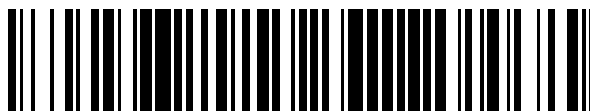


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 307**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61P 17/10** (2006.01)

**A61P 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2007 E 07858566 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2079473**

54 Título: **Composición dermatológica que comprende nanocápsulas de avermectina, su procedimiento de preparación y su utilización**

30 Prioridad:

**12.10.2006 FR 0654237**

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

**30.04.2014**

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)  
ZUGERSTRASSE 8  
6330 CHAM, CH**

72 Inventor/es:

**BAUDONNET, LARA y  
MALLARD, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 458 307 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 dermatológica que comprende nanocápsulas de ivermectina, su procedimiento de preparación y su utilización

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, especialmente dermatológica, basada en un compuesto de la familia de las avermectinas en forma de una nanoemulsión que comprende nanocápsulas oleosas dispersas en una fase acuosa. Se refiere igualmente a su procedimiento de preparación y a su utilización en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de afecciones dermatológicas, en particular de la rosácea.

10 La ivermectina es una mezcla de dos compuestos que pertenecen a la clase de las avermectinas, la 5-0-desmetil-22,23-dihidroivermectina A<sub>1A</sub> y la 5-0-desmetil-22,23-dihidroivermectina A<sub>1B</sub>. También se conocen con el nombre de 22,23-dihidroivermectina B<sub>1A</sub> y 22,23-dihidroivermectina B<sub>1B</sub>. La ivermectina contiene al menos el 80% de 22,23-dihidroivermectina B<sub>1A</sub> y menos del 20% de 22,23-dihidroivermectina B<sub>1B</sub>. Este principio activo pertenece a 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. Pharmaceutical Press, Londres). Las avermectinas incluyen, en particular ivermectina, invermectina, avermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina.

20 La ivermectina es más concretamente un agente antihelmíntico. Su uso en seres humanos se ha descrito para el tratamiento de la oncocercosis producida por *Onchocerca volvulus*, la estrongiloidiasis (anguilulosis) gastrointestinal (producto Stromectol®), la sarna sarcóptica en seres humanos (Meinking TL y col., N Engl J Med 1995 Jul 6;333(1):26-30. The treatment of scabies with ivermectina) así como en el tratamiento de la microfilaremia, supuesta o diagnosticada en pacientes afectados por filariosis linfática debida a *Wuchereria bancrofti*.

25 La ivermectina muestra una gran inestabilidad en la presencia de agua, y resulta particularmente difícil obtener composiciones farmacéuticas estables que la contengan. Efectivamente, este principio activo muestra una solubilidad en agua muy baja (0,005 mg/ml), y se degrada en medio hidrófilo. Esta sensibilidad a los medios acuosos puede producir, por tanto, una inestabilidad química del principio activo y/o la cristalización del principio activo inicialmente solubilizado, y limita su formulación en las composiciones cosméticas o dermatológicas aplicadas por vía tópica u oral.

30 La solicitud de patente WO2004/093886 describe composiciones farmacéuticas tópicas a base de ivermectina en forma de emulsión, crema, loción, gel o disolución para el tratamiento de la rosácea. La patente US 4.389.397 muestra los trabajos realizados para aumentar la solubilidad de la ivermectina en un medio acuoso, y propone, en particular, solubilizar ivermectina en una mezcla de tensioactivo y co-disolventes orgánicos. Además, se anticipan otros conceptos, como la solubilización del principio activo en una fase oleosa (véase la solicitud FR0603452) para mejorar la estabilidad de este principio activo.

40 Sin embargo, para evitar la degradación de ivermectina en una formulación acuosa para aplicación cutánea, parece prometedor trabajar sobre la estructura de la interfase entre el medio de solubilización de ivermectina y la fase acuosa.

45 La patente CN 1491551 presenta formulaciones de tipo nanocápsulas de IVERMECTINA en suspensión en el agua realizadas mediante emulsiones poliméricas, es decir, un procedimiento sin disolvente que utiliza la polimerización in situ del monómero.

50 Análogamente, la patente FR 2.805.761 presenta nanocápsulas lipídicas que contienen fosfatidilcolinas asociadas a un co-tensioactivo hidrófilo derivado de polietilenglicol, el Solutol HS 15. Sin embargo, la presencia del co-tensioactivo es necesaria para la fabricación de las nanocápsulas. Además, el procedimiento de fabricación de dichas nanocápsulas se realiza por inversión de fase (procedimiento TIP), lo que ocasiona la utilización de ciclos de temperatura en el procedimiento. Finalmente, los principios activos se solubilizan en un aceite compuesto por triglicéridos de cadena media de los ácidos caprílicos y cápricos, comercializado con el nombre de Labrafac WL1 349 por GATTEFOSSE.

