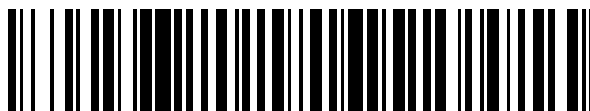


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 170**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 8/14 (2006.01)

A61K 8/49 (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 11174630 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014** **EP 2388009**

54 Título: **Composición dermatológica que contiene 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:

13.11.2014

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 2 522 170 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 contiene nanocápsulas de ivermectina, su procedimiento de preparación y su utilización

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

La ivermectina es una mezcla de dos compuestos pertenecientes a la clase de las avermectinas, la 5-0-desmetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} y la 5-0-desmetil-22,23-dihidroavermectina A_{1b}. Son también conocidos bajo 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 de un 20% de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. Este principio 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. Pharmaceutical Press, Londres). Las avermectinas incluyen especialmente la ivermectina, la invermectina, la avermectina, la abamectina, la doramectina, la eprinomectina y la selamectina.

La ivermectina es más particularmente un antihelmíntico. Ya fue descrita en el hombre en el tratamiento de la oncocercosis por *Onchocerca volvulus*, de la estrongiloidosis (anguilulosis) gastrointestinal (producto Stromectol®) y de la sarna sarcóptica humana (Meinking TL *et al.*, N. Engl. J. Med., 6 de Julio de 1995; 333(1): 26-30 The treatment of scabies with ivermectin), así como en el tratamiento de la microfilariaemia diagnosticada o sospechada en sujetos afectados por filariasis linfática debida a *Wuchereria bancrofti*.

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

La patente Estadounidense 4.389.397 muestra los trabajos realizados para aumentar la solubilidad de la ivermectina en un medio acuoso y propone especialmente solubilizar la ivermectina en una mezcla de tensioactivo y de cosolventes orgánicos.

Además, se han avanzado otros conceptos, como la solubilización del principio activo en una fase grasa (véase la solicitud FR 0.603.452) para mejorar la estabilidad de este principio activo.

Sin embargo, con el fin de librarse de una degradación de la ivermectina en una formulación acuosa para aplicación cutánea, parece interesante trabajar sobre la estructura de la interfaz entre el medio de solubilización de la ivermectina y la fase acuosa.

La patente CN 1.491.551 presenta formulaciones de tipo nanocápsulas de ivermectina en suspensión en agua preparadas a través de emulsiones poliméricas, es decir, un procedimiento sin solvente que utiliza una polimerización *in situ* de monómeros.

Del mismo modo, la patente FR 2.805.761 presenta nanocápsulas lipídicas que contienen fosfatidilcolinas en asociación con un cotensioactivo hidrófilo derivado de polietilenglicol, el Solutol HS 15. Sin embargo, la presencia de cotensioactivo es necesaria para la preparación de las nanocápsulas. Además, el procedimiento de preparación de tales nanocápsulas es llevado a cabo por inversión de fase (procedimiento TIF), lo que conlleva la utilización de ciclos de temperatura en el procedimiento. Por último, los principios activos están solubilizados en un aceite compuesto por triglicéridos de cadena media de los ácidos caprílico y cáprico, comercializado bajo la denominación de Labrafac WL1349 por GATTEFOSSE.

El documento Estadounidense 2005/079131 divulga composiciones en forma de emulsión útiles para el diagnóstico por imagen y la terapia con el fin de mejorar la calidad de las imágenes. Estas emulsiones contienen nanopartículas que comprenden mezclas surfactante/lípido, que incluyen especialmente colesterol y derivados de fosfatidiletanolamina.

El documento WO 2004/093886 plantea el problema técnico de formular la ivermectina en composiciones estables y bien toleradas por la piel. Divulga composiciones farmacéuticas tópicas a base de ivermectina en forma de emulsión de aceite en agua para el tratamiento de la rosácea y que comprenden una fase grasa, ivermectina, un

emulsionante, un agente gelificante y agua.

El documento WO 00/74489 divulga composiciones estables biocidas. Estas composiciones pueden presentarse en forma de emulsiones clásicas que contienen un principio activo y al menos dos tensioactivos distintos de las lecitinas.

Ahora bien, la Solicitante, de manera sorprendente, ha descubierto que, composiciones en forma de nanoemulsiones que contienen ivermectina solubilizada en la fase oleosa dispersa, permitían estabilizar químicamente este principio activo y son fáciles de preparar. Tales nanoemulsiones contienen la ivermectina en forma solubilizada en un ambiente hidrófilo, no necesitan de la utilización de polímero o de solvente orgánico y garantizan la estabilidad química del principio activo. Pueden también favorecer la penetración cutánea de la ivermectina, lo cual resulta útil en el tratamiento de afecciones dermatológicas, especialmente de la rosácea.

