

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 912**

51 Int. Cl.:

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06847168 .9**

96 Fecha de presentación: **18.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1965864**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **COMPOSICIÓN DE TIPO EMULSIÓN INVERSA QUE COMPRENDE IVERMECTINA, Y SUS USOS EN COSMÉTICA Y DERMATOLOGÍA.**

30 Prioridad:
20.12.2005 FR 0512956

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
**GALDERMA S.A.
ZUGERSTRASSE 8
6330 CHAM, CH**

72 Inventor/es:
**SEGURA-ORSONI, Sandrine y
DIAZ-ASTRUC, Fanny**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 370 912 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

Composición de tipo emulsión inversa que comprende ivermectina, y sus usos en cosmética y dermatología

5 La presente invención se refiere a una nueva composición de tipo emulsión inversa que comprende al menos un compuesto de la familia de las avermectinas, preferentemente ivermectina, para la fabricación de una composición farmacéutica tópica, para el tratamiento de la rosácea.

10 La ivermectina es una mezcla de dos compuestos que pertenecen a la clase de las avermectinas, la 5-0-demetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} y la 5-0-demetil-22,23-dihidroavermectina A_{1b}. También se conocen con el nombre de 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 del 20% de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. Este agente activo forma parte de la clase de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por la bacteria *Streptomyces avermitilis* (Reynolds JEF (Ed) (1993) Martindale. The extra pharmacopoeia. 29ª edición. Pharmaceuticai Press, Londres).

15 A mediados de los años 80, la ivermectina se presentó como un medicamento anti-parasitario de amplio espectro, de uso veterinario (CAMPBELL, W.C., et al., (1983). Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. Science, 221,823-828.). Es eficaz contra la mayoría de las lombrices intestinales comunes (excepto la tenia), la mayoría de los acáridos, y determinados piojos. Presenta en particular una afinidad considerable por los canales de cloro dependientes de glutamato presentes en las células nerviosas y musculares de invertebrados. Su fijación sobre estos canales favorece un aumento de la permeabilidad de la membrana a los iones de cloro, provocando una hiperpolarización de la célula nerviosa o muscular. Como resultado de esto se produce una parálisis neuromuscular que puede producir la muerte de determinados parásitos. La ivermectina también interacciona con otros canales de cloruro dependientes de ligando, tales como los que hacen intervenir al neuromediador GABA (ácido gamma-aminobutírico).

20 La ivermectina, más concretamente, es un antihelmíntico. Ya se ha descrito en seres humanos en el tratamiento de oncocercosis por *Onchocerca volvulus*, estrogilosis (anguilulosis) gastro-intestinal (producto Stromectol®), sarna sarcóptica humana (Meinking TL et al., N Engl J Med 1995 Jul 6; 333(1):26-30 The treatment of scabies with ivermectin) así como en el tratamiento de la microfilaremia, diagnosticada o que se sospecha en sujetos afectados por filarisis linfática ocasionada por *Wuchereria bancrofti*.

25 La solicitud de patente EP045655 divulga que la ivermectina, que es inestable e insoluble en agua, puede disolverse por la formación de partículas coloidales denominadas micelas.

35 La solicitud de patente US2003/0180350 divulga composiciones veterinarias que pueden comprender, en la misma formulación, un activo hidrófilo y un activo lipófilo, que pueden ser, en particular, una avermectina y mono o diglicéridos de cadena media.

40 La patente US 6,133,310 divulga el uso de la ivermectina, por vía tópica en forma de prototipo, de una loción constituida por una mezcla de ivermectina y agua; y también considera la posibilidad de un prototipo de una crema constituida por una mezcla de ivermectina y un excipiente, tal como propilenglicol o lauril sulfato de sodio, pero no describe ninguna composición farmacéutica como tal. Estas mezclas se asemejan a preparaciones experimentales utilizadas en el ámbito de los primeros resultados de una prueba de concepto. De hecho, los elementos divulgados en esta patente no aportan ninguna enseñanza al experto en la materia sobre la viabilidad de composiciones farmacéuticas industrialmente aceptables que contengan ivermectina, y que tengan, en particular, una buena cosmética y suficiente vida útil para un producto farmacéutico industrial (mínimo 2 años).

45 La ivermectina, de acuerdo con la invención, contiene al menos un 80% de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y al menos un 20% de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}.

50 La ivermectina presenta una gran inestabilidad en presencia de agua, y resulta particularmente difícil obtener composiciones farmacéuticas estables que contengan ivermectina. Presenta la dificultad de ser muy poco soluble y raramente estable en los disolventes cosméticos o farmacéuticos habitualmente usados, en particular el agua; es de hecho sensible a un medio acuoso. Esta sensibilidad al agua puede llevar a una inestabilidad química del principio activo y/o a una cristalización del principio activo inicialmente disuelto. Esta sensibilidad al agua limita por tanto su formulación en composiciones cosméticas o dermatológicas aplicadas por vía tópica u oral. Los fenómenos de degradación química y/o de cristalización de la ivermectina en presencia de agua, tienen como consecuencia una disminución o una pérdida de eficacia y una incertidumbre en cuando a la dosis del principio activo a aplicar durante su uso, lo que va contra el objetivo perseguido. Además, esta degradación del principio activo y/o su cristalización pueden modificar la estabilidad global de las composiciones así como su aspecto.

