



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 664**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732385 .9**

96 Fecha de presentación : **17.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1729811**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Gel-crema que contiene avermectina.**

30 Prioridad: **18.03.2004 FR 04 02798**
25.03.2004 US 556028 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.09.2010

73 Titular/es: **GALDERMA S.A.**
Zugerstrasse 8
6330 Cham, CH

72 Inventor/es: **Astruc, Fanny;**
Orsoni, Sandrine y
Fredon, Laurent

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 345 664 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

Gel-crema que contiene ivermectina.

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica basada en un compuesto de la familia de la ivermectina, en forma de un gel crema que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, una fase oleosa dispersa en una fase acuosa por medio de un emulsionante polimérico no surfactante, cuya fase oleosa contiene aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C y está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C.

También se relaciona con el procedimiento para prepararla y con su uso en la producción de una preparación farmacéutica destinada al tratamiento de condiciones dermatológicas, en particular de la rosácea.

La ivermectina es una mezcla de dos compuestos pertenecientes a la clase de la avermectina, la 5-O-desmetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} y la 5-O-desmetil-22,23-dihidroavermectina A_{1b}. También se conocen como 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. La ivermectina contiene al menos un 80% de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos de un 20% de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. Este agente activo es parte de la clase de la avermectina, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por la bacteria *Streptomyces avermitilis* (Reynolds JEF (Ed.) (1993) Marindale. The extra pharmacopoeia, 29ª Edición. Pharmaceutical Press, Londres). Las avermectinas incluyen, en particular, la ivermectina, la invermectina, la avermectina, la abamectina, la doramectina, la eprinomectina y la selamectina.

La ivermectina es más particularmente un antihelmíntico. Ya ha sido descrita en humanos para el tratamiento de la ceguera de los ríos causada por *Onchocerca volvulus*, de la estrongiloidosis gastrointestinal (anguilulosis) (producto Stromectol®) y de la sarna humana (Meinking TL *et al.*, N. Engl. J. Med., 6 de Julio de 1995, 333(1): 26-30, The treatment of scabies with ivermectin), y también en el tratamiento de la microfilaremia diagnosticada o supuesta en individuos que sufren de filariasis linfática debida a *Wuchereria bancrofti*.

La patente EE.UU. 6.133.310 describe el uso de ivermectina tópicamente en forma de una loción consistente en una mezcla de ivermectina y agua y menciona también la posibilidad de una crema consistente, por su parte, en una mezcla de ivermectina y un excipiente, tal como propilenglicol o laurilsulfato de sodio, pero no describe ninguna composición farmacéutica industrialmente aceptable, es decir, que tenga una buena cosmetividad y una vida de almacén suficientemente larga (mínimo de 2 años).

Las condiciones dermatológicas se asocian con frecuencia a una mayor sensibilidad de la piel, particularmente en el caso de la rosácea, que es una dermatosis inflamatoria que afecta principalmente a la parte central de la cara y se caracteriza, entre otros, por enrojecimiento de la cara, sofocos y eritema facial. Este tipo de patología requiere en particular el uso de formulaciones farmacéuticas que sean fáciles de extender y que den al usuario una sensación agradable de bienestar.

Existe, por lo tanto, una necesidad de disponer de una composición farmacéutica tópica que contenga al menos un compuesto de la familia de la avermectina, y más particularmente ivermectina, que sea completamente adecuada para la patología y específicamente para piel sensible, que sea industrialmente aceptable, es decir, cuya formulación sea físicamente estable (sin separación de fases) y químicamente estable (sin modificación de la estabilidad del agente activo) y que optimice la penetración de la ivermectina en la piel.

La solicitante ha desarrollado ahora una composición basada en ivermectina en forma de un gel crema que corresponde completamente a estas expectativas, consistente en una fase oleosa dispersa en una fase acuosa por medio de un emulsionante polimérico no surfactante, cuya fase oleosa está constituida por aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C y está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C.

Esta formulación en gel crema es una emulsión hidratante con una textura no grasa que resulta muy bien tolerada y que contiene, como emulsionante, un polímero no surfactante. Esta formulación también combina las ventajas de un gel (facilidad de aplicación, liberación rápida del agente activo, frescor a la aplicación) con las de una crema (confort de la piel, ausencia de sequedad o tirantez, que son del todo inaceptables para la piel sensible) y resulta particularmente adecuada para el tratamiento de la rosácea.

Las emulsiones convencionales descritas en la técnica anterior son sistemas inestables virtualmente homogéneos de dos líquidos inmiscibles, uno de los cuales está disperso en el otro en forma de finas gotitas (micelas). Esta dispersión se estabiliza por la acción de emulsionantes surfactantes que modifican la estructura y la proporción de las fuerzas en la interfase, y por lo tanto aumentan la estabilidad de la dispersión disminuyendo la energía de tensión superficial.

Los emulsionantes surfactantes son compuestos anfífilicos que tienen una porción hidrofóbica con afinidad por el aceite y una porción hidrofílica con afinidad por el agua, creando así una unión entre las dos fases. Los emulsionantes iónicos o no iónicos estabilizan, por lo tanto, las emulsiones aceite/agua adsorbiéndose en la interfase y formando capas lamelares de cristales líquidos.