La presente invención tiene, pues, por objeto una composición, especialmente farmacéutica, que contiene al menos un compuesto de la familia de las avermectinas, estando dicha composición en forma de nanoemulsión.

Esta composición comprende nanocápsulas lipídicas dispersas en una fase hidrófila continua, conteniendo dichas nanocápsulas lipídicas una fase interna oleosa en la cual está solubilizada la avermectina, y un surfactante lipófilo sólido a temperatura ambiente, seleccionado entre las lecitinas, que recubre dicha fase interna oleosa. Esta composición se caracteriza por incluir en agua, en peso con respecto al peso total de la composición:

- a) de un 0,1 a un 5% de surfactante lipófilo sólido a temperatura ambiente;
- b) de un 1 a un 20% de cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente;
- c) de un 0,1 a un 5% de al menos una avermectina;
- d) de un 0 a un 2% de gelificante.

Los compuestos de la familia de las avermectinas son especialmente seleccionados entre la ivermectina, la invermectina, la avermectina, la abamectina, la doramectina, la eprinomectina y la selamectina, y preferentemente la ivermectina.

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

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

Por estabilidad química según la invención, se entiende una composición en la cual el contenido en principio activo permanece estable después de tres meses a temperatura ambiente y a 40°C. Un contenido estable en principio activo significa según la invención que el contenido presenta muy poca variación con respecto al contenido inicial, es decir, que la variación del contenido en principio activo en el tiempo T no debe ser inferior al 90% y más particularmente al 95% del contenido inicial en T0. La composición según la invención contiene de un 0,01 a un 10% de al menos una avermectina en peso con respecto al peso total de la composición. Preferentemente, la composición según la invención contiene de un 0,1 a un 5% de al menos una avermectina, preferiblemente ivermectina.

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

En particular, la presente invención se relaciona con nanoemulsiones preparadas sin solvente orgánico.

Según la presente invención, la composición comprende nanocápsulas pero no nanoesferas. Se entiende por nanocápsulas partículas constituidas por un núcleo (fase interna) líquido o semilíquido a temperatura ambiente recubierto de una película (envuelta o capa) sólida a temperatura ambiente, contrariamente a las nanoesferas, que son partículas matriciales, es decir, cuya totalidad de la masa es sólida. Cuando las nanoesferas contienen un principio activo farmacéuticamente aceptable, éste está finamente disperso en la matriz sólida.

Se entiende por nanocápsula lipídica una nanocápsula cuyo núcleo está compuesto por uno o más cuerpos grasos líquidos o semilíquidos a temperatura ambiente y cuya película (envuelta) es de naturaleza lipofílica y no polimérica. En efecto, las nanocápsulas lipídicas no necesitan ningún polímero y, por lo tanto, tampoco polimerización *in situ*.

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

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

Las nanocápsulas lipídicas (llamadas simplemente 'nanocápsulas' a continuación) están presentes en la composición según la invención en una cantidad comprendida entre el 10 y el 30% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre el 10 y el 20%.

Las nanocápsulas están cada una constituidas por un núcleo líquido o semilíquido a temperatura ambiente, recubierto por una película sólida a temperatura ambiente.

La película (capa) que recubre las nanocápsulas es el único constituyente sólido a temperatura ambiente de la formulación. No es de naturaleza polimérica. Está constituida por uno o más surfactantes lipófilos; tal(es) surfactante(s) lipófilo(s) es/son seleccionado(s) entre la familia de las lecitinas, y preferentemente el surfactante lipófilo es una lecitina hidrogenada, ventajosamente cuyo porcentaje de fosfatidilcolina saturada (o hidrogenada) es elevado. Por porcentaje elevado, se entiende una cantidad del 70 al 99% de fosfatidilcolina saturada (o hidrogenada) con respecto al peso total de lecitina. Las fosfatidilcolinas muestran buenas compatibilidades con la piel, con un potencial irritante muy bajo.

Al ser la lecitina utilizada en la presente invención sólida a temperatura ambiente, ello favorece la formación de una interfaz semisólida en la nanoemulsión.