55 La forma galénica más habitualmente usada hoy en día en dermatología es la emulsión de aceite en agua, en la que el principio activo se disuelve preferentemente en la fase lipófila. Pero esta solución resulta poco satisfactoria ya que para responder a un objetivo de concentración de principio activo que posea una eficacia terapéutica cuantificable, se necesitarán concentraciones muy elevadas de aceites disolventes, conduciendo, sin ninguna duda, a productos

de uso poco agradable, debido a su tacto pegajoso, inestabilidad física y todo ello quedando limitados en cuanto a la concentración de principios activos.

5 Una posibilidad es disolver el activo en la fase hidrófila de la emulsión, en el límite de su solubilidad en medios acuosos o hidroglicólicos.

Pero esta solución no permite resolver los problemas de estabilidad química que vuelven a encontrarse con la ivermectina, ya que la actividad de la emulsión en agua, sigue siendo muy elevada.

10 La sustitución de toda o parte de la fase acuosa por uno o varios glicoles, generalmente lleva a formulaciones poco aceptables desde el punto de vista cosmético. En particular, por encima del 20% de glicol, la formulación es poco aceptable desde el punto de vista cosmético por su tacto pegajoso, y con frecuencia, su estabilidad física no está garantizada.

15 Sin embargo, de forma sorprendente, la firma solicitante ha conseguido sustituir una parte importante de la fase acuosa por glicoles sin encontrarse por ello con los inconvenientes anteriormente citados.

20 La firma solicitante ya ha registrado, en su solicitud FR2867684, o en la solicitud W02005/089806, composiciones farmacéuticas en forma de gel-crema que comprenden ivermectina y un emulsionante polimérico no tensioactivo como los Pemulen o los Carbopols. La firma solicitante también describe, en la solicitud WO 2004/093886, composiciones en forma de emulsiones de aceite en agua, geles o soluciones, que comprenden ivermectina, una fase oleosa, una fase acuosa y una fase activa disolvente del principio activo que puede contener glicoles. Pero sigue siendo importante mejorar aún más la estabilidad de las composiciones que comprenden ivermectina conservando al mismo tiempo la tolerancia de la composición.

25 La firma solicitante ha constatado, de manera sorprendente, que la composición de tipo emulsión inversa, de acuerdo con la invención, presenta una muy buena estabilidad física y química, y una muy buena tolerancia en la piel. De hecho, resulta que se adapta particularmente al tratamiento de las afecciones dermatológicas y más particularmente se adapta bien al tratamiento de la rosácea.

30 La presente invención también tiene por objeto un procedimiento para obtener la composición, de acuerdo con la invención, y su uso para fabricar un medicamento de uso tópico para el tratamiento de la rosácea.

35 La elaboración de una emulsión inversa como alternativa no resultaba evidente para el experto en la materia, teniendo en cuenta las dificultades conocidas sobre formular la ivermectina en composiciones estables. Por emulsión inversa, se entiende una emulsión de tipo de fase hidrófila dispersa en una fase lipófila.

40 El uso de agentes solubilizantes hidrófilos como el propilenglicol, tampoco era natural para el experto en la materia, teniendo en cuenta el hecho de que las fuertes concentraciones necesarias no serían favorables para una buena estabilidad física de la fórmula ni para un tacto aceptable desde el punto de vista cosmético.

45 La obtención de una buena tolerancia con solubilizantes como el propilenglicol tampoco era evidente, ya que en seres humanos se habían demostrado fenómenos de intolerancia cutánea, por ejemplo en el ser humano sano (Motoyoshi et al, Cosmet and toiletries, 99, 83-89, 1984).

50 Existía, por lo tanto, una necesidad de una composición que permitiera responder a uno más de los siguientes aspectos: disponer de una buena estabilidad de la fórmula al frío y al calor, en particular en cuanto al mantenimiento del tamaño de los glóbulos y la ausencia de desfase así como una viscosidad estable en el tiempo, que la ivermectina tenga una buena resistencia con respecto a fenómenos de oxidación, permitir una buena estabilidad química del principio activo y una buena disponibilidad del mismo para la piel, presentar una buena tolerancia cutánea. También es útil poder disponer de una composición que permita una fuerte fracción volumétrica de fase dispersa. Por otro lado es útil que la preparación de dichas composiciones se beneficie de un modo de preparación ventajoso.