El poder emulsionante de los surfactantes no iónicos está estrechamente ligado a la polaridad de la molécula. Esta polaridad se define por el HLB (equilibrio hidrofílico/lipofílico). Las emulsiones convencionales son generalmente

ES 2 345 664 T3

estabilizadas mediante una mezcla de surfactantes, cuyos HLB pueden ser bastante diferentes, pero cuya proporción en la mezcla corresponde al HLB requerido de la fase grasa que se ha de emulsionar. Este tipo de emulsionante surfactante es frecuentemente utilizado a una concentración de entre el 3 y el 7%.

5 Los emulsionantes poliméricos no surfactantes, tales como los polímeros cruzados de acrilato/alquil(C_{10-30})acrilato, hacen posible preparar sistemas virtualmente homogéneos (fase oleosa dispersa en una fase acuosa), llamados emulsiones poliméricas. Se obtiene la emulsión polimérica por estabilización estérica: los glóbulos de fase dispersa (aceite) se rodean de polímero hidrofílico, que se ancla en ellos en virtud de una cadena hidrofóbica injertada.

10 La fase cristalina está ausente y este tipo de emulsionante no afecta a la tensión superficial, a diferencia de los emulsionantes surfactantes. Estos emulsionantes poliméricos no surfactantes son compuestos hidrofílicos que no se caracterizan por un valor de HLB y no forman micelas. Es en este sentido que las emulsiones poliméricas se llaman también “sistemas libres de emulsionantes”. Estos emulsionantes son efectivos a partir de una concentración del 0,1%.

15 Más aún, el uso, en la fase oleosa, de la composición de aceites líquidos que tienen un punto de fusión inferior a 30°C hace posible obtener un gel crema fluido que es ligero y que tiene una textura no grasa al aplicarlo, y facilita la preparación del gel crema, que también puede ser producido a temperatura ambiente.

20 En virtud de su composición, este gel crema, por lo tanto, garantiza que la composición es tanto estable como inocua. Es más fácil de extender que una emulsión convencional debido a su estructura gelificada y a su efecto de “rápida ruptura” y deja una sensación agradable de frescor.

25 El efecto de “rápida ruptura”, caracterizado por el hecho de que la emulsión “se rompe” inmediatamente y libera las fases acuosa y oleosa, se debe a la sensibilidad de los homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico a los electrolitos. Cuando se aplica una emulsión que contiene este tipo de emulsionante polimérico a la piel, los polímeros entran en contacto con las sales presentes sobre la misma. Este efecto de “rápida ruptura” promueve una más rápida liberación de la fase que contiene el agente activo.

30 La solicitante ha descubierto, por lo tanto, sorprendentemente que la composición de gel crema según la invención también permite una mejor liberación del principio activo y una mejor penetración del mismo en la piel, en comparación con las emulsiones convencionales.

35 Un objeto de la invención es, por lo tanto, una composición farmacéutica basada en un compuesto de la familia de la avermectina, en forma de un gel crema, que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, una fase oleosa dispersa en una fase acuosa por medio de un emulsionante polimérico no surfactante, cuya fase oleosa está constituida por aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C y está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C.

40 Los compuestos de la familia de la avermectina son seleccionados entre ivermectina, invermectina, avermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina, y preferiblemente ivermectina.

45 Un sujeto de la invención es también una composición farmacéutica basada en ivermectina en forma de un gel crema que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, una fase oleosa dispersa en una fase acuosa por medio de un emulsionante polimérico no surfactante, cuya fase oleosa está constituida por aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C y está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C.

La invención puede también ser aplicada a cualquier agente activo seleccionado entre la familia de la avermectina, y en particular avermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina y sus mezclas.

50 El término “medio fisiológicamente aceptable” pretende significar un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas, los labios, las uñas, el cuero cabelludo y/o el cabello.

55 La expresión “aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C” pretende significar aceites que están en estado líquido a temperatura ambiente.

El término “grasas sólidas” pretende significar, en particular, ceras, ácidos grasos y alcoholes grasos que tienen un punto de fusión superior a 30°C, que están en estado sólido a temperatura ambiente.

60 El término “libre de grasas sólidas” según la invención pretende significar una composición que contiene menos de un 1% de grasas sólidas, preferiblemente menos de un 0,1%, incluso más preferiblemente menos de un 0,05% de grasas sólidas.

65 La composición según la invención se describe como una emulsión estable en cuanto a que tiene una buena estabilidad física y química en el tiempo, incluso a una temperatura superior a la temperatura ambiente (por ejemplo, 45-55°C), como muestran los ejemplos que se describen más adelante.

ES 2 345 664 T3

La composición según la invención es ventajosamente un gel crema que incluye:

a) una fase oleosa constituida por aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C y que está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C,

b) un emulsionante polimérico no surfactante,

c) al menos un compuesto de la familia de la avermectina,

d) un solvente y/o un agente propenetrante para el agente activo y

e) agua.

La composición según la invención es preferiblemente un gel crema que incluye:

a) una fase oleosa constituida por aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C y que está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C,

b) un emulsionante polimérico no surfactante,

c) ivermectina,

d) un solvente y/o agente propenetrante para el agente activo y

e) agua.