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

La película de surfactante lipófilo, especialmente de lecitina, según la invención permite por sí sola la encapsulación de la avermectina, preferentemente de la ivermectina, lo que evita el contacto de esta avermectina con la fase hidrófila y asegura así la estabilidad química de este principio activo. En particular, la composición, y especialmente la película, no contiene ningún cotensioactivo distinto de las lecitinas, y especialmente ningún cotensioactivo hidrófilo.

La avermectina se encuentra así solubilizada en el núcleo de las nanocápsulas (fase interna), siendo dicho núcleo líquido o semilíquido a temperatura ambiente.

Diversos trabajos de preformulación («Preformulation stability screening of ivermectine with non-ionic emulsion excipient», N.O Shaw, M.M. de Villiers y A.P. Lötter, en Pharmazie 54 (199), pp. 372-376) mostraron que la ivermectina es incompatible con ciertos excipientes lipófilos. Los resultados analíticos presentados en esta publicación muestran una degradación de la ivermectina, especialmente en el cetareth-25, el cetareth-6, el PEG-8-diestearato, el PEG-8-estearato, el PEG-660-OH-estearato, el PEG-4000, el polioxietileno-10, el monoestearato de glicerol S/E, el dicaprilato de propilenglicol, el octanoato de cetearilo, el poliglicerol-3-dioloato, una mezcla de triglicéridos C₁₈-C₃₆, la gamma-ciclodextrina, la lecitina de soja, el colesterol y el ácido esteárico.

En particular, en esta publicación, se cita la lecitina de soja como uno de los excipientes que pueden degradar la ivermectina. Ahora bien, en la presente invención, las lecitinas utilizadas son preferiblemente lecitinas hidrogenadas. Como muestran los estudios realizados en el ejemplo 1, sorprendentemente, tales lecitinas hidrogenadas no degradan la ivermectina.

La composición de la fase interna (núcleo líquido o semilíquido a temperatura ambiente) es, pues, esencial para la estabilidad del principio activo. La solicitante ha mostrado, especialmente en el ejemplo 1, que, cuando el núcleo está esencialmente constituido por un cuerpo graso particular líquido o semilíquido a temperatura ambiente en el cual está solubilizada la avermectina, la estabilidad del principio activo se mantiene. Tal cuerpo graso es especialmente el adipato de diisopropilo, comercializado bajo la denominación Crodamol DA por Croda, o bajo la denominación Ceraphyl 230 por ISP, o bajo la denominación Wickenol 116 por Alzo, el PPG 15 estearil éter, vendido bajo la denominación Arlamol E por la sociedad Uniqema, el octildodecanol, vendido bajo la denominación Eutanol G por la sociedad Cognis, el benzoato de alquilo C₁₂-C₁₅, vendido bajo la denominación Tegosoft TN por la sociedad Degussa, el éter dicaprilílico, vendido bajo la denominación Cetiol OE, el palmitato de octilo, vendido bajo la denominación Crodamol OP, el etoxidiglicol, vendido bajo la denominación Transcutol HP, la lanolina, el benzoato de bencilo y sus mezclas. Además de este/estos cuerpo(s) graso(s), la fase interna puede también incluir uno o más cuerpos grasos líquidos o semilíquidos a temperatura ambiente no solubilizantes del principio activo, tales como especialmente los triglicéridos que tienen de 18 a 36 átomos de carbono y el alcohol cetílico, vendido bajo la denominación Speziol C16 por la sociedad Cognis.

Preferiblemente, el cuerpo graso de la fase interna está únicamente constituido por adipato de diisopropilo.

Dicho cuerpo graso está presente en una cantidad comprendida entre el 90 y el 99,99% en peso con respecto al peso total de la fase interna.

La fase hidrófila continua contiene agua. Este agua puede ser agua desmineralizada, un agua floral, tal como agua de aciano, o un agua termal o mineral natural, por ejemplo seleccionada entre el agua de Vittel, las aguas de la

cuenca de Vichy, el agua de Uriage, el agua de la Roche Posay, el agua de la Bourboule, el agua de Enghien-les-Bains, el agua de Saint Gervais-les-Bains, el agua de Nérès-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, las Eaux Bonnes, el agua de Rochefort, el agua de Saint Christau, el agua de las 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 un contenido comprendido entre el 70 y el 90% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente comprendido entre el 80 y el 90% en peso.

La fase hidrófila puede igualmente incluir otros compuestos hidrófilos, tales como agentes conservadores o humectantes.

Entre los agentes conservadores utilizables, se pueden citar especialmente los parabenos o el fenoxietanol. Entre los humectantes utilizables, se puede citar especialmente la glicerina.

En uno de los modos preferidos según la invención, la composición puede también incluir un agente gelificante. Este agente gelificante es preferentemente un derivado celulósico seleccionado entre los gelificantes celulósicos semisintéticos, tales como la metilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroximetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa, tomados solos o en mezcla. Se utilizan preferentemente la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxietilcelulosa. Estos compuestos están especialmente comercializados por la sociedad Dow Chemical bajo la denominación Methocel® (por ejemplo: Methocel® E4M) o por la sociedad Hercules bajo la denominación Natrosol® (por ejemplo: Natrosol® 250 HHX). El agente gelificante puede igualmente ser seleccionado entre las gomas naturales, como la goma de tragacanto, la goma de guar, la goma de acacia y la goma arábiga, el almidón y sus derivados, los copolímeros de ácido poliacrílico y de metilmetacrilato, los polímeros de carboxivinilo, las polivinilpirrolidonas y sus derivados, los alcoholes polivinílicos, el alginato de sodio, la pectina, la dextrina y el quitosano, tomados solos o en mezcla, las poliacrilamidas, tales como la mezcla poliacrilamida/isoparafina C₁₃₋₁₄/laureth-7, como por ejemplo la vendida por la sociedad SEPPIC bajo la denominación Sepigel 305, o la mezcla acrilamida, copolímero de AMPS en dispersión al 40%/isohexadecano bajo la denominación Simulgel 600PHA, o la familia de los almidones modificados, tales como Structure Solanace, revendido por National Starch, o sus mezclas.

El agente gelificante es especialmente a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 2% en peso.

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

La composición farmacéutica utilizable según la invención está destinada al tratamiento de la piel y puede ser administrada por vía tópica, parenteral u oral. Preferentemente, la composición es administrada por vía tópica.

Por vía oral, la composición farmacéutica puede presentarse en forma líquida o pastosa, y más particularmente en forma de cápsulas, de grageas o de 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 forma de cremas, de leches, de pomadas, de tampones embebidos, de syndets, de toallitas, de geles, de sprays, de espumas, de lociones, de barras, de champús o de bases de lavado.

La composición en forma de nanoemulsión contiene así, preferentemente en agua, en peso con respecto al peso total de la composición:

- a) de un 0,1 a un 5% de lecitina,
- b) de un 1 a un 20% de adipato de diisopropilo,
- c) de un 0,1 a un 5% de ivermectina y
- d) de un 0 a un 2% de derivado celulósico.

La composición farmacéutica según la invención podrá además contener aditivos inertes o combinaciones de estos aditivos, tales como

- agentes conservantes,
- agentes propenetrantes,
- 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 propenetrantes utilizables según la invención, se pueden citar especialmente el propilenglicol, la N-metil-2-pirrolidona o también el sulfóxido de dimetilo.

Por supuesto, el experto en la materia velará por seleccionar el o los eventuales compuestos que se añadirán a estas composiciones de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente ligadas a la presente invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

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

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de las nanoemulsiones que contienen al menos una avermectina, preferentemente la ivermectina. Este procedimiento utiliza un Homogeneizador de Alta Presión (HAP). En particular, el procedimiento según la invención no utiliza Temperatura de Inversión de Fase (TIF) (utilizada especialmente en las patentes FR 2.805.761 y FR 2.840.531) y no necesita, por lo tanto, ciclo(s) de subida y de descenso de temperatura. En efecto, el procedimiento según la invención se efectúa en el HAP en frío; el HAP no necesita, pues, calentamiento y enfriamiento sucesivos y no está termorregulado.

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

(i) Solubilización de la avermectina en el cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente, con el fin de obtener la fase oleosa.
Preferentemente, la ivermectina está solubilizada en el cuerpo graso, por ejemplo en Crodamol DA.

(ii) Mezcla de los compuestos hidrófilos, con el fin de obtener la fase hidrófila.
Especialmente, se mezcla(n) el/los conservante(s) en agua.
Se calientan a continuación las dos fases (lipófila e hidrófila) preferentemente por separado a una temperatura preferentemente de aproximadamente 75°C.

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

Se dispersa el surfactante lipófilo, especialmente la lecitina, en la fase hidrófila o en la fase oleosa interna; por ejemplo, se dispersa el Phospholipon 90H en la fase oleosa, mientras que se dispersa el Lipoid S75-3 en la fase acuosa.

(iv) Mezcla de las fