

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 945**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04728811 .3**
96 Fecha de presentación: **22.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1620113**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54 Título: **FORMULACIÓN TÓPICA DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES DERMATOLÓGICAS.**

30 Prioridad:
24.04.2003 FR 0305048
09.05.2003 US 468994 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

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

72 Inventor/es:
MANETTA, Vincent y
WATKINS, Gary, R.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 371 945 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

Formulación tópica de ivermectina para el tratamiento de afecciones dermatológicas

5 La presente invención se relaciona con el uso de ivermectina para producir una composición farmacéutica tópica destinada al tratamiento de la rosácea. También se relaciona con una composición farmacéutica tópica destinada a uso humano que contiene ivermectina.

10 La ivermectina es una mezcla de dos compuestos pertenecientes a la clase de la avermectina, 5-O-desmetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} y 5-O-desmetil-22,23-dihidroavermectina A_{1b}. También se les conoce 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 forma parte de la clase de la avermectina, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por la bacteria *Streptomyces avermitilis* (Reynolds JEF (Ed) (1993) Martindale). The extra pharmacopoeia. 29ª Edición. Pharmaceutical Press, London).

15 A mediados de los 80, se presentó la ivermectina como un producto medicinal antiparasitario de amplio espectro para uso veterinario (W.C. CAMPBELL et al., (1983). Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. Science, 221, 823-828). Es efectiva frente a la mayoría de las lombrices intestinales comunes (excepto tenias), la mayoría de los acáridos y algunos piojos. En particular, exhibe una considerable afinidad por los canales del cloruro dependientes de glutamato presentes en las células nerviosas y las células musculares de invertebrados. Su unión a estos canales promueve un aumento en la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro, dando lugar a la hiperpolarización de la célula nerviosa o muscular. Como resultado de ello, se produce una parálisis neuromuscular que puede conducir a la muerte de ciertos parásitos. La ivermectina también interacciona con otros canales de cloruro dependientes de ligandos, tales como los que implican al neuromediador GABA (ácido gamma-aminobutírico).

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

25 La patente EE.UU. 6.133.310 describe el uso de ivermectina tópicamente en forma de un prototipo de loción consistente en una mezcla de ivermectina y agua, y también menciona la posibilidad de un prototipo de 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 como tal. Estas mezclas son similares a las preparaciones experimentales usadas en el contexto de los resultados iniciales de prueba de concepto. De hecho, los elementos descritos en esa patente no dan ninguna enseñanza a los expertos en la técnica en cuanto a la viabilidad de composiciones farmacéuticas industrialmente aceptables que contengan ivermectina, en particular que tengan buenas propiedades cosméticas y una vida útil de almacén suficientemente prolongada para un producto farmacéutico industrial (mínimo de 2 años).

30 A pesar del hecho de que todos estos usos en humanos se limitan a la administración oral o al uso de preparaciones experimentales, la Solicitante ha desarrollado una composición farmacéutica tópica destinada al tratamiento de humanos que contiene ivermectina. Además, la Solicitante ha observado, de manera sorprendente, que la composición según la invención exhibe una muy buena estabilidad, en particular a diferentes pH, y una buena tolerancia sobre la piel. De hecho, se ve que es particularmente adecuada para el tratamiento de afecciones dermatológicas, y más particularmente que está bien adaptada al tratamiento de la rosácea.

35 Son también un objeto de la presente invención el uso de la ivermectina para producir una composición farmacéutica tópica destinada al tratamiento de la rosácea, composiciones farmacéuticas tópicas destinadas a uso humano que contienen ivermectina y el uso de estas composiciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento de la rosácea.

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

45 La composición farmacéutica que puede utilizarse según la invención está destinada al tratamiento de la piel y puede estar en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, compresas impregnadas, syndets, toallitas, soluciones, geles, sprays, espumas, suspensiones, lociones, barras, champús o bases detergentes. También puede estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos y de hidrogeles para liberación controlada. Esta composición para aplicación tópica puede estar en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de una emulsión.

50 La composición farmacéutica según la invención puede estar en forma de una emulsión del tipo crema o loción, de

un gel o de una solución.