La fase oleosa incluye, por lo tanto, aceites líquidos, entre los cuales se pueden mencionar, por ejemplo, aceites vegetales, minerales, animales o sintéticos, aceites de silicona, alcoholes de Guerbet y sus mezclas; se utilizará preferiblemente un aceite mineral apolar (alta tensión superficial) del tipo aceite de parafina.

Como ejemplo de un aceite mineral, se pueden mencionar, por ejemplo, Primol 352, Marcol 82 y Marcol 152, vendidos por la compañía Esso.

Como aceite vegetal, se pueden mencionar el aceite de almendra dulce, el aceite de palma, el aceite de soja, el aceite de sésamo, el aceite de girasol, un éster tal como el isononanoato de cetearilo, por ejemplo el producto vendido bajo la denominación Cetiol SN por la compañía Cognis France, el adipato de diisopropilo, por ejemplo el producto vendido bajo la denominación Ceraphyl 230 por la compañía ISF, el palmitato de isopropilo, por ejemplo el producto vendido bajo la denominación Crodamol IPP por la compañía Croda, o el triglicérido caprílico/cáprico, tal como el Miglyol 812, vendido por la compañía Huls/Lambert Rivière.

Como aceite de silicona, se pueden mencionar una dimeticona, por ejemplo el producto vendido bajo la denominación Dow Corning 200 fluid, o una ciclometicona, por ejemplo el producto vendido bajo la denominación Dow Corning 244 fluid por la compañía Dow Corning o el producto vendido bajo la denominación Mirasil CM5 por la compañía SACI-CFPA.

La cantidad de fase oleosa presente en la composición varía generalmente de un 4 a un 60% y preferiblemente de un 5 a un 20%, y más concretamente de un 8 a un 12%, en peso en relación al peso total de la composición.

Según la invención, el término “emulsionante polimérico no surfactante” pretende significar un sistema emulsionante que contiene al menos un copolímero consistente en una fracción mayor de monómero de ácido carboxílico C₃-C₆ monoolefínicamente insaturado o de su anhídrido y en una fracción menor de monómero de éster de ácido acrílico que contiene una cadena grasa.

Los copolímeros emulsionantes de la invención están descritos en la solicitud de patente EP-A-0.268.164 y se obtienen según los métodos de preparación descritos en ese mismo documento.

Se utiliza más particularmente el copolímero de acrilato/alquil(C₁₀-C₃₀)acrilato, tal como los productos vendidos bajo las denominaciones Pemulen TR 1 y Pemulen TR 2 o el producto vendido bajo la denominación Carbopol 1342 y Carbopol 1382 por la compañía Goodrich, o también sus mezclas.

Preferiblemente, la composición según la invención incluye un emulsionante polimérico no surfactante seleccionado entre Pemulen TR1 y Pemulen TR2.

La cantidad de emulsionantes poliméricos no surfactantes en la composición según la invención es generalmente de entre el 0,25% y el 2%, preferiblemente de entre el 0,25 y el 1% e incluso más preferiblemente de entre el 0,3 y el 0,6%, en peso en relación al peso total de la composición.

ES 2 345 664 T3

La composición según la invención contiene de un 0,001 a un 10% de ivermectina en peso en relación al peso total de la composición. Preferiblemente, la composición contiene de un 0,01 a un 5% en peso en relación al peso total de la composición, incluso más preferiblemente de un 0,01 a un 1% en peso en relación al peso total de la composición.

- 5 A modo de ejemplo de solvente y/o un agente propenetrante para el agente activo ivermectina, se mencionarán preferiblemente el propilenglicol, alcoholes tales como el etanol, el isopropanol, el butanol o el alcohol bencílico, la N-metil-2-pirrolidona o el DMSO, el polisorbato 80, el fenoxietanol y sus mezclas.

10	Solventes	% Máximo de solubilidad de la ivermectina en el solvente considerado (peso/peso)
15	N-Metil-2-pirrolidona	58,13
20	Propilenglicol/ácido oleico (4 partes/2 partes)	27,31
25	Propilenglicol/polisorbato 80/fenoxietanol (4 partes/1 parte/1 parte)	28,63

- La composición de la invención contiene de un 0,1% a un 20% y preferiblemente de un 1% a un 10% de un solvente y/o un agente propenetrante para el agente activo ivermectina.

- 30 La composición de la invención contiene también agua en un 30 a un 95% y preferiblemente en un 60 a un 80% en peso en relación al peso total de la composición. El agua usada en la composición según la invención será preferiblemente agua purificada.

- 35 La composición según la invención puede también incluir un carbómero en un 0 a un 2%. Entre los carbómeros, se pueden mencionar, a modo de ejemplos no limitantes, el Carbopol 981, el Carbopol ETD 2020, el Carbopol 980 o el Carbopol Ultrez 10 NF, vendidos por la compañía BF Goodrich.

- 40 La composición según la invención puede también incluir coemulsionantes para disminuir el tamaño de los glóbulos oleosos de la emulsión formados por el emulsionante polimérico. Se pueden mencionar los surfactantes no iónicos tales como el Eumulgin B2 (cetareth 20) o el Tween 80 (polisorbato 80), o también ésteres de sorbitán (incluyendo el Span 20) o éteres de alcoholes grasos (incluyendo el Eumulgin B2) o el poloxámero 124.

- Preferiblemente, el gel crema basado en un compuesto de la familia de la avermectina según la invención contiene:

- 45 de un 5 a un 20% de fase oleosa,
de un 0,25% a un 1% de emulsionante polimérico no surfactante,
de un 0% a un 2% de carbómero,
50 de un 0% a un 5% de coemulsionante,
de un 0,01% a un 5% de al menos una avermectina,
55 de un 0,1% a un 20% de solventes y/o agentes propenetrantes y
de un 60% a un 80% de agua.

- 60 Preferiblemente, el gel crema basado en ivermectina según la invención contiene:

- de un 5% a un 20% de fase oleosa,
de un 0,25% a un 1% de emulsionante polimérico no surfactante,
65 de un 0% a un 2% de carbómero,
de un 0% a un 5% de coemulsionante,

ES 2 345 664 T3

de un 0,01% a un 5% de ivermectina,
de un 0,1% a un 20% de solventes y/o agentes propenetrantes y
5 de un 60% a un 80% de agua.

Más preferiblemente, el gel crema basado en ivermectina según la invención contiene:

10 de un 8% a un 15% de fase oleosa,
de un 0,25% a un 1% de emulsionante polimérico no surfactante,
de un 0% a un 2% de carbómero,
15 de un 1% a un 5% de coemulsionante,
de un 0,01% a un 5% de ivermectina,
20 de un 4% a un 20% de solventes y/o agentes propenetrantes y
de un 60% a un 80% de agua.

25 La composición según la invención puede también contener aditivos normalmente usados en el campo cosmético o farmacéutico, tales como:

- humectantes, tales como glicerol o sorbitol;
- 30 - agentes gelificantes;
- calmantes, tales como alantoína y talco;
- agentes conservantes, tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- 35 - reguladores de la humedad;
- reguladores del pH, tales como ácido cítrico e hidróxido de sodio;
- 40 - modificadores de la presión osmótica;
- agentes filtrantes del UV-A y del UV-B, y
- antioxidantes, tales como el α -tocoferol, el butilhidroxianisol (BHA) o el butilhidroxitolueno (BHT), la vitamina
45 E, el galato de propilo o el ácido cítrico.

Por supuesto, los expertos en la técnica podrán adaptar la elección de aditivos o los compuestos eventuales que se han de añadir a estas composiciones y también el procedimiento de tal modo que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas a la presente invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

Estos aditivos pueden estar presentes en la composición en un 0,001 a un 20% en peso en relación al peso total de la composición.

55 El gel crema según la invención tendrá preferiblemente una viscosidad correspondiente a un umbral de flujo de 15 a 60 Pascales (Pa), en particular de 20 a 50 Pa, medida usando un reómetro de tipo Haake VT500.

60 La composición según la invención puede ser preparada según una realización “en caliente” (60-70°C) o “en frío” (temperatura ambiente), según la naturaleza de los aditivos utilizados.

Según una realización particular, el procedimiento para preparar el gel crema según la invención es llevado a cabo a temperatura ambiente (y se hace referencia a él como “en frío”) y comprende, sucesivamente, las siguientes etapas:

- 65 a) se mezclan los constituyentes de la fase oleosa hasta que dicha fase es homogénea;
- b) se disuelven los constituyentes de la fase acuosa en agua hasta obtener una completa homogeneidad;

ES 2 345 664 T3

c) se dispersan el emulsionante polimérico no surfactante y el carbómero eventual en la fase acuosa obtenida en b) hasta obtener un gel homogéneo;

5 d) se incorpora la fase grasa, con agitación mecánica moderada, al gel homogéneo obtenido en c) para formar una emulsión;

e) se mezclan los constituyentes de la fase activa; se solubiliza la ivermectina en esta mezcla; se incorpora entonces esta fase a la emulsión obtenida en d), con agitación mecánica moderada;

10 f) se incorpora el agente neutralizante al final de la etapa e) o durante una de las etapas anteriores con agitación mecánica moderada para obtener un pH definido.

15 Preferiblemente, este pH será de entre 6,0 y 6,5. Se pueden realizar la verificación del pH natural de la mezcla y la eventual corrección con una solución de un agente neutralizante, y también la incorporación de los eventuales aditivos, según su naturaleza química, durante una de las etapas del procedimiento de preparación antes descrito.

20 El término “agitación mecánica moderada” usado durante el procedimiento de preparación según la invención pretende, en particular, significar una agitación mecánica de entre 500 y 1.200 rpm, medida con un agitador Rayneri, y más preferiblemente de entre 600 y 1.000 rpm.

Es también un objeto de la invención el uso de la composición según la invención para producir una preparación farmacéutica destinada a tratar condiciones dermatológicas.

25 El término “condiciones dermatológicas” pretende significar más particularmente rosácea, acné común, dermatitis seborreica, dermatitis perioral, erupciones acneiformes, dermatitis acantolítica transitoria y acné miliar necrótico.

La composición según la invención es particularmente adecuada para el tratamiento de la rosácea.

30 Se darán ahora diversas formulaciones de tipo gel crema que contienen ivermectina según la invención a modo de ilustración, no siendo en modo alguno limitantes en cuanto a naturaleza. Las cantidades que aparecen en las mismas están dadas como % en peso, a menos que se mencione en contrario.

Ejemplos

35 Ejemplo 1

	Ivermectina	1,00
40	Aceite mineral	10,00
	Tocoferol	0,20
	Propilparabén	0,10
45	Edetato disódico	0,10
	Glicerol	5,00
	Alantoína	0,20
50	Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀) acrilato	
	(Pemulen TR1)	0,30
55	Carbómero	0,15
	Polisorbato 80	4,00
	Propilenglicol	4,00
60	Fenoxietanol	1,00
	cs pH	
65	Hidróxido de sodio	6,30
	Agua purificada cs	100

ES 2 345 664 T3

Se puede preparar este gel crema según el procedimiento de preparación realizado a temperatura ambiente ("en frío"), que comprende las siguientes etapas:

a) se mezclan el aceite mineral, el tocoferol y el propilparabén hasta obtener una completa homogeneidad;

b) se disuelven el glicerol, la alantoína y el edetato de sodio en el agua hasta obtener una completa homogeneidad;

c) se dispersan el polímero cruzado de acrilatos/alquil(C₁₀₋₃₀)acrilato y el carbómero en la fase acuosa previamente obtenida en la etapa b) hasta obtener un gel homogéneo;

d) se incorpora la fase grasa obtenida en la etapa a), con agitación mecánica moderada (Rayneri: 1.000 rpm), al gel homogéneo obtenido en la etapa c);

e) se mezclan el polisorbato 80, el propilenglicol y el fenoxietanol; se solubiliza la ivermectina en esta mezcla; se incorpora entonces esta fase a la emulsión obtenida en la etapa d) con agitación mecánica moderada (Rayneri: aproximadamente 600 rpm).

Se incorpora el agente neutralizante, con agitación mecánica moderada (Rayneri: aproximadamente 600 rpm) para obtener un pH de 6,30.

Ejemplo 2

Ivermectina	1,00
Aceite mineral	10,00
Tocoferol	0,20
Edetato disódico	0,10
Glicerol	5,00
Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato	
(Pemulen TR1)	0,30
Carbómero	0,15
Polisorbato 80	4,00
Propilenglicol	4,00
Fenoxietanol	1,00
	cs pH
Trietanolamina	6,00
Agua purificada	cs 100

Ejemplo 3

Ivermectina	0,50
Triglicéridos cáprico/caprílico	10,00
Tocoferol	0,20
Edetato disódico	0,10
Sorbitol	5,00
Acetato de zinc	0,50

ES 2 345 664 T3

	Polímero cruzado de acrilato/alquil (C ₁₀₋₃₀) acrilato	
5	(Pemulen TR1)	0,30
	Carbómero	0,15
	N-Metilpirrolidona	5,00
10	Fenoxietanol	1,00
		cs pH
	Hidróxido de sodio	6,00
15	Agua purificada	cs 100

20 Ejemplo 4

	Ivermectina	1,00
25	Aceite mineral	10,00
	Laurato de sorbitán	1,00
	Tocoferol	0,20
30	Propilparabén	0,10
	Edetato disódico	0,10
	Glicerol	5,00
35	Alantoína	0,20
	Polímero cruzado de acrilato/alquil (C ₁₀₋₃₀) acrilato	
40	(Pemulen TR1)	0,30
	Carbómero	0,15
45	Polisorbato 80	3,00
	Poloxámero 124	1,00
	Propilenglicol	4,00
50	Fenoxietanol	1,00
		cs pH 6,3
	Hidróxido de sodio	6,00
55	Agua purificada	cs 100

60 Ejemplo 5

	Ivermectina	1,00
65	Aceite mineral	10,00
	Laurato de sorbitán	1,00

ES 2 345 664 T3

	Tocoferol	0,20
	Propilparabén	0,10
5	Edetato disódico	0,10
	Glicerol	5,00
	Alantoína	0,20
10	Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato (Pemulen TR1)	0,30
15	Carbómero	0,15
	Polisorbato 80	4,00
	Propilenglicol	4,00
20	Alcohol bencílico	3,00
	cs pH 6,3	
25	Hidróxido de sodio	6,00
	Agua purificada cs	100

30 Ejemplo 6

	Ivermectina	0,03
35	Aceite mineral	10,00
	Laurato de sorbitán	1,00
	Tocoferol	0,20
40	Propilparabén	0,10
	Edetato disódico	0,10
	Glicerol	5,00
45	Alantoína	0,20
	Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato (Pemulen TR1)	0,30
50	Carbómero	0,15
	Polisorbato 80	4,00
55	Propilenglicol	4,00
	Alcohol bencílico	3,00
60	Poli(metacrilato de metilo)	2,00
	cs pH 6,3	
	Hidróxido de sodio	6,00
65	Agua purificada cs	100