55 Ahora bien, de manera sorprendente, la firma solicitante ha desarrollado una formulación de tipo glicol en aceite que permite liberarse de los distintos problemas relacionados con los aspectos anteriormente mencionados, que permite, en particular, disponer de una buena estabilidad física de la composición como tal, pero que también permite una buena estabilidad química y disponibilidad del principio activo, particularmente la ivermectina, que ésta contiene. La composición, de acuerdo con la invención, también tiene la ventaja de presentar una buena tolerancia cutánea y permitir una fuerte fracción volumétrica de fase dispersa.

60 La invención se refiere por lo tanto, a una composición que comprende al menos un compuesto de la familia de las avermectinas, preferentemente la ivermectina, que se caracteriza porque la composición es una emulsión inversa que contiene una fase hidrófila dispersa glicólica o hidroglicólica, una fase continua lipófila y un emulsionante con un HLB comprendido entre 2 y 7, no comprendiendo dicha composición DHEA ni/o sus precursores ni/o derivados químicos ni/o biológicos ni/o derivados de la vitamina D.

Los compuestos de la familia de las avermectinas que pueden utilizarse, de acuerdo con la presente invención incluyen en particular: ivermectina, ivermectina, avermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina. Preferentemente, el compuesto de la familia de las avermectinas es la ivermectina.

Preferentemente, , como principio activo, la composición de acuerdo con la invención, comprende exclusivamente un compuesto de la familia de las avermectinas, preferentemente la ivermectina.

El término HLB se refiere a la proporción hidrófilo/lipófilo o «Hydrophilic/Lipophilic Balance (HLB)» que corresponde al equilibrio entre el tamaño y la fuerza del grupo hidrófilo y el tamaño y la fuerza del grupo lipófilo del emulsionante.

La composición, de acuerdo con la invención, permite obtener buenas propiedades de liberación/penetración del principio activo, particularmente la ivermectina, a nivel de los distintos estratos cutáneos, que llevan a una buena disponibilidad del principio activo en la piel, estando éste presente en forma solubilizada.

Por forma solubilizada, se entiende una dispersión del principio activo en estado molecular en un líquido, no siendo visible a simple vista, ni siquiera al microscopio óptico de polarización cruzada, ninguna cristalización del principio activo.

La formulación de la ivermectina disuelta en una fase glicólica o hidroglicólica en emulsión inversa, de acuerdo con la invención, permite así y de manera sorprendente, liberarse de los problemas de estabilidad química y cristalización habitualmente encontrados en la formulación con el tipo de principio activo usado de acuerdo con la invención.

La presente invención también se refiere a la preparación de emulsiones inversas, que contengan una fase hidrófila glicólica o hidroglicólica, perfectamente estables química y físicamente, incluso con una fuerte fracción volumétrica de fase dispersa, que no presenten ninguna degradación química y/o cristalización de la ivermectina y que se toleren particularmente bien.

Por estabilidad física, de acuerdo con la invención, se entiende una composición que no presenta ninguna modificación de aspecto macroscópico (separación de fase, cambio de color, de aspecto, viscosidad, etc....) ni microscópico (recristalización de los principios activos) tras su almacenamiento a temperaturas de 4 °C, 25 °C, 40 °C y 55 °C durante 3 meses.

Por estabilidad química, de acuerdo con la invención, se entiende una composición en la que el contenido del principio activo permanece estable después de tres meses a temperatura ambiente y a 40 °C. Un contenido estable de principio activo significa, de acuerdo con la invención, que el contenido presenta muy poca variación con respecto al contenido inicial, es decir, que la variación del contenido del principio activo en el tiempo T no debe ser inferior al 90% y más concretamente al 95% del contenido inicial en T0.

Preferentemente, el compuesto de la familia de las avermectinas, preferentemente la ivermectina, se disuelve en la fase dispersa glicólica o hidroglicólica de la emulsión inversa de acuerdo con la invención. De manera más ventajosa, el compuesto de la familia de las avermectinas, particularmente la ivermectina, se disuelve exclusivamente en el glicol (o los glicoles) usado (o usados) en la emulsión inversa de acuerdo con la invención.

La composición, de acuerdo con la invención, se adapta, preferentemente, a una aplicación tópica sobre piel, faneras y/o mucosas. Generalmente, comprende un medio fisiológicamente aceptable y una cantidad de compuesto de la familia de las avermectinas, particularmente la ivermectina, suficiente para obtener el efecto deseado. La proporción ponderal del compuesto de la familia de las avermectinas, preferentemente la ivermectina, con respecto al peso total de la composición puede, de esta forma, estar comprendida entre el 0,001% y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente, entre el 0,01 y el 5%, en concreto, entre el 0,02 y el 2%. Más concretamente, la composición contiene un 1% de principio activo en peso, particularmente ivermectina, con respecto a peso total de la composición.

Los glicoles a considerar en la presente invención, pueden definirse como alquilenos o polialquilenglicoles. Como ejemplos no limitativos, pueden citarse alquilenos y polialquilenglicoles (C1 a C6), tales como etilenglicol, polietilenglicol (de 2 a 20 monómeros), propilenglicol, y dipropilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol y hexilenglicol. Pueden estar o no oxietilenados (2 a 50 OE). Los preferidos, de acuerdo con la invención, son el hexilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol y polietilenglicol 400 (PEG 400).

