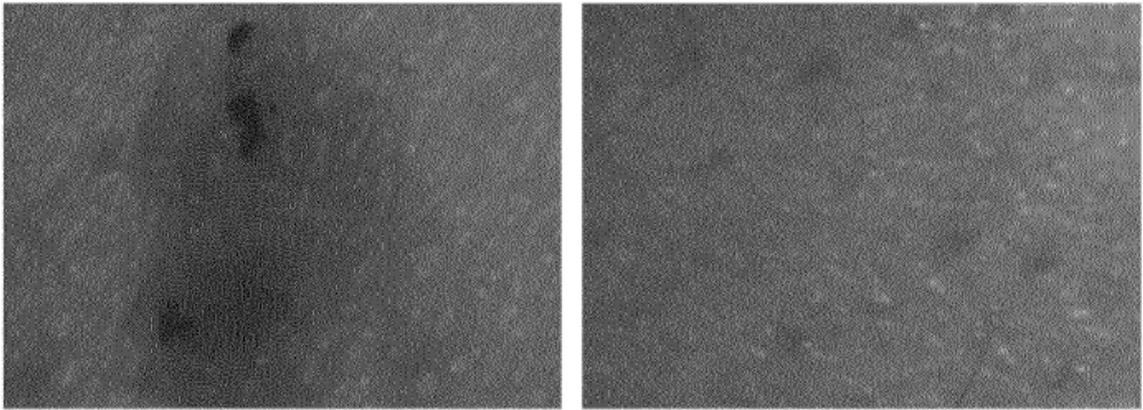


Fig. 2