ES 2 345 664 T3

Ejemplo 7

	Ivermectina	0,03
5	Aceite mineral	5,00
	Aceite de almendra dulce	5,00
	Laurato de sorbitán	1,00
10	Tocoferol	0,20
	Propilparabén	0,10
	Edetato disódico	0,10
15	Glicerol	5,00
	Alantoína	0,20
20	Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato (Pemulen TR1)	0,30
25	Carbómero	0,15
	Polisorbato 80	4,00
	Propilenglicol	4,00
30	Alcohol bencílico	3,00
		cs pH 6,3
	Hidróxido de sodio	6,00
35	Agua purificada cs	100

Ejemplo 8

	Eprinomectina	1,00
45	Aceite mineral	10,00
	Tocoferol	0,20
	Propilparabén	0,10
50	Edetato disódico	0,10
	Glicerol	5,00
	Alantoína	0,20
55	Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato (Pemulen TR1)	0,30
60	Carbómero	0,15

65

ES 2 345 664 T3

	Polisorbato 80	4,00
	Propilenglicol	4,00
5	Fenoxietanol	1,00
		cs pH
	Hidróxido de sodio	6,30
10	Agua purificada cs	100

Estas composiciones están destinadas a ser aplicadas diariamente a una piel limpia y seca. Los pacientes que sufren de rosácea notan un alivio desde las primeras aplicaciones y se observa una mejoría en las manchas de rosácea desde los 10 días de tratamiento.

Ejemplo 9

Estabilidad química y física de las formulaciones

a) pH y estabilidad química

Se mide la variación en el pH de las formulaciones a las 4, 8, 10 y 12 semanas a temperatura ambiente (25°C) y a 45°C.

Ejemplos	Condición	pH inicial	pH semana 4	pH semana 8	pH semana 10	pH semana 12
1	25°C/60% RH	6,3	6,4	6,4	6,3	6,3
	45°C/75% RH	6,3	6,2	6,2	6,2	6,2
2	25°C/60% RH	6,0	6,1	6,0	6,0	6,1
	45°C/75% RH	6,0	6,0	6,1	6,0	6,1
60% RH = 60% de humedad relativa						
75% RH = 75% de humedad relativa						

Estos resultados muestran, por lo tanto, que las formulaciones descritas son estables en el tiempo con respecto al pH, ya sea a temperatura ambiente o a 45°C.

La estabilidad química es un ensayo del agente activo por HPLC a temperatura ambiente y 45°C, después de 4, 8 y 12 semanas.

Ejemplos	Condición	Ensayo inicial	Ensayo semana 4	Ensayo semana 8	Ensayo semana 12
1	25°C/60% RH	100,3	98,7	100,0	102,5
	45°C/75% RH	100,3	100,5	102,3	106,1
2	25°C/60% RH	95,7	97,1	98,4	96,8
	45°C/75% RH	95,7	98,1	96,9	96,3

Los resultados muestran que el agente activo es estable en la composición y no se degrada en el tiempo sea cual sea la temperatura a la que se almacena el producto.

ES 2 345 664 T3

b) Estabilidad física

Se mide la estabilidad física de las formulaciones por observación microscópica y macroscópica de la formulación a temperatura ambiente, a 4°C y a 45-55°C después de 4, 8, 10, 12 y 16 semanas.

A temperatura ambiente, la observación macroscópica hace posible garantizar la integridad física de los productos y la observación microscópica hace posible verificar que no hay recristalización del agente activo solubilizado y que no hay ningún cambio significativo en el tamaño de los glóbulos de la emulsión.

A 4°C, la observación microscópica verifica la ausencia de recristalización del agente activo solubilizado.

A 45-55°C, la observación macroscópica verifica la integridad del producto acabado.

Se estudiaron las formulaciones descritas en los ejemplos 1 y 2. No se observó recristalización del producto ni fenómeno alguno de separación de fases (desfase) en el tiempo, tanto a temperatura ambiente como a 4°C o a 45-55°C.

Las formulaciones descritas en los ejemplos son, por lo tanto, química y físicamente estables.

Ejemplo 10

Medición de la viscosidad de las formulaciones

Un reómetro de tipo Haake VT500 con un sensor de medición SVDIN.

Se determinaron los reogramas a 25°C y a una velocidad de cizallamiento de 4 s⁻¹ ($\dot{\gamma}$) y midiendo la tensión de cizallamiento.

El término “umbral de flujo” (τ_0 expresado en Pascales) pretende significar la fuerza necesaria (tensión mínima de cizallamiento) para vencer las fuerzas de cohesión de tipo Van der Waals y provocar flujo. El umbral de flujo es comparable al valor encontrado a la velocidad de cizallamiento de 4 s⁻¹.

Se toman estas mediciones a T0 y después de 4, 8 y 12 semanas.

Ejemplo	Umbral de flujo (τ_0 expresado en Pa)			
	T0	4 semanas	8 semanas	12 semanas
1	20	20	46*	44*
2	26	26	22	23
*: Uso de un reómetro Haake VT 550 que induce un ligero aumento en los valores característicos de viscosidad.				

Los resultados obtenidos muestran que no hay una variación significativa en el umbral de flujo; la viscosidad de la composición según la invención es, por lo tanto, estable en el tiempo.

Ejemplo 11

Liberación-penetración

Se realizó un estudio para comparar la liberación-penetración de la ivermectina al 1% incorporada en composiciones del tipo emulsión convencional (A) o gel crema (ejemplo 1), aplicadas de forma no oclusiva a muestras de piel humana. Las composiciones radiomarcadas con tritio que se compararon eran una fórmula de emulsión convencional A y el ejemplo 1 según la invención.

ES 2 345 664 T3

La fórmula A (emulsión convencional) es como sigue:

5	Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
	Ivermectina	1,00
10	Glicerol	4,0
	Steareth-2	1,0
	Steareth-21	2,0
15	Silicato de aluminio y magnesio/dióxido de titanio/sílice	1,0
20	Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
25	Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
	EDTA disódico	0,05
30	Ácido cítrico monohidrato	0,05
	Palmitato de isopropilo	4,0
	Estearato de glicerilo/PEG 100	2,0
35	Cera autoemulsionable	1,0
	Ácido palmitoesteárico	2,00
40	Dimeticona 200-350 cS	0,5
	Propilenglicol	4,0
	Triacetato de glicerol	1,00
45	Fenoxietanol	0,5
	Hidróxido de sodio al 10%	cs
50	Agua	cs 100

Las composiciones son aplicadas, durante 16 horas, a las muestras de piel humana colocadas en celdas de difusión automática de flujo continuo (Scott/Dick, University of Newcastle-upon-Tyne, UK).

55 Se mide entonces la radioactividad en las diversas capas de la piel y en el líquido del recipiente que está en contacto con la muestra de piel.

60	Composición	% Radioactividad total recuperada
	Fórmula A	2,10
	Ejemplo 1	3,28

65 Los resultados obtenidos muestran claramente que la composición en forma de un gel crema descrita en el ejemplo 1 aumenta substancial y significativamente la penetración de la ivermectina en las diversas capas de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica basada en un compuesto de la familia de la avermectina, en forma de un gel crema, que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, una fase oleosa dispersa en una fase acuosa por medio de un emulsionante polimérico no surfactante, cuya fase oleosa está constituida por aceites que tienen un punto de fusión inferior a 30°C y está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C.

2. Composición farmacéutica según la Reivindicación 1, **caracterizada** por seleccionar el compuesto de la familia de la avermectina entre ivermectina, invermectina, avermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina.

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** por el hecho de que el compuesto de la familia de la avermectina es la ivermectina.

4. Composición según la Reivindicación 3, **caracterizada** por incluir:

a) una fase oleosa compuesta por aceites que tienen un punto de fusión inferior 30°C y que está libre de grasas sólidas con un punto de fusión superior a 30°C,

b) un emulsionante polimérico no surfactante,

c) ivermectina,

d) un solvente y/o agente propenetrante para el agente activo y

e) agua.

5. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 3 y 4, **caracterizada** por representar la cantidad de ivermectina de un 0,01 a un 10% y preferiblemente de un 0,01 a un 5% en peso en relación al peso total de la composición.

6. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** por seleccionar el emulsionante polimérico no surfactante entre Pemulen TR 1, Pemulen TR 2, Carbopol 1342, Carbopol 1382 o sus mezclas.

7. Composición según la Reivindicación 4, **caracterizada** por seleccionar el solvente y/o el agente propenetrante entre propilenglicol, etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, N-metil-2-pirrolidona o DMSO, polisorbato 80, fenoxietanol y sus mezclas.

8. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** por contener una cantidad de agua que varía del 30 al 95% en peso en relación al peso total de la composición.

9. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** por contener:

de un 5 a un 20% de fase oleosa,

de un 0,25 a un 1% de emulsionante polimérico no surfactante,

de un 0 a un 2% de carbómero,

de un 0 a un 5% de coemulsionante,

de un 0,01 a un 5% de ivermectina,

de un 0,1 a un 20% de solventes y/o agentes propenetrantes,

de un 60 a un 80% de agua purificada.

10. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** por contener:

de un 8 a un 15% de fase oleosa,

de un 0,25 a un 1% de emulsionante polimérico no surfactante,

de un 0 a un 2% de carbómero,

ES 2 345 664 T3

de un 1 a un 5% de coemulsionante,

de un 0,01 a un 5% de ivermectina,

5 de un 4 a un 20% de solventes y/o agentes propenetrantes,

de un 60 a un 80% de agua purificada.