Los glicoles que pueden usarse, de acuerdo con la invención, tendrán ventajosamente como parámetro de solubilidad un δ_p inferior a 10, entendiéndose que los 3 parámetros de solubilidad de Hansen: δ_d , δ_p y δ_h caracterizan, para un constituyente proporcionado, las energías que corresponden respectivamente a interacciones dispersivas, polares y de tipo enlaces de hidrógeno existentes entre las moléculas de ese constituyente, caracterizando δ_p , más concretamente, las fuerzas de interacción de Debye entre dipolos y estando en función del número de átomos de oxígeno en la fórmula del constituyente proporcionado (S. paint Technology, 30, 195, 1967,

ES 2 370 912 T3

«The three dimensional solubility parameter -Key to paint component affinities»). Preferentemente, los parámetros de solubilidad de los glicoles preferidos, de acuerdo con la invención, están comprendidos entre 5 y 10.

5 Preferentemente, la fase hidrófila dispersa comprende al menos un glicol seleccionado entre propilenglicol, hexilenglicol, dipropilenglicol y PEG 400.

10 Como compuestos lipófilos que pueden usarse para constituir la fase grasa continua de las emulsiones de acuerdo con la invención, pueden citarse aceites minerales (aceite de parafina), aceites de origen vegetal (aceite de aguacate, aceite de almendra dulce, aceite de soja), aceites de origen animal (lanolina), aceites de síntesis (perhidroescualeno), aceites siliconados (ciclometicona, dimeticona) y aceites fluorados (perfluoropoliéteres). También pueden usarse alcoholes grasos, tales como alcohol cetílico, alcoholes de Guerbet, en particular, octildodecanol conocido con la denominación Eutanol G, ácidos grasos, ceras, gomas y en particular gomas de silicona.

15 La fase grasa también podrá estar constituida por mono, di o triésteres de origen sintético, lineales o ramificados, en concreto, miristato o palmitato de isopropilo, o triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol 812).

20 Preferentemente, para constituir los aceites de la fase lipófila continua se usan compuestos no oxidables, preferentemente seleccionados entre los de tipo siliconado, los de tipo éster o los de tipo mineral.

Los compuestos que se introducen en la composición de la fase lipófila de la emulsión tendrán como parámetro de solubilidad de Hansen un δ_p inferior a 5, y por ejemplo comprendido entre 0 y 2.

25 Por otro lado, para evitar cualquier cristalización de la ivermectina, el parámetro de solubilidad global de la fase lipófila: $\delta_t = \sqrt{\delta_d + \delta_p + \delta_h}$ tendrá un valor inferior a 18, por ejemplo, entre 10 y 18, y preferentemente entre 12 y 18.

La fracción volumétrica de la fase hidrófila dispersa en la emulsión, de acuerdo con la invención, varía del 10 al 90% con respecto al volumen total de la emulsión. Esta puede ser exclusivamente glicólica o hidroglicólica.

30 La proporción volumétrica de glicoles con respecto al volumen total de la fase hidrófila dispersa se sitúa entre el 30 y el 100% y preferentemente entre el 60 y el 100%.

35 Los emulsionantes (o tensioactivos o surfactantes) son sustancias naturales o sintéticas formadas por una parte hidrófila o polar y por otra parte lipófila o apolar. Se trata de moléculas anfífilas puesto que tienen una doble polaridad. Los emulsionantes se caracterizan por su HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo); si el HLB es elevado, la parte hidrófila es predominante, si el HLB es reducido, predomina la parte lipófila.

40 Entre estos emulsionantes, se incluyen, de manera preferida, los emulsionantes poliméricos que se caracterizan por una masa molar elevada y una estructura no lineal que permite un anclaje más importante en la interfaz agua/aceite que el obtenido con emulsionantes de tipo monómero.

Los emulsionantes que pueden usarse, de acuerdo con la invención, solos o mezclados, son los que permiten hacer emulsiones inversas y los que tienen un HLB inferior a 7.

45 De manera general, los emulsionantes preferidos son los emulsionantes siliconados, de tipo organopolisiloxanos tales como:

E1) Copolioses de polialquilmética (Polialquil metilsiloxano oxialquilenados eventualmente reticulados) que contienen:

50 cadenas de alquilo de C6 a C20, saturadas o no, lineales o ramificadas con un motivo Polioxietileno de 1 a 50 OE (Oxido de etileno)

y/o

55 un motivo Polioxipropileno de 1 a 50 OP (Oxido de propileno)

E2) Polialquil dimetil metilsiloxano oxialquilenados que contienen:

60 cadenas de alquilo de C6 a C20, saturadas o no, lineales o ramificadas con un motivo Polioxietileno de 1 a 50 OE

y/o

65 un motivo Polioxipropileno de 1 a 50 OP

Los organopolisiloxanos de la composición de la invención contienen, en particular, uno o varios grupos oxialquilenados y en concreto, oxietilenados (OE), por ejemplo de 1 a 40 motivos oxialquilenados, preferentemente de 1 a 20, mejor de 10 a 20, de manera más preferida de 12 a 20 y aún mejor de 12 a 18 motivos oxialquilenados, que pueden formar cadenas polioxialquilenadas y concretamente, polioxietilenadas. Estos grupos pueden ser colgantes o finalizadores de cadena. Ventajosamente, estos grupos incluyen un número aproximado de átomos de silicio, comprendido entre 1 y 10 y mejor entre 1 y 6. La estructura siliconada que forma el esqueleto polimérico del organopolisiloxano de grupo oxialquilenado (o grupos oxialquilenados), es ventajosamente una estructura polidimetilsiloxano (PDMS) en la que, eventualmente, una parte de los grupos metilo se sustituye por grupos alquilo de C2 a C30 y preferentemente de C8 a C24, y mejor de C10 a C20 o fenilo, bien al final de la cadena o bien colgando de ésta.

Ventajosamente, se usaran por tanto, como emulsionantes de tipo E1 o E2 los emulsionantes siliconados como los copolios de alquildimeticona tales como Abil EM-90, o la mezcla de copoliol de dimeticona y ciclometicona, comercializada por la compañía Dow Corning con la denominación 3225C Fomulation Aid, el copoliol de laurilmeticona comercializado con el nombre Emulsifier 10 por Dow Corning, o mezclas basadas en un polímero siliconado, tal como copoliol de cetildimeticona con poligliceril-4 isostearato y laurato de hexilo comercializado con el nombre Abil WE09 por la empresa Goldschmidt, Abil EM 97 de Goldschmidt (copoliol de dimeticona y ciclometicona), Wacker SPG 128 VP de Wacker (ciclometicona y metoxi glicosil octildimeticona), o también Silwax WD-IS (iso-estearato de copoliol de dimeticona)

E3) los mono o polialquilésteres siloxanos, por ejemplo Silwax S de Lamberit (Dimeticonol estearato),

E4) los ésteres de ácidos carboxílicos alcoxilados como los alquilésteres polihidroxiados de PEG, por ejemplo Arlacel P135 de Uniqema (PEG-30 dipolihidroxiestearato).

Se usarán preferentemente los emulsionantes con un HLB comprendido entre 2 y 7, preferentemente un emulsionante E/H siliconado con un HLB comprendido entre 2 y 7, preferentemente un emulsionante E/H siliconado polimérico con un HLB comprendido entre 2 y 7.

La composición, de acuerdo con la invención, contendrá particularmente, expresado en porcentaje en peso, del 0,5 al 8% de emulsionante, por ejemplo del 0,5 al 5%, preferentemente entre el 3 y el 5%, con respecto al peso total de la composición.

La composición, de acuerdo con la invención, comprende preferentemente un emulsionante siliconado seleccionado entre copoliol de laurilmeticona, copoliol de cetildimeticona, una mezcla de copoliol de dimeticona y ciclometicona o una mezcla de copoliol de cetildimeticona con poligliceril-4 isostearato y laurato de hexilo

Por otro lado, de forma ventajosa, para mejorar la estabilidad de la dispersión, es posible asociar a los emulsionantes principales anteriormente descritos, uno o varios coemulsionantes que tengan un HLB superior a 6. La relación (coemulsionante/emulsionante) será ventajosamente inferior a 1,5 y preferentemente inferior a 0,75.

Como ejemplo, pueden citarse:

- Los alquil o polialquil ésteres de sorbitán polioxietilenados o no con entre 1 y 5 cadenas de alquilo entre C10 y C20 saturadas o no, ramificadas o no, y con de 0 a 40 OE (por ejemplo: monolaurato de sorbitán 20 OE o monooleato de sorbitán 20 OE (Tween 80 de Uniqema));

- Los alquil o polialquil éteres o ésteres polioxietilenados con entre 1 y 5 cadenas de alquilo entre C10 y C20 saturadas o no, ramificadas o no y con de 0 a 40 OE (cetareth-20 (Eumulgin B2 de Cognis), o estareth (Brij 78)20 OE);

- Los alquil o polialquil mono o poliglucósidos etoxilados y esterificados con entre 1 y 5 cadenas de alquilo entre C6 y C20 saturadas o no, ramificadas o no y de 1 a 10 motivos de glucosa (por ejemplo, PEG-20 sesquiesterato de metilglucosa (Glucamato SSE-20 de Amerchol);

- Los alquil o polialquil ésteres o éteres de poliglicerol con entre 1 y 5 cadenas de alquilo entre C10 y C20 saturadas o no, ramificadas o no y de 1 a 8 motivos glicerol (por ejemplo poligliceril-4 isostearato o PEG-8 estearato (Myrj 45)).

Preferentemente, la composición, de acuerdo con la invención, también comprende un coemulsionante que tiene un HLB superior a 6, que es, preferentemente, el cetareth-20.

Por último, es posible añadir de manera ventajosa en la fase dispersa, del 0,001 al 10% en peso con respecto al peso total de la formulación, de un codisolvente del principio activo que tenga una temperatura de evaporación inferior a 100 °C, preferentemente alcoholes lineales o ramificados de C1 a C4, como el etanol y el isopropanol.

De manera interesante, la preparación de la emulsión, de acuerdo con la invención, ha resultado necesitar poca energía mecánica o térmica con respecto a las preparaciones de otras emulsiones inversas ya conocidas.

De manera conocida, la composición de la invención también puede contener los adyuvantes habituales en el campo cosmético y dermatológico, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, humectantes como glicerina y sorbitol, espesantes de fase grasa, conservantes, antioxidantes, electrolitos, disolventes, perfumes, cargas, filtros, pigmentos, absorbentes de olores, materias colorantes y agentes quelatantes de metales. Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las clásicamente usadas en los campos considerados, y por ejemplo del 0,01 al 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, de acuerdo con su naturaleza, pueden introducirse en la fase lipófila o en la fase hidrófila. Estos adyuvantes, así como sus concentraciones, deben ser tales que no perjudiquen las propiedades cosméticas y/o dermatológicas de la composición, de acuerdo con la invención.

Como gelificantes hidrófilos, pueden citarse en concreto, polímeros carboxivinílicos (carbomer), copolímeros acrílicos, tales como los copolímeros de acrilatos/alquiacrilatatos o los copolímeros de acrilatos, poliacrilamidas, polisacáridos, gomas naturales y arcillas, y, como gelificantes lipófilos pueden citarse las arcillas modificadas como bentonitas, sales metálicas de ácidos grasos, sílice hidrófoba y gomas de silicona. Preferentemente, de acuerdo con la invención, se usarán los siguientes gelificantes comerciales:

- Lubrajel comercializado por la empresa Guardian, que es una mezcla de Gliceril polimetacrilato y propilenglicol,
- Aculyn 44 comercializado por la empresa Rohm y Haas, que es una mezcla de PEG-150, de alcohol decílico y de copolímero SMDI

La composición, de acuerdo con la invención tiene un tacto aceptable desde el punto de vista cosmético, una buena tolerancia cutánea, una buena estabilidad física, es decir ausencia de desfase y conservación de larga duración, del tamaño de los glóbulos con frío (a 4 °C) y con calor (45 °C), por ejemplo, durante 3 meses, con una viscosidad estable durante dicho periodo de tiempo. La composición de acuerdo con la invención, también permite conferir al principio activo una buena estabilidad química y evitar que se cristalice con el tiempo.

En concreto, la invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica de aplicación tópica en piel, faneras y/o mucosas, en forma de una emulsión inversa que contiene una fase hidrófila glicólica o hidroglicólica dispersa y una fase continua lipófila, que se caracteriza por que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable (es decir, compatible con la aplicación tópica en piel, faneras y/o mucosas), expresada en porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición:

- del 0,01 al 5% de ivermectina,
- del 30 al 70% de glicoles,
- del 0,5 al 8% de emulsionante con un HLB comprendido entre 2 y 7,
- del 0% al 5% de coemulsionante con un HLB superior a 6,
- del 0 al 50% de agua, preferentemente del 0 al 25% de agua.

En un modo de realización concreto de la invención, la fase hidrófila dispersa tiene una actividad en agua inferior a 0,85.

Las composiciones de acuerdo con la invención, son particularmente útiles como medicamento.

La invención también tiene por objeto, el uso de la composición, de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar las afecciones dermatológicas seleccionadas entre rosácea, acné vulgar, dermatitis seborreica, dermatitis perioral, erupciones acneiformes, dermatosis acantolítica transitoria, y acné necrótico miliar.

La composición en forma de emulsión inversa y que contiene preferentemente ivermectina, de acuerdo con la invención, está destinada más concretamente para el tratamiento de la rosácea.

La invención también incluye las preparaciones farmacéuticas y los medicamentos obtenidos a partir de las composiciones de acuerdo con la invención.

La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1: métodos de preparación de las composiciones de los ejemplos 2 y 3 de acuerdo con la invención.

En las composiciones sucesivas (ejemplos 2 a 3) las proporciones de los distintos constituyentes se expresan en porcentajes en peso, salvo que se indique lo contrario.

Las composiciones de los ejemplos 2 y 3 se preparan de la siguiente manera:

Fase grasa A

Pesar los constituyentes de la fase grasa A y calentar a 55 °C.

ES 2 370 912 T3

Fase B

5 Disolver la ivermectina en el propilenglicol calentado a 55 °C. Incorporar los demás constituyentes

Pre- Emulsificación

Introducir lentamente la fase B en la fase grasa A, agitando moderadamente.

10 Enfriamiento

Dejar en agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Fase C

15 Disolver el electrolito en agua.

Fase D (si fuera aplicable)

20 Añadir la fase D a la fase C.

Emulsificación

25 Introducir lentamente la fase acuosa (C+D) en la pre-emulsión, agitando moderadamente.

Ejemplo 2: Composición

<u>Fase A</u>	
copoliol de laurilmética	3,00%
Ciclopentasiloxano	6,00%
Aceite mineral	15,00%
Butilhidroxitolueno	0,10%
<u>Fase B</u>	
Propilenglicol	csp 100%
Gliceril Polimetacrilato (y) Propilenglicol	5,00%
Ivermectina	1,00%
<u>Fase C</u>	
Agua purificada	20,00%
Sulfato de magnesio, 7H ₂ O	1,00%

30 **Ejemplo 3: Composición**

<u>Fase A</u>	
copoliol de laurilmética	3,00%
Ciclopentasiloxano	6,00%
Aceite mineral	10,00%
Butilhidroxitolueno	0,10%
<u>Fase B</u>	
Propilenglicol	csp 100%
Gliceril Polimetacrilato (y) Propilenglicol	5,00%
Ivermectina	1,00%
<u>Fase C</u>	
Agua purificada	14,00%

Sulfato de magnesio, 7H ₂ O	1,00%
Fase D	
Etanol Rectapur	5,00%

Ejemplo 4: resultados de estabilidad de la composición de acuerdo con el ejemplo 2

5 **a) Estabilidad física**

La estabilidad física de las formulaciones se mide por observación macroscópica y microscópica de la formulación a temperatura ambiente, a 4 °C, 40 °C y 55 °C después de 1, 2, 3, incluso 6 y 9 meses.

10 A temperatura ambiente (TA), la observación macroscópica permite garantizar la integridad física de los productos y la observación microscópica permite verificar que el principio activo disuelto no se ha recrystalizado.

A 4 °C, la observación microscópica verifica la no-recristalización de los principios activos disueltos. A 40 °C y/o 55 °C, la observación macroscópica verifica la integridad del producto final.

15 Especificaciones a T0, a TA de la composición de acuerdo con el ejemplo 2

Aspecto macroscópico: leche espesa incolora o muy ligeramente amarilla.

Aspecto microscópico: tamaño de los glóbulos de ivermectina entre 2,5µ y 12,5µ.

20

Condiciones de estabilidad ↓ Tiempo →	T1M	T2M	T3M
TA	Conforme con las especificaciones	Conforme con las especificaciones	Conforme con las especificaciones
+ 4 °C	Conforme con las especificaciones	Glóbulos de 2,5µ a 25µ	Glóbulos de 2,5µ a 25µ
+55 °C	Conforme con las especificaciones	Glóbulos de 2,5µ a 25µ	Glóbulos de 2,5µ a 25µ

Medidas de la viscosidad (τ = esfuerzo de cizalla)

25 T inicial (T0): A 4 s-1, τ = 34 Pa
 A 20 s-1, τ = 87 Pa
T 3 meses/TA: A 4 s-1, τ = 33 Pa
 A 20 s-1, τ = 75 Pa
30 T3 meses /40 °C: A 4 s-1, τ = 36 Pa
 A 20 s-1, τ = 81 Pa

Estos resultados demuestran una muy buena reproductibilidad y una excelente estabilidad durante 3 meses del perfil reológico de la formulación de acuerdo con la invención.

35 **b) Estabilidad química del principio activo en el interior de la composición de acuerdo con el ejemplo 2**

La dosis del principio activo se efectúa por calibración interna de HPLC.

	TA	40 °C
T0	97,7%	
T1 mes	99,8%	97,9%
T2 meses	99,2%	98,5%
T3 meses	99,2%	98,4%
T6 meses	99,1%	98,6%

Estos resultados muestran que el principio activo dentro de la composición y la composición en sí misma presentan una gran estabilidad.

5 **Ejemplo 5: resultados de estabilidad de la composición de acuerdo con el ejemplo 3**

a) Estabilidad física

Especificaciones a T0, a TA de la composición de acuerdo con el ejemplo 3

10

Aspecto macroscópico: crema ligera incolora o muy ligeramente amarilla.
Aspecto microscópico: tamaño de los glóbulos de ivermectina 2,5µ y 12,5µ.

Condiciones de estabilidad ↓ Tiempo →	T1M	T2M	T3M
TA	Conforme con las especificaciones	Conforme con las especificaciones	Conforme con las especificaciones
+ 4 °C	Conforme con las especificaciones	Glóbulos de 2,5µ a 25µ	Glóbulos de 2,5µ a 25µ
+55 °C	Conforme con las especificaciones	Glóbulos de 2,5µ a 25µ	Glóbulos de 2,5µ a 25µ

15 **b) Estabilidad química del principio activo dentro de la composición de acuerdo con el ejemplo 3**

La dosificación del ingrediente activo se efectúa por calibración interna de HPLC.

	TA	40 °C
T0	100,7%	/
T1 mes	100,7%	101,1%
T2 meses	101,4%	102,6%
T3 meses	101,0%	107,9%
T6 meses	101,0%	98,6%
T9 meses	98,4%	/
T12 meses	97,9%	/

20

Estos resultados demuestran que el principio activo dentro de la composición y la composición en sí misma presentan una gran estabilidad.

25 **Ejemplo 6: Evaluación de la tolerancia de la composición de acuerdo con el ejemplo 2 mediante un ensayo de tolerancia local después de aplicación repetida en el ratón.**

El presente estudio tiene por objeto comparar el poder irritante de la composición placebo de acuerdo con la invención, con distintas composiciones placebo de ivermectina.

30 El tratamiento consiste en una aplicación tópica diaria de una composición sobre la cara interna de la oreja derecha de ratones BALB/c durante 6 días.

Los productos a ensayar son:

- 35
- Grupo 1: Fórmula crema A
 - Grupo 2: Fórmula crema B
 - Grupo 3: Fórmula Gel-crema C
 - Grupo 4: Fórmula Gel D
 - Grupo 5: Emulsión E

ES 2 370 912 T3

Grupo 6: Emulsión inversa F de acuerdo con la invención.

La evaluación se realiza midiendo el grosor de la oreja usando Oditest y por observación clínica de los animales desde el 2º día hasta el 12º día.

5

Los resultados son:

	Area Bajo la Curva del edema D2-D19		% inhibición del ABC frente Differina	Valores de P	Ensayo de la t de Student frente no-tratados
	Media	etm			
No tratados	209,4	1,8			
Grupo 1: Fórmula crema A	238,5	2,8	13,9	0,0000	***
Grupo 2: Fórmula crema B	243,5	4,4	16,3	0,0000	***
Grupo 3: Fórmula gel-crema C	227	5,8	8,4	0,206	*
Grupo 4: Fórmula Gel D	306,1	6,7	46,2	0,0000	***
Grupo 5: Emulsión E	228,6	2,5	9,2	0,0002	***
Grupo 6: Emulsión inversa F de acuerdo con la invención	208,8	2,4	-0,3	0,8473	NS

La formulación de acuerdo con la invención no ha inducido aumento del grosor de la oreja. Esta formulación se considera, por lo tanto, como muy bien tolerada en el ratón y de manera significativamente diferente a otras composiciones ensayadas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende al menos un compuesto de la familia de las avermectinas, **caracterizada por que** la composición es una emulsión inversa que contiene una fase hidrófila dispersa glicólica o hidroglicólica, una fase continua lipófila y un emulsionante con un HLB comprendido entre 2 y 7, no comprendiendo dicha composición DHEA ni/o sus precursores ni/o derivados químicos ni/o biológicos ni/o derivado de vitamina D.
- 10 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el compuesto de la familia de las avermectinas es la ivermectina.
- 15 3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada por que** el compuesto de la familia de las avermectinas se disuelve en la fase glicólica o hidroglicólica dispersa.
- 20 4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** el compuesto de la familia de las avermectinas está presente en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre el 0,02 y el 2%.
- 25 5. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizada por que** comprende un 1% de ivermectina.
- 30 6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** el emulsionante es un emulsionante siliconado.
- 35 7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** el emulsionante se selecciona entre copoliol de laurilmeticona, copoliol de cetildimeticona, una mezcla de copoliol de dimeticona y ciclometicona o una mezcla de copoliol de cetildimeticona con poligliceril-4 isostearato y laurato de hexilo.
- 40 8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por que** también comprende un coemulsionante que tiene un HLB superior a 6.
- 45 9. Composición de acuerdo la reivindicación 8, **caracterizada por que** el coemulsionante es el cetareth-20.
- 50 10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada por que** la proporción volumétrica de glicol con respecto al volumen total de la fase dispersa, está comprendida entre el 60 y el 100%.
- 55 11. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada por que** la fase dispersa comprende al menos un glicol seleccionado entre propilenglicol, hexilenglicol, dipropilenglicol y PEG 400.
12. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada por que** comprende, en porcentaje en peso, con respecto al peso total de la composición:
- del 0,01% al 5%, de ivermectina,
 - del 30% al 70% de glicoles,
 - del 0,5% al 8% de emulsionante con un HLB comprendido entre 2 y 7,
 - del 0% al 5% de coemulsionante con un HLB superior a 6,
 - del 0% al 50% de agua.
13. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 como medicamento.
14. El uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la preparación de un medicamento destinado para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno seleccionado entre rosácea, acné vulgar, dermatitis seborreica, dermatitis perioral, erupciones acneiformes, dermatosis acantolítica transitoria, y acné necrótico miliar.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** el trastorno es rosácea.