Más preferiblemente, la composición según la invención está en forma de una emulsión.

5 Las emulsiones convencionales descritas en la técnica anterior son sistemas virtualmente homogéneos inestables de dos líquidos no miscibles, uno de los cuales está disperso en el otro en forma de finas gotitas (micelas). Esta dispersión se estabiliza en virtud de la acción de emulsionantes surfactantes que modifican la estructura y la proporción de las fuerzas en la interfaz, y por lo tanto aumentan la estabilidad de la dispersión al disminuir la energía de tensión interfacial.

10 Los emulsionantes surfactantes son compuestos anfífilos que poseen un componente hidrofóbico que tiene afinidad por el aceite y un componente hidrofílico que tiene 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 interfaz y formando capas lamelares de cristales líquidos.

15 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 se estabilizan generalmente 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.

20 La composición según la invención contendrá este tipo de ingrediente.

25 La composición según la invención se describe como una emulsión estable, en el sentido de que exhibe buena estabilidad física y química a lo largo del tiempo, incluso a una temperatura superior a la temperatura ambiente (por ejemplo, 45-55°C), como se muestra en los ejemplos descritos más adelante.

La ivermectina en la composición según la invención exhibe también, sorprendentemente, una buena estabilidad química en caso de variación del pH.

30 La composición según la invención es ventajosamente una emulsión que incluye:

- a) una fase oleosa consistente en sustancias grasas;
- b) al menos un emulsionante surfactante;
- c) ivermectina;
- 35 d) una mezcla de solvente(s) y/o agente(s) propenetrante(s) para el principio activo, que son seleccionados entre propilenglicol, etanol, isopropanol, butanol, N-metil-2-pirrolidona o DMSO, polisorbato 80 y fenoxietanol, y que contiene al menos propilenglicol;
- e) y agua.

40 Más particularmente, la composición según la invención es una emulsión que incluye:

- a) una fase oleosa consistente en sustancias grasas,
- b) al menos un emulsionante surfactante,
- c) ivermectina,
- d) uno o más solventes y/o agentes propenetrantes para el principio activo,
- 45 e) uno o más agentes gelificantes
- f) y agua.

50 La fase oleosa de la composición según la invención puede incluir, por ejemplo, aceites vegetales, minerales, animales o sintéticos, aceites de silicona, alcoholes de Guerbet u otras sustancias, y sus mezclas.

Como ejemplo de aceite mineral, se pueden mencionar, por ejemplo, aceites de parafina de diversas viscosidades, tales como Primol 352, Marcol 82 o Marcol 152, vendidos por la compañía Esso.

55 Como aceite vegetal, se pueden mencionar el aceite de almendra dulce, el aceite de palma, el aceite de soja, el aceite de sésamo y el aceite de girasol.

Como aceite animal, se pueden mencionar la lanolina, el escualeno, el aceite de pescado y el aceite de visón.

60 Como aceite sintético, se pueden mencionar ésteres, tales como el isononanoato de cetearilo, vendido, en particular, 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, tal como el producto vendido bajo la denominación Dow Corning 200 fluid, o una ciclometicona, tal como 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.

Como otras sustancias grasas, se pueden mencionar ácidos grasos, tales como el ácido esteárico, alcoholes grasos, tales como el alcohol estearílico, el alcohol cetosteárico y el alcohol cetílico, o sus derivados, ceras, tales como la cera de abejas, la cera de carnauba o la cera de candelilla, y también gomas, en particular gomas de silicona.

Los ingredientes de la fase oleosa pueden ser seleccionados de forma variada por los expertos en la técnica para preparar una composición que tenga las propiedades deseadas, por ejemplo de consistencia o de textura.

La fase oleosa de la composición según la invención contiene preferiblemente un aceite sintético y/o un aceite de silicona; como aceite sintético, se prefieren el palmitato de isopropilo, tal como el producto vendido bajo la denominación Crodamol IPP por la compañía Croda, o el miristato de isopropilo, tal como el producto vendido bajo la denominación Crodamol IPM por la compañía Croda; como aceite de silicona, se prefiere una dimeticona.

La fase oleosa de la emulsión según la invención puede estar presente en un contenido de entre el 3 y el 50% en peso en relación al peso total de la composición, y preferiblemente de entre el 6 y el 20% en peso.

Las composiciones según la invención contienen emulsionantes surfactantes. Entre estos compuestos, se pueden mencionar, a modo de ejemplos, el estearato de glicerilo/PEG 100 vendido bajo la denominación Arlacel 165FL por la compañía UNIQEMA o bajo la denominación Simulsol 165 por la compañía SEPPIC; ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, tales como el Arlatone 983 de la compañía UNIQEMA o el alcohol estearílico polioxietilenado (2) vendido bajo la denominación Brij72 combinado con el alcohol estearílico polietilenado (21) vendido bajo la denominación Brij721 por la compañía UNIQEMA; ésteres del sorbitán, tales como el oleato de sorbitán vendido bajo la denominación Arlacel 80 por la compañía ICI o vendido bajo la denominación Crill 4 por la compañía Croda, el sesquioleato de sorbitán vendido bajo la denominación Arlacel 83 por la compañía ICI o vendido bajo la denominación Montane 83 por la compañía SEPPIC, o también el isoestearato de sorbitán; y éteres de alcoholes grasos.

La composición según la invención contiene ventajosamente hasta un 15% en peso de emulsionante surfactante adecuado, preferiblemente de un 2 a un 12% en peso y más particularmente de un 2 a un 6% en peso, en relación al peso total de la composición.

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 según la invención contiene de un 0,1 a un 5% de ivermectina en peso en relación al peso total de la composición.

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

La siguiente tabla ilustra la solubilidad de la ivermectina en diversos solventes:

Solventes	% máximo de solubilidad de la ivermectina en el solvente en cuestión (peso/peso)
Triacetina	7,22
Propilenglicol	21,83
N-metil-2-pirrolidona	58,13
Propilenglicol/alcohol olefílico (4 partes/2 partes)	27,31

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 agente propenetrante para el principio activo ivermectina.

La composición según la invención puede también incluir compuestos gelificantes de fase acuosa en un 0,01 a un 5% en peso en relación al peso total de la composición. Entre los agentes gelificantes que pueden usarse en la composición según la invención, se pueden mencionar polímeros carboxivinílicos (carbómeros), y a modo de ejemplos no limitantes de carbómero, Carbopol 981, Carbopol ETD 2020, Carbopol 980, Carbopol Ultrez 10 NF y Pemu-

len TR1, vendidos por la compañía NOVEON.

5 Como agentes gelificantes de fase acuosa, se pueden mencionar también derivados de celulosa, tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa; gomas de xantano; silicatos de aluminio/magnesio, tales como Veegum K o Veegum Ultra, revendidos por Vanderbilt; gomas de guar y similares; poliacrilamidas, tales como la mezcla de poliacrilamida/isoparafina C₁₃₋₁₄/laureth-7, por ejemplo la vendida por la compañía SEPPIC bajo la denominación Sepigel 305, o la mezcla de acrilamida, dispersión de copolímero de AMPS al 40%/isohehexadecano vendida bajo la denominación Simulgel 600PHA; o la familia de almidones modificados, tales como Structure Solanace, revendido por National Starch; o sus mezclas.

10 La composición de la invención contiene preferentemente de un 0,01 a un 5%, y preferiblemente de un 0,1 a un 3%, de agente gelificante.

15 Como agente gelificante según la invención, se utilizarán preferiblemente carbómeros, y preferiblemente Pemulen TR1, o sílices de aluminio/magnesio, tales como Veegum K.

20 La composición de la invención también contiene 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 utilizada en la composición según la invención será preferiblemente agua purificada.

25 La composición farmacéutica según la invención puede también contener aditivos inertes o combinaciones de estos aditivos, tales como:

- potenciadores del sabor,
- agentes conservantes,
- estabilizantes,
- reguladores de la humedad,
- reguladores del pH,
- modificadores de la presión osmótica,
- agentes filtrantes del UV-A y del UV-B
- y antioxidantes.

30 Por supuesto, los expertos en la técnica cuidarán de seleccionar el/los compuesto(s) eventual(es) que se ha(n) de añadir a estas composiciones 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.

35 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.

40 La composición según la invención es ventajosamente una emulsión que incluye:

- a) de un 6 a un 20% de una fase oleosa,
- b) de un 2 a un 12% de un emulsionante surfactante,
- c) de un 0,1 a un 5% de ivermectina,
- d) de un 0,1 a un 20% de solvente,
- e) de un 0,01 a un 5% de agentes gelificantes
- f) y agua.

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

50 Se ilustran ejemplos de composiciones que pueden ser utilizadas según la presente invención en los Ejemplos 1 a 6.

55 Es también el objeto de la presente invención una composición tópica destinada a uso humano, caracterizada por ser una emulsión consistente en:

- a) una fase oleosa que incluye sustancias grasas,
- b) al menos un emulsionante surfactante,
- c) ivermectina,
- d) una mezcla de solvente(s) y/o agente(s) propenetrante(s) para el principio activo, que son seleccionados entre propilenglicol, etanol, isopropanol, butanol, N-metil-2-pirrolidona o DMSO, polisorbato 80 y fenoxietanol, y que contiene al menos propilenglicol,
- e) y agua.

Más particularmente, esta composición puede estar constituida por:

- 5 a) una fase oleosa que incluye sustancias grasas,
 b) al menos un emulsionante surfactante,
 c) ivermectina,
 d) uno o más solventes y/o agentes propenetrantes para el principio activo,
 e) uno o más agentes gelificantes
 f) y agua.

10 Preferiblemente, la composición está constituida por:

- 15 a) de un 6 a un 20% de una fase oleosa,
 b) de un 2 a un 12% de un emulsionante surfactante,
 c) de un 0,1 a un 5% de ivermectina,
 d) de un 0,1 a un 20% de solvente,
 e) de un 0,01 a un 5% de agentes gelificantes
 f) y agua.

20 Siendo los ingredientes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos de composiciones 1 a 6 ilustran las composiciones según la invención.

25 Es también un objeto de la invención el uso de la composición según la invención para producir una preparación farmacéutica destinada al tratamiento de afecciones dermatológicas.

El uso de ivermectina para producir una composición farmacéutica tópica para uso humano según la invención está particularmente destinado al tratamiento de la rosácea, del acné común, de la dermatitis seborreica, de la dermatitis perioral, de los sarpullidos acneiformes, de la dermatosis acantolítica transitoria y del acné necrótico miliar.

30 La utilización de ivermectina para producir una composición farmacéutica tópica para uso humano según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la rosácea.

35 Se darán ahora diversas formulaciones de composiciones que contienen ivermectina, y también resultados de estabilidad y tolerancia obtenidos con composiciones según la invención, a modo de ilustración, los cuales no son en modo alguno de naturaleza limitante.

EJEMPLO 1: Composición 1

40 Se realizan los Ejemplos 1 a 4 según el siguiente procedimiento:

En un primer recipiente adecuado, pesar la fase acuosa, mezclar a 700 rpm y calentar a 65°-70°C.

En segundo recipiente adecuado, pesar la fase oleosa, mezclar a 425-475 rpm y calentar a 70°-75°C.

45 En un tercer recipiente adecuado, pesar la fase activa y calentar a 60-65°C.

Cuando las fases oleosa y acuosa están a 70°C, mezclar las dos fases con agitación Rayneri a 900 rpm hasta una completa homogeneidad y luego enfriar.

50 Dejar que la emulsión se enfríe a 55-60°C y añadir la fase activa con agitación a 600 rpm. Reducir, a 600 rpm, hasta 30°C.

Ajustar el pH a 6,0.

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Silicato de aluminio y magnesio	1,0
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2

ES 2 371 945 T3

EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Estearato de glicerilo/PEG 100	3,0
Cera autoemulsionable	2,0
Ácido palmitoesteárico	2,5
Steareth-20	3,0
Estearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

EJEMPLO 2: Composición 2

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

ES 2 371 945 T3

Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

EJEMPLO 3: Composición 3

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,15
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Miristato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,0
Alcohol estearílico	2,0
Cera autoemulsionable	0,8
Ácido palmitoesteárico	0,5
Steareth-20	2,0
Palmitato de sorbitán	1,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

5 **EJEMPLO 4:** Composición 4

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Silicato de aluminio y magnesio	1,0
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0

Estearato de glicerilo/PEG 100	3,0
Cera autoemulsionable	2,0
Ácido palmitoesteárico	3,0
Steareth-20	3,0
Palmitato de sorbitán	2,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

EJEMPLO 5: Composición 5

Se realizan los Ejemplos 5 y 6 según el siguiente procedimiento:

5

- Fase acuosa

10

En un primer vaso de precipitados, dispersar el crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ en agua con agitación Rayneri a 800 rpm hasta obtener un gel homogéneo. Comenzar calentando hasta 65°C-70°C y luego añadir el glicerol y los aditivos.

- Fase oleosa

15

En un segundo vaso de precipitados, incorporar los constituyentes de la fase oleosa y calentar hasta 70°C-75°C y homogeneizar con agitación Rayneri a 400 rpm.

- Fase activa

20

En un tercer vaso de precipitados, pesar los constituyentes de la fase activa (solvente + aditivos).

Homogeneizar a aproximadamente 500 rpm e introducir una barra magnética.

25

Pesar la ivermectina en una navecilla de pesada e introducirla luego en el vaso de precipitados que contiene la fase activa.

Poner este vaso de precipitados sobre un agitador magnético hasta que se haya disuelto la ivermectina.

30

Cuando las fases oleosa y acuosa estén a 70°C, mezclar las dos fases con agitación Rayneri a 900 rpm durante 10 min.

Dejar que la emulsión se enfríe a 40°C y añadir la fase activa con agitación Rayneri a 800 rpm durante 10 minutos. Reducir a 700 rpm hasta 30°C.

35

Completar el volumen con una cantidad suficiente de agua y ajustar el pH a 6,3 +/- 0,3.

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0

ES 2 371 945 T3

Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,2
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,5
Alcohol estearílico	2,5
Alcohol oleílico	2,0
Ceteareth-20	3,0
Monoestearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 200 20 cs	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	2,0
Fenoxietanol	1,0
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

EJEMPLO 6: Composición 6

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,4
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,2
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,5
Alcohol estearílico	2,5
Alcohol oleílico	2,0
Ceteareth-20	3,0
Monoestearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 200 20 cs	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	2,0
Fenoxietanol	1,0

Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

EJEMPLO 7: Ejemplo de estabilidad de las composiciones descritas en los Ejemplos 5 y 6

Estudio del principio activo por calibración externa mediante HPLC

5

Composición estudiada	% de ivermectina en la composición en el tiempo t (en semanas)			
	0	4	8	12
Composición 5	100,2%	99,6%	100,7%	101,3%
Composición 6	95,6%	97%	97,7%	95,8%

Se expresan los resultados como % de recuperación en relación al valor teórico y éstos demuestran la muy buena estabilidad química de la ivermectina en la composición en función del tiempo.

10 **EJEMPLO 8:** Medición de la estabilidad química de la ivermectina en función del pH en la composición del Ejemplo 5

T0		T 1 mes		T 2 meses	
pH	% de principio activo	pH	% de principio activo	pH	% de principio activo
4,0	105,7	4,36	106,5	4,34	102,3
5,02	109,3	5,14	104,2	5,14	97,3
6,28	107,6	6,2	104,1	6,18	102,1

Estos resultados muestran la muy buena estabilidad química de la ivermectina en la composición en función del pH.

15

EJEMPLO 9: Estudio de tolerancia y de aceptabilidad de la composición del Ejemplo 5

Se llevó a cabo un estudio intraindividual simple ciego aleatorizado en 15 individuos con piel tendente a resultar afectada por la rosácea. Se estudió la composición del Ejemplo 5 en comparación con un gel y con una emulsión que tenían composiciones diferentes de las composiciones según la invención.

20

Los individuos se presentaron tres veces para realizar las diversas aplicaciones. En el curso de cada una de las visitas, se aplicaron 2 de los tres productos de manera que cubrieran cada mitad de la cara. Se estudió cada producto dos veces durante el estudio. Tras la aplicación y en cada visita, los individuos rellenaron, para cada producto estudiado, un cuestionario para evaluar la tolerancia clínica y la aceptabilidad cosmética.

25

Se evaluaron los siguientes parámetros de tolerancia clínica: sensación de escozor, ardor, piel seca, tirantez o prurito.

30 Se evaluaron los siguientes parámetros de aceptabilidad cosmética: cremosidad, textura, ausencia de una sensación de piel grasienta y pegajosa, naturaleza nutritiva y sensación de confort y de suavidad al tacto.

Para todos los parámetros de tolerancia, se juzgó que la composición según la invención era bien tolerada por los individuos, en la misma medida que las otras dos composiciones.

35

En general, para todos los parámetros de aceptabilidad, los individuos dieron su aprobación (buena o excelente), con respecto a los parámetros, en cuanto a la composición del Ejemplo 5 en un 76,66% de los casos en que se estudió. Esta formulación, por lo tanto, tiende a distinguirse de la composición de gel-crema, que tiene una aprobación del 66,66%, y de la otra emulsión, que tiene una aprobación del 63,32%.

40

EJEMPLO 10: Estudio de irritación a lo largo de 21 días

Se llevó a cabo un estudio de irritación a lo largo de 21 días para estudiar la irritación inducida por las tres composi-

ciones estudiadas en el ejemplo precedente. Ningún producto fue considerado como irritante en las condiciones estudiadas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de ivermectina para producir una composición farmacéutica tópica destinada al tratamiento de la rosácea, cuya composición está en forma de una emulsión constituida por:

- a) una fase oleosa que incluye sustancias grasas,
- b) al menos un emulsionante surfactante,
- c) ivermectina,
- d) una mezcla de solvente(s) y/o agente(s) propenetrante(s) para el principio activo, que son seleccionados entre propilenglicol, etanol, isopropanol, butanol, N-metil-2-pirrolidona o DMSO, polisorbato 80 y fenoxietanol, y que contiene propilenglicol,
- e) y agua.

2. Uso según la Reivindicación 1, **caracterizado por** incluir la composición de un 0,001 a un 10% en peso de ivermectina en relación al peso total de la composición.

3. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado por** ser la composición una emulsión que contiene adicionalmente uno o más agentes gelificantes.

4. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** contener la fase oleosa un aceite sintético y/o un aceite de silicona.

5. Uso según la Reivindicación 4, **caracterizado por** ser el aceite sintético el palmitato de isopropilo o el miristato de isopropilo.

6. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por** seleccionar el emulsionante surfactante entre el estearato de glicerilo/PEG100, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, el alcohol estearílico polioxietilenado (2) combinado con el alcohol estearílico polietilenado (21), ésteres de sorbitán, tales como el oleato de sorbitán, el sesquioleato de sorbitán o el isoestearato de sorbitán, y éteres de alcoholes grasos.

7. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 6, **caracterizado por** seleccionar el agente gelificante entre carbómeros o sílices de aluminio/magnesio.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** contener la composición, en agua:

Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,2
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,5
Alcohol estearílico	2,5
Alcohol oleílico	2,0
Cetareth-20	3,0
Monoestearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 200 20 cs	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	2,0

ES 2 371 945 T3

Fenoxietanol	1,0
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH

como % en peso en relación al peso total de la composición.

5

9. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por** contener la composición, en agua:

Ivermectina	1,4
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,2
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,5
Alcohol estearílico	2,5
Alcohol oleílico	2,0
Cetareth-20	3,0
Monoestearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 200 20 cs	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	2,0
Fenoxietanol	1,0
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

10

10. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por** contener la composición, en agua:

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Silicato de aluminio y magnesio	1,0
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Estearato de glicerilo/PEG 100	3,0

ES 2 371 945 T3

Cera autoemulsionable	2,0
Ácido palmitoesteárico	2,5
Steareth-20	3,0
Estearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

11. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por** contener la composición, en agua:

5

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

ES 2 371 945 T3

como % en peso en relación al peso total de la composición.

12. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por** contener la composición, en agua:

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,15
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Miristato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,0
Alcohol estearílico	2,0
Cera autoemulsionable	0,8
Ácido palmitoesteárico	0,5
Steareth-20	2,0
Palmitato de sorbitán	1,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

5

como % en peso en relación al peso total de la composición.

13. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por** contener la composición, en agua:

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Silicato de aluminio y magnesio	1,0
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0

Estearato de glicerilo/PEG 100	3,0
Cera autoemulsionable	2,0
Ácido palmitoesteárico	3,0
Steareth-20	3,0
Palmitato de sorbitán	2,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

14. Composición farmacéutica tópica destinada a uso humano, **caracterizada por** ser una emulsión constituida por:

- a) una fase oleosa que incluye sustancias grasas,
- b) al menos un emulsionante surfactante.
- c) ivermectina,
- d) una mezcla de solventes y/o agente(s) propenetrante(s) para el principio activo, que son seleccionados entre propilenglicol, etanol, isopropanol, butanol, N-metil-2-pirrolidona o DMSO, polisorbato 80 y fenoxietanol, y que contiene propilenglicol,
- e) y agua.

15. Composición según la Reivindicación 14, **caracterizada por** contener adicionalmente uno o más agentes gelificantes.

16. Composición según la Reivindicación 14 ó 15, **caracterizada por** contener de un 0,001 a un 10% de ivermectina en peso en relación al peso total de la composición.

17. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, **caracterizada por** contener, en agua:

Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,2
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,5
Alcohol estearílico	2,5
Alcohol oleílico	2,0
Ceteareth-20	3,0

ES 2 371 945 T3

Monoestearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 200 20 cs	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	2,0
Fenoxietanol	1,0
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH

como % en peso en relación al peso total de la composición.

5

18. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, **caracterizada por** contener, en agua:

Ivermectina	1,4
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,2
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,5
Alcohol estearílico	2,5
Alcohol oleílico	2,0
Cetareth-20	3,0
Monoestearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 200 20 cs	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	2,0
Fenoxietanol	1,0
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

10

19. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, **caracterizada por** contener, en agua:

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Silicato de aluminio y magnesio	1,0
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2

ES 2 371 945 T3

EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Estearato de glicerilo/PEG 100	3,0
Cera autoemulsionable	2,0
Ácido palmitoesteárico	2,5
Steareth-20	3,0
Estearato de sorbitán	2,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

20. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, **caracterizada por** contener, en agua:

5

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Steareth-2	1,0
Steareth-21	2,0
Silicato de aluminio y magnesio/dióxido de titanio/sílice	1,0
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Estearato de glicerilo/PEG 100	2,0
Cera autoemulsionable	1,0
Ácido palmitoesteárico	2,00
Dimeticona 200-350 cS	0,5
Propilenglicol	4,0

ES 2 371 945 T3

Triacetato de glicerilo	1,00
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

21. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, **caracterizada por** contener, en agua:

5

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Crospolímero de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,15
Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Miristato de isopropilo	4,0
Alcohol cetílico	3,0
Alcohol estearílico	2,0
Cera autoemulsionable	0,8
Ácido palmitoesteárico	0,5
Steareth-20	2,0
Palmitato de sorbitán	1,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

22. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, **caracterizada por** contener, en agua:

10

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Glicerol	4,0
Silicato de aluminio y magnesio	1,0

ES 2 371 945 T3

Para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Estearato de glicerilo/PEG 100	3,0
Cera autoemulsionable	2,0
Ácido palmitoestearico	3,0
Steareth-20	3,0
Palmitato de sorbitán	2,0
Dimeticona 20	0,5
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerilo	1,0
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio al 10%	cs pH
Agua	cs 100

como % en peso en relación al peso total de la composición.

5 23. Uso de la composición según cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 22 para preparar un producto medicinal destinado al tratamiento de afecciones dermatológicas.

10 24. Uso según la Reivindicación 23, **caracterizado por** estar destinado el producto medicinal al tratamiento de la rosácea, del acné común, de la dermatitis seborreica, de la dermatitis perioral, de los sarpullidos acneiformes, de la dermatosis acantolítica transitoria y del acné necrótico miliar.

25. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24, **caracterizado por** estar destinado el producto medicinal al tratamiento de la rosácea.