10 11. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

	Ivermectina	1,00%
15	Aceite mineral	10,00%
	Tocoferol	0,20%
20	Propilparabén	0,10%
	Edetato disódico	0,10%
	Glicerol	5,00%
25	Alantoína	0,20%
	Polímero cruzado de acrilato/alquil(C ₁₀₋₃₀) acrilato	0,30%
30	Carbómero	0,15%
	Polisorbato 80	4,00%
	Propilenglicol	4,00%
35	Fenoxietanol	1,00 %
	Hidróxido de sodio cs	pH 6,30
40	Agua purificada cs	100

12. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

45	Ivermectina	1,00%
	Aceite mineral	10,00%
	Tocoferol	0,20%
50	Edetato disódico	0,10%
	Glicerol	5,00%
55	Polímero cruzado de acrilato/alquil(C ₁₀₋₃₀) acrilato	0,30%
	Carbómero	0,15%
60	Polisorbato 80	4,00%
	Propilenglicol	4,00%
	Fenoxietanol	1,00%
65	Trietanolamina cs	pH 6,00
	Agua purificada cs	100%

ES 2 345 664 T3

13. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

	Ivermectina		0,50%
5	Triglicéridos cáprico/caprí-		
	lico		10,00%
	Tocoferol		0,20%
10	Edetato disódico		0,10%
	Sorbitol		5,00%
	Acetato de zinc		0,50%
15	Polímero cruzado de acríla-		
	tos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato		0,30%
	Carbómero		0,15%
20	N-Metilpirrolidona		5,00%
	Fenoxietanol		1,00%
25	Hidróxido de sodio	cs	pH 6,00
	Agua purificada	cs	100%

14. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

30	Ivermectina		1,00%
	Aceite mineral		10,00%
35	Laurato de sorbitán		1,00%
	Tocoferol		0,20%
40	Propilparabén		0,10%
	Edetato disódico		0,10%
	Glicerol		5,00%
45	Alantoína		0,20%
	Polímero cruzado de acríla-		
	tos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato		
50	(Pemulen TR1)		0,30%
	Carbómero		0,15%
	Polisorbato 80		3,00%
55	Poloxámero 124		1,00%
	Propilenglicol		4,00%
	Fenoxietanol		1,00%
60	Hidróxido de sodio	cs	pH 6,3-6,00
	Agua purificada	cs	100%

65

ES 2 345 664 T3

15. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

	Ivermectina		1,00%
5	Aceite mineral		10,00%
	Laurato de sorbitán		1,00%
	Tocoferol		0,20%
10	Propilparabén		0,10%
	Edetato disódico		0,10%
15	Glicerol		5,00%
	Alantoína		0,20%
	Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀) acrilato (Pemulen TR1)		0,30%
	Carbómero		0,15%
25	Polisorbato 80		4,00%
	Propilenglicol		4,00%
	Alcohol bencílico		3,00%
30	Hidróxido de sodio	cs	pH 6,3-6,00
	Agua purificada	cs	100%

35 16. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

	Ivermectina		0,03%
40	Aceite mineral		10,00%
	Laurato de sorbitán		1,00%
	Tocoferol		0,20%
45	Propilparabén		0,10%
	Edetato disódico		0,10%
	Glicerol		5,00%
50	Alantoína		0,20%
	Polímero cruzado de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀) acrilato (Pemulen TR1)		0,30%
	Carbómero		0,15%
	Polisorbato 80		4,00%
60	Propilenglicol		4,00%
	Alcohol bencílico		3,00%
	Poli(metacrilato de metilo)		2,00%
65	Hidróxido de sodio	cs	pH 6,3-6,00
	Agua purificada	cs	100%

ES 2 345 664 T3

17. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

	Ivermectina	0,03%
5	Aceite mineral	5,00%
	Aceite de almendra dulce	5,00%
	Laurato de sorbitán	1,00%
10	Tocoferol	0,20%
	Propilparabén	0,10%
	Edetato disódico	0,10%
15	Glicerol	5,00%
	Alantoína	0,20%
20	Polímero cruzado de acrilatos/alquil (C ₁₀₋₃₀) acrilato (Pemulen TR1)	0,30%
25	Carbómero	0,15%
	Polisorbato 80	4,00%
	Propilenglicol	4,00%
30	Alcohol bencílico	3,00%
	Hidróxido de sodio	cs pH 6,3-6,00
	Agua purificada	cs 100%

18. Procedimiento para preparar, a temperatura ambiente, una composición según una de las Reivindicaciones 1 a 17, consistente en las siguientes etapas:

- a) se mezclan los constituyentes de la fase grasa hasta que dicha fase es homogénea;
- b) se disuelven los constituyentes de la fase acuosa en agua hasta obtener una completa homogeneidad;
- c) se dispersan el emulsionante polimérico y el eventual carbómero en la fase acuosa hasta obtener un gel homogéneo;
- d) se incorpora la fase grasa, con agitación mecánica moderada, al gel homogéneo obtenido en c) para formar una emulsión;
- e) se mezclan los solventes y/o agentes propenetrantes para el agente activo; se solubiliza la ivermectina en esta mezcla; se incorpora entonces esta mezcla a la emulsión con agitación mecánica moderada;
- f) se incorpora el agente neutralizante, con agitación moderada, para obtener un pH definido.

19. Uso de una composición según una de las Reivindicaciones 1 a 17 para producir una preparación farmacéutica destinada al tratamiento de condiciones dermatológicas, tales como la rosácea, el acné común, la dermatitis seborreica, la dermatitis perioral, las erupciones acneiformes, la dermatitis acantolítica transitoria y el acné miliar necrótico.

20. Uso según la Reivindicación 19, **caracterizado** por estar destinada la preparación farmacéutica al tratamiento de la rosácea.