55 En cuanto a la patente US 2005/079131, esta presenta las emulsiones que contienen nanopartículas que incluyen mezclas de tensioactivo/líquido que incluyen colesterol y derivados de fosfatidiletanolamina, siendo estos compuestos útiles para la formación de imágenes y el tratamiento con el fin de mejorar la calidad de las imágenes. La solicitud de patente WO00/74489 describe composiciones estables biocidas que pueden presentarse en forma de emulsiones convencionales que comprenden un principio activo y al menos dos tensioactivos distintos de las lecitinas.

60 La solicitud de patente EP 1.016.453 describe nanoemulsiones que incluyen al menos un tensioactivo seleccionado entre éteres grasos etoxilados y los ésteres grasos etoxilados.

65

Ahora bien, el solicitante, de forma sorprendente, ha descubierto que las composiciones en forma de nanoemulsiones que comprenden ivermectina solubilizada en la fase oleosa dispersa permiten estabilizar químicamente este principio activo, y son fáciles de preparar. Dichas nanoemulsiones incluyen ivermectina en forma solubilizada en un ambiente hidrófilo, no requieren el uso de polímeros o de disolvente orgánico, y garantizan la estabilidad química del principio activo. Pueden también favorecer la penetración cutánea de la ivermectina, lo que es útil para el tratamiento de dolencias dermatológicas, especialmente la rosácea.

Por tanto, la presente invención tiene por objeto una composición, especialmente farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la familia de las avermectinas, donde dicha composición está en forma de nanoemulsión. Los compuestos de la familia de las avermectinas se seleccionan, en particular, entre la ivermectina, invermectina, avermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina, y preferentemente ivermectina.

La presente invención tiene por tanto como objeto una composición que tiene una estabilidad física, así como una estabilidad química del principio activo en el tiempo.

Por estabilidad física, de acuerdo con la invención, se entiende una composición que no muestra ninguna modificación en su aspecto macroscópico (separación de fases, cambio de color, de aspecto, etc.) ni microscópico (recristalización de los principios activos) tras su almacenamiento a temperaturas de 4°C y 40°C, durante 2, 4, 8, 12 semanas.

Por estabilidad química, de acuerdo con la invención, se entiende una composición cuyo contenido en principio activo sigue siendo estable tras tres meses a temperatura ambiente y a 40 °C. Un contenido estable en principio activo significa de acuerdo con la invención que el contenido muestra muy poca variación con respecto al contenido inicial, es decir que la variación de contenido en principio activo en el momento T no deberá ser inferior al 90% y más particularmente al 95% del contenido inicial a T0. La composición de acuerdo con la invención comprende de 0,01 a 10 % de al menos una avermectina en peso respecto al peso total de la composición. Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención contiene de 0,1 al 5% de al menos una avermectina, preferentemente ivermectina.

Por nanoemulsión se entiende un sistema lipídico coloidal que comprende nanocápsulas lipídicas con una interfase sólida o semisólida dispersas en una fase hidrófila continua, conteniendo dichas nanocápsulas una fase interna oleosa en la cual la avermectina está solubilizada, y una envoltura que constituye la interfase semisólida o sólida entre la fase interna oleosa y la fase hidrófila continua.

En particular, la presente invención se refiere a nanoemulsiones realizadas sin disolvente orgánico.

De acuerdo con la presente invención, la composición comprende nanocápsulas y no nanoesferas. Por nanocápsulas se entienden partículas constituidas por un núcleo (fase interna) líquido o semilíquido a temperatura ambiente, rodeado por una película (envoltura o capa) sólida a temperatura ambiente, por oposición a las nanoesferas que son partículas matriciales, es decir que la totalidad de la masa es sólida. Cuando las nanoesferas contienen un principio activo farmacéuticamente aceptable, este está finamente dispersado en la matriz sólida.

Por nanocápsula lipídica se entiende una nanocápsula cuyo núcleo estará compuesto de uno o varios cuerpos grasos líquido(s) o semilíquido(s) a temperatura ambiente, y donde la película (envoltura) es de naturaleza lipófila y no polimérica. Efectivamente, las nanocápsulas lipídicas no requieren ningún polímero y por consiguiente tampoco polimerización in situ.

Por temperatura ambiente se entiende una temperatura generalmente comprendida entre 15 y 25 °C.

Las nanocápsulas lipídicas de acuerdo con la presente invención tienen un tamaño medio inferior a 200 nm, preferentemente inferior a 150 nm.

Las nanocápsulas lipídicas (denominadas simplemente como nanocápsulas en lo sucesivo) se incluyen en la composición de acuerdo con la invención en una cantidad comprendida entre 10 y 30% en peso con relación al peso total de la composición, preferentemente entre 10 y 20%.

Cada una de las nanocápsulas está constituida por un núcleo líquido o semilíquido a temperatura ambiente, rodeado por una película sólida a temperatura ambiente.

La película (capa) que rodea las nanocápsulas es el único constituyente sólido a temperatura ambiente de la formulación. No tiene naturaleza polimérica. Está constituida por uno o varios tensioactivos lipófilos seleccionados de la familia de las lecitinas; el tensioactivo lipófilo es una lecitina hidrogenada cuyo porcentaje de fosfatidilcolina saturada (o hidrogenada) es elevado. Por porcentaje elevado, se entiende una cantidad de 70 a 99% de fosfatidilcolina saturada (o hidrogenada) con respecto al peso total de lecitina. Las fosfatidilcolinas muestran una buena compatibilidad con la piel con potencial irritante muy bajo.

Puesto que la lecitina utilizada en la presente invención es sólida a temperatura ambiente, esto favorece la formación de una interfase semisólida en la nanoemulsión.

Como lecitinas útiles, se pueden citar en particular las lecitinas de soja o de huevo, naturales o sintéticas, con un contenido en fosfatidilcolina hidrogenada superior al 70 %, como por ejemplo LIPOID de grado S75-3, S100-3 o SPC-3, Epikuron de grado 200 SH o 100H, o Phospholipon de grado 80H, 90H o 100H.

5 La película de tensioactivo lipófilo que rodea las nanocápsulas, tal como se ha definido anteriormente, está presente en una cantidad comprendida entre 0,1 y 10% en peso, preferentemente entre 1 y 5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

10 La película de tensioactivo lipófilo, especialmente de lecitina, de acuerdo con la invención permite por sí misma el encapsulado de avermectina, preferentemente ivermectina, lo que evita el contacto de dicha avermectina con la fase hidrófila, y garantiza de esta forma la estabilidad química de este principio activo. En particular, la composición y, en particular, la película, no contiene ningún co-tensioactivo diferente de las lecitinas y, en particular, ningún co-tensioactivo hidrófilo.

15 La avermectina está por tanto solubilizada de esta forma en el núcleo de las nanocápsulas (fase interna), siendo dicho núcleo líquido o semilíquido a temperatura ambiente.

20 Varios trabajos de preformulación ("Preformulation stability screening of ivermectine with non-ionic emulsion excipient", N.O Shaw, M.M. de Villiers y A.P. Lotter en Pharmazie 54 (199) pp372-376) han demostrado que ivermectina es incompatible con algunos excipientes lipófilos. Los resultados analíticos presentados en esta publicación muestran una degradación de IVERMECTINA especialmente en cetareth-25, cetareth-6, PEG-8-diestearato, PEG-8-estearato, PEG-660-OH-estearato, PEG-4000, polioxietileno-10, glicerol monoestearato S/E, dicaprilato de propilenglicol, octanoato de cetearilo, poli-glicerol-3-diolato, mezcla de triglicéridos C18-C36, gamma ciclodextrina, lecitina de soja, colesterol y ácido esteárico.

25 En particular, en esta publicación, la lecitina de soja se cita como uno de los excipientes que puede degradar la ivermectina. Sin embargo, en la presente invención, las lecitinas utilizadas son preferentemente lecitinas hidrogenadas. Como muestran los estudios realizados en el ejemplo 1, de forma sorprendente, dichas lecitinas hidrogenadas no degradan la ivermectina.

30 La composición de la fase interna (el núcleo líquido o semilíquido a temperatura ambiente) es por tanto esencial para la estabilidad del principio activo. El solicitante ha mostrado, especialmente en el ejemplo 1, que cuando el núcleo está constituido esencialmente por un cuerpo graso, especialmente líquido o semilíquido a temperatura ambiente en el que se solubiliza la avermectina, se mantiene la estabilidad del principio activo. Un cuerpo graso de ese tipo es, especialmente, adipato de diisopropilo, comercializado con el nombre Crodamol DA por Croda, o con el nombre de Ceraphyl 230 por ISP, o con el nombre de Wickenol 116 por Alzo, PPG 15 estearil éter vendido con el nombre de Arlamol E por la empresa Uniqema, octil dodecanol vendido con el nombre de Eutanol G por la empresa Cognis, benzoato de alquilo C12-C15 vendido con el nombre de Tegosoft TN por la empresa Degussa, dicaprilil éter vendido con el nombre de Cetiol OE, palmitato de octilo vendido con el nombre Crodamol OP, etoxidiglicol vendido con el nombre Transcutol HP, lanolina, benzoato de bencilo y sus mezclas. Además de este(os) cuerpos grasos, la fase interna también puede incluir uno o varios cuerpos grasos líquidos o semilíquidos a temperatura ambiente que no solubilizan el principio activo, tales como especialmente los triglicéridos que tienen de 18 a 36 átomos de carbono, alcohol cetílico vendido con el nombre de Speziol C16 por la empresa Cognis.

40 Preferentemente, el cuerpo graso de la fase interna está constituido únicamente por adipato de isopropilo.

45 Un cuerpo graso de ese tipo está presente en cantidad comprendida entre 90 y 99,99 % en peso con respecto al peso total de la fase interna.

50 La fase hidrófila continua comprende agua. Este agua puede ser agua desmineralizada, un agua floral como el agua de aciano, o un agua termal o mineral natural, por ejemplo seleccionada entre agua de Vittel, las aguas del balneario de Vichy, el agua de Uriage, el agua de Roche Posay, el agua de la Bourboule, el agua de Enghien-les-Bains, el agua de Saint Gervais-les-Bains, el agua de Nérís-les-Bains, el agua de Allevard-les-Bains, el agua de Digne, el agua de Maizières, el agua de Neyrac-les-Bains, el agua de Lons-le-Saunier, el agua de Eaux Bonnes, el agua de Rochefort, el agua de Saint Christau, el agua de Fumades y el agua de Tercis-les-bains, el agua de Avène o el agua de Aix les Bains. El agua puede estar presente en cantidad comprendida entre 70 y 90 % en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente comprendida entre 80 y 90 % en peso.

55 La fase hidrófila puede igualmente comprender otros compuestos hidrófilos tales como agentes conservantes o humectantes.

Entre los agentes conservantes utilizables, se pueden citar especialmente los parabenos o el fenoxietanol.

Entre los humectantes útiles, se puede citar especialmente la glicerina.

60 En uno de las realizaciones preferidas de acuerdo con la invención, la composición puede incluir también un agente gelificante. Este agente gelificante es preferentemente un derivado celulósico seleccionado entre gelificantes celulósicos semisintéticos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa, tanto solos como formando una mezcla. Se utiliza preferentemente la hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Estos compuestos en particular se comercializan por la empresa Dow Chemical con el nombre de Methocel® (por ejemplo: Methocel® E4M) o por la empresa

Hercules con el nombre de Natrosol® (por ejemplo: Natrosol® 250 HHX). El agente gelificante también se puede seleccionar entre las gomas naturales como la goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábiga, almidón y sus derivados, copolímeros de poliácido acrílico y metacrilato de metilo, polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidonas y sus derivados, alcoholes polivinílicos, alginato de sodio, pectina, dextrina, quitosán, tanto solos como formando una mezcla, poliacrilamidas tales como la mezcla poliacrilamida / isoparafina C13-14 / laureth-7 como por ejemplo el vendido por la empresa SEPPIC con el nombre de Sepigel 305 o la mezcla acrilamida, copolímero AMPS en dispersión al 40% / isohexadecano con el nombre de Simulgel 600PHA, o la familia almidones modificados tal como Structure Solanace revendido por National Starch o sus mezclas.

El agente gelificante se utiliza principalmente a una concentración comprendida entre 0,1 y 10 % en peso, preferentemente entre 0,1 y 2 % en peso.

La presencia de un gelificante en la composición de la invención permite mejorar la estabilidad física de la composición en el tiempo.

La composición farmacéutica útil de acuerdo con la invención está destinada al tratamiento de la piel y se puede administrar por vía tópica, parenteral u oral. Preferentemente, la composición se administra por vía tópica.

Por vía oral, la composición farmacéutica puede presentarse en forma líquida, o pastosa, y más particularmente en formas de cápsulas, grageas, o jarabes.

Por vía parenteral, la composición puede presentarse en forma de suspensiones para perfusión o para inyección.

Por vía tópica, la composición puede presentarse en forma líquida, o pastosa, y más particularmente en formas de cremas, leche, pomadas, tampones embebidos, detergentes sintéticos, toallitas refrescantes, geles, pulverizaciones, espumas, lociones, barras, champús, o bases de lavado.

La composición en forma de nanoemulsión comprende por tanto preferentemente en agua, en peso con respecto al peso total de la composición:

- a) 0,1 a 5% de tensioactivo lipófilo sólido a temperatura ambiente, preferentemente lecitina;
- b) 1 a 20% de cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente, preferentemente adipato de diisopropilo;
- c) 0,1 a 5% de al menos una avermectina, preferentemente ivermectina;
- d) 0 a 2% de gelificante, preferentemente un derivado celulósico.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención podrá contener además aditivos inertes o combinaciones de dichos aditivos, tales como

- agentes conservantes;
- agentes favorecedores de la penetración;
- agentes estabilizantes;
- agentes reguladores de la humedad;
- agentes reguladores del pH;
- agentes modificadores de la presión osmótica;
- filtros UV-A y UV-B;
- y antioxidantes.

Entre los agentes favorecedores de la penetración útiles de acuerdo con la invención, se pueden citar concretamente el ácido propilglicol, N-metil-2-pirrolidona, e incluso dimetilsulfóxido.

Por supuesto, el experto en la materia intentará seleccionar el posible compuesto o compuestos a añadir a tales composiciones de tal manera que las propiedades beneficiosas vinculadas a los mismos intrínsecamente a la presente invención no resulten alteradas o sustancialmente alteradas por la adición propuesta.

Estos aditivos pueden estar presentes en la composición de 0,001 al 20 % en peso con respecto al peso total de la composición.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de nanoemulsiones que comprenden al menos una avermectina, preferentemente ivermectina. Este procedimiento utiliza un homogeneizador de alta presión (HAP). En particular, el procedimiento de acuerdo con la invención no utiliza la temperatura de inversión de fase (TIF) (utilizada especialmente en las patentes FR 2.805.761 y es 2.840.531), y por tanto no requiere ciclo(s) de subida y bajada de temperatura. Efectivamente, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en el HAP en frío; el HAP no necesita, por tanto, calefacción y refrigeración sucesivas, y no está regulado térmicamente.

El procedimiento utilizado en la presente invención comprende las siguientes etapas:

(i) Solubilización de la ivermectina en el cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente, para obtener la fase oleosa.

Preferentemente, la ivermectina se solubiliza en el cuerpo graso, por ejemplo en Crodamol DA.

(ii) Mezcla de los compuestos hidrófilos, para obtener la fase hidrófila.

A destacar, el o los agentes conservantes se mezclan con el agua.

A continuación, las dos fases (lipófila e hidrófila) se calientan preferentemente por separado a una temperatura preferentemente de aproximadamente 75 °C.

(iii) Dispersión del tensioactivo lipófilo en la fase oleosa obtenida en (i) o en la fase hidrófila obtenida en (ii).

El tensioactivo lipófilo, especialmente lecitina, se dispersa en la fase hidrófila o en la fase oleosa interna; por ejemplo, el Phospholipon 90H se dispersa en la fase oleosa, mientras que el Lipoid s75-3 se dispersa en la fase acuosa.

(iv) Mezcla de las fases oleosa e hidrófila.

Una vez las dos fases tienen la temperatura adecuada, ambas se mezclan con agitación. Tras realizar esta prehomogeneización, la emulsión se introduce en un homogeneizador de alta presión (HAP).

(v) Introducción de la mezcla obtenida en (iv) en el homogeneizador de alta presión, para obtener una nanoemulsión.

La utilización del homogeneizador de alta presión requiere fijar el número de pasos por la cámara de homogeneización y la presión de homogeneización. Se aplica a continuación el procedimiento de homogeneización:

- mínimo 500 bares (50.000 kPa) hasta 1000 bares (100.000 kPa) de presión de homogeneización en la cámara de homogeneización,
- entre 5 y 10 pasos por la cámara de homogeneización.

Durante los pasos por la cámara de homogeneización, la nanoemulsión no se calienta, el sistema HAP no tiene control de temperatura.

(vi) Gelificación: opcionalmente, adición de un agente gelificante a la composición obtenida en (v).

Cuando se lleva a cabo, la etapa de gelificación de la nanoemulsión se lleva a cabo al final de la fabricación después de los diferentes pasos por la HAP, durante el enfriamiento de la nanoemulsión.

El agente gelificante se añade a continuación con agitación suficiente para que la dispersión sea homogénea, durante el enfriamiento de la nanoemulsión. La agitación se mantiene el tiempo necesario para completar la etapa de gelificación del sistema.

La invención tiene también por objeto la utilización de la nanoemulsión de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar las dolencias dermatológicas humanas.

La utilización de la nanoemulsión de acuerdo con la invención como medicamento, está especialmente destinada al tratamiento de la rosácea, el acné común, la dermatitis seborreica, dermatitis perioral, erupciones acneiformes, dermatitis acantolítica transitoria, y acné miliar necrótico.

La utilización de la nanoemulsión de acuerdo con la invención está muy especialmente destinada al tratamiento de la rosácea.

A continuación se proporcionan, a modo de ejemplo y sin ningún carácter limitativo, diversas formulaciones de composiciones que incluyen ivermectinas naturales.

#### Ejemplo 1: Estudio de prefomulación de la ivermectina

Existen muchos excipientes utilizados en la formulación de emulsiones o de liposomas que ocasionan la degradación de la ivermectina. La tabla siguiente presenta los resultados de pruebas de estabilidad y de solubilidad de la ivermectina en diversos excipientes:

	Solubilidad máx (mg/g)	T0 (mg/g)	T1 mes		T3 meses	
			Tambiente	40 °C	Tambiente	40 °C
Solutol HS15 (PEG-15 Hidroxiestearato)	10,8	9,8	9,4 (95%)	7,1 (72%)	NR	NR
Alcohol bencílico	32,8	9,9	9,8 (99%)	9,7 (98%)	NR	NR
Labrasol (PEG-8 glicéridos caprílicos/cápricos)	NR	8,1	8,1 (100%)	7,9 (98%)	8,1 (100%)	5,6 (69%)
Labrafac Hydro WL1219 (PEG-4 ésteres de triglicéridos caprílicos/cápricos)	70	9,0	8,5 (95%)	6,7 (75%)	6,3 (70%)	4,2 (47%)

	Solubilidad máx (mg/g)	T0 (mg/g)	T1 mes		T3 meses	
			Tambiente	40 °C	Tambiente	40 °C
Miglyol 812	17,9	8,7	8,3 (95%)	8,2 (94%)	8,3 (96%)	8,4 (96%)
Lipoid S75-3+ Alcohol bencílico	NR	9,4	9,5 (101 %)	9,5 (101%)	9,2 (98%)	9,7 (103%)
Ph90H+ Alcohol bencílico	NR	9,25	9,7 (105%)	9,5 (103%)		
Crodamol DA	94,2	Estable durante 1 mes				
Benzoato de bencilo	44,2	NR				
Ph90H: Phospholipon 90H NR = No realizado						

De acuerdo con la tabla anterior, no es posible utilizar Solutol HS15 en una nanoemulsión que contiene ivermectina. Efectivamente, la tabla anterior muestra una degradación a 1 mes del 28% de la ivermectina. Además, parece que, por una parte, ivermectina no es completamente estable en Mygliol 812, que corresponde a un aceite compuesto por triglicéridos de cadena media de los ácidos caprílicos y cápricos (C8 y C10), y por la otra, muestra una solubilidad relativamente baja en el aceite.

En cambio, parece posible formular la ivermectina en una nanoemulsión con lecitina de soja (LIPOID S75-3) y adipato de diisopropilo (Crodamol DA) para garantizar la estabilidad química de este principio activo. Por tanto, la elección de la fase oleosa interna y del tensioactivo a utilizar es válida.

#### Ejemplo 2: Formulaciones

Componentes	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Ivermectina	1,1%	1,1%	1%	1%
Crodamol DA	13,9%	13,9%	14%	14%
Phospholipon 90H		1,9%		1,9%
Lipoid s75-3	1,9%		1,9%	
Nipagin N M	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Agente gelificante -por ejemplo derivado celulósico: Natrosol 250 HHX			0,5%	0,5%
Agua	cs hasta 100 %	cs hasta 100 %	cs hasta 100 %	cs hasta 100 %

#### Ejemplo 3: Procedimiento de fabricación de las formulaciones del ejemplo 2

El procedimiento utilizado en la presenta invención utiliza un homogeneizador de alta presión (HAP). Etapas de fabricación:

1. Solubilización de la ivermectina:

La ivermectina se solubiliza en la fase oleosa, en este caso, Crodamol DA.

2. Preparación de la fase hidrófila:

El agente conservante se solubiliza en agua.

3. Dispersión de la fosfatidilcolina hidrogenada:

La fosfatidilcolina hidrogenada utilizada se dispersa en la fase hidrófila o en la fase oleosa en función del contenido en fosfatidilcolina.

Las dos fases se calientan por separado a aproximadamente 75 °C.

4. Mezcla de fases:

Una vez las dos fases tienen la temperatura adecuada, se mezclan con agitación (homogeneización turrax 2 minutos a 8000 rpm).

5 Tras realizar esta prehomogeneización, la emulsión se introduce en el HAP.

5. Homogeneización a alta presión

10 La utilización del homogeneizador de alta presión requiere fijar el número de pasos por la cámara de homogeneización y la presión de homogeneización.

Se aplica a continuación el procedimiento de homogeneización:

15 mínimo 500 bares (50.000 kPa) hasta 1000 bares (100.000 kPa) de presión de homogeneización en la cámara de homogeneización, entre 5 y 10 pasos por la cámara de homogeneización.

Durante los pasos por la cámara de homogeneización, la nanoemulsión no se calienta, el sistema HAP no tiene control de temperatura.

20 6. Gelificación:

Cuando se lleva a cabo, la etapa de gelificación de la nanoemulsión se lleva a cabo al final de la fabricación después de los diferentes pasos por la HAP, durante el enfriamiento de la nanoemulsión.

25 El agente gelificante se añade a continuación con agitación suficiente para que la dispersión sea homogénea, durante el enfriamiento de la nanoemulsión.

La agitación se mantiene el tiempo necesario para completar la etapa de gelificación del sistema.

Ejemplo 4: Estudios de estabilidad de las formulaciones del ejemplo 2

30 1- FÍSICA

Análisis granulométrico: Zetasizer: Nanoseries-Nano-ZS (Malvern)

Se utilizan dos diluciones para efectuar los análisis granulométricos:

- 35 1 d: 10 µl de nanoemulsión en 15 ml de agua destilada filtrada
- 2d: 1 ml de 1d en 5 ml de agua destilada

40 Formulación 1 (Lipoid S75-3)

T0	Tamaño (nm)	141				
	%CV	5%				
Estabilidad en temperatura		4°C	Tambiente		40°C	
T 3 meses	Tamaño (nm)	133	124	442	131	485
	%CV	6	13	20	17	20
	% en número	100%	>99%	<1%	>95 %	<5 %
CV = coeficiente de variación						

Existen dos poblaciones granulométricas que no siempre se detectan durante las medidas en función de las diluciones analizadas. La aparición de la población entre 400 y 800 nm no es reproducible. (CV importante para la dilución 1d y desaparición para la dilución 2d)

45 Formulación 2 (Phospholipon 90H)



## ES 2 458 307 T3

T0	Tamaño (nm)	157				600	
	%CV	6.5				25	
	% en número	>95 %				<5 %	
Estabilidad en temperatura		4°C		Tambiente		40 °C	
T1 mes	Tamaño (nm)	150	309	133	650	250	433
	%CV	11	20	9	18	9	15
	% en número	>95 %	<5 %	>95 %	<5 %	>95 %	<5 %
T 2 meses	Tamaño (nm)	242	479	221	630	159	519
	%CV	11	10	8	10	2	10
	% en número	>99%	<1%	>99%	<1%	>95 %	<5 %

Formulaciones 3 y 4 con Natrosol 250HHX

- 5 La estabilidad física de las formulaciones 3 y 4 gelificadas se estudia sobre la base de observaciones microscópicas a T0, 6 y 9 meses a las temperaturas de 4°C, ambiente y 40°C. Incluso después de 9 meses de estabilidad a las 3 temperaturas, las formulaciones 3 y 4 no presentan ninguna degradación y muestran un tamaño de gotícula más pequeño que las composiciones sin gelificantes. La estabilidad física de las composiciones de acuerdo con la invención parece mejorada por tanto mejorada con el aumento de la viscosidad de la composición por adición de gelificante.

### 2- QUÍMICA

Dosificación química de las composiciones de acuerdo con la invención.

Formulación 1 (Lipoid S75-3)

T0	mg/g	10,92		
	% Título alcanzado	102		
		4°C	Tambiente	40°C
T 1 mes	% Título alcanzado	105	104	105
T 2 meses	% Título alcanzado	104	107	106
T 3 meses	% Título alcanzado		108	102

Esta formulación es estable químicamente durante 3 meses para las 3 condiciones de temperatura.

Formulación 3 (Lipoid S75-3+ Natrosol)

T0	mg/g	10.29		
	% Título alcanzado	96		
		4°C	Tambiente	40°C
T 1 mes	% Título alcanzado	NR	103	103
T 2 meses	% Título alcanzado	105	100	101
T 3 meses	% Título alcanzado	98	107	81

Esta formulación es estable químicamente durante 3 meses para las 3 condiciones de temperatura.

## ES 2 458 307 T3

### Formulación 2 (Phospholipon 90H)

T0	mg/g	10.93		
	% Título alcanzado	102		
		4°C	Tambiente	40 °C
T 1 mes	% Título alcanzado	99	101	99
T 2 meses	% Título alcanzado	99	99	107
T 3 meses	% Título alcanzado	102	101	104

### 5 Formulación 4 (Phospholipon 90H + Natrosol)

T0	mg/g	10.59		
	% Título alcanzado	96		
		4°C	Tambiente	40°C
T 5 meses	% Título alcanzado	101	96	78
T 9 meses	% Título alcanzado	100	96	61

Conclusión: Ivermectina es estable químicamente durante 3 meses para las 3 condiciones de temperatura: 4°C, Temperatura ambiente (Tambiente) y 40 °C, en las nanoemulsiones de acuerdo con la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende al menos un compuesto de la familia de las avermectinas, que comprende nanocápsulas lípidas dispersas en una fase hidrófila continua, conteniendo dichas nanocápsulas lipídicas una fase interna oleosa en la cual la avermectina está solubilizada, y un tensioactivo lipófilo sólido a temperatura ambiente seleccionado entre lecitinas que tienen de 70 a 99 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada con respecto al peso total de lecitina y que rodea dicha fase interna oleosa.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** no contiene ningún co-tensioactivo diferente de las lecitinas.
3. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** el compuesto de la familia de las avermectinas se selecciona entre ivermectina, invermectina, avermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina.
4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** el compuesto de la familia de las avermectinas es ivermectina.
5. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la fase interna oleosa de las nanocápsulas comprende un cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente.
6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** la fase interna oleosa de las nanocápsulas incluye al menos un cuerpo graso seleccionado entre adipato de diisopropilo, PPG 15 estearil éter, octil dodecanol, benzoato de alquilo C12-C15, dicaprilil éter, palmitato de octilo, etoxidiglicol, lanolina, benzoato de bencilo y sus mezclas.
7. Composición de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, **caracterizada porque** el cuerpo graso está presente en cantidad comprendida entre 90 y 99,99 % en peso con respecto al peso total de la fase interna.
8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** el tensioactivo lipófilo está presente en cantidad comprendida entre 0.1 y 10 % en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre 1 y 5 %.
9. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por que** contiene un agente gelificante.
10. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada porque** el agente gelificante es un derivado celulósico seleccionado entre metilcelulosa, etilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa, tanto solos como formando una mezcla.
11. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada por que** contiene en agua, en peso con respecto al peso total de la composición:
- a) 0,1 a 5% de tensioactivo lipófilo sólido a temperatura ambiente;
  - b) 1 a 20% de cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente;
  - c) 0,1 a 5% de al menos una avermectina;
  - d) 0 a 2% de gelificante.
12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada por que** contiene en agua, en peso con respecto al peso total de la composición:
- a) 0,1 a 5% de lecitina;
  - b) 1 a 20 % de adipato de diisopropilo;
  - c) 0,1 a 5 % de ivermectina;
  - d) 0 a 2% de derivado celulósico.
13. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada porque** se presenta en una forma adaptada para su administración tópica.
14. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, para usar como medicamento.
15. Uso de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades dermatológicas seleccionadas entre rosácea, acné común, dermatitis seborreica, dermatitis perioral, erupciones acneiformes, dermatitis acantolítica transitoria, y acné miliar necrótico.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado porque** la dolencia dermatológica es la rosácea.

17. Procedimiento de preparación de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** comprende las etapas siguientes:

- 5
- (i) Solubilización de la avermectina en un cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente, para obtener la fase oleosa;
  - (ii) Mezcla de los compuestos hidrófilos, para obtener la fase hidrófila;
  - (iii) Dispersión del tensioactivo lipófilo en la fase oleosa obtenida en (i) o en la fase hidrófila obtenida en (ii);
  - 10 (iv) Mezcla de la fase oleosa con la fase hidrófila;
  - (v) Introducción de la mezcla obtenida en (iv) en un homogeneizador de alta presión, para obtener una nanoemulsión.

15 18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado porque** comprende una etapa (vi) para añadir un agente gelificante a la nanoemulsión obtenida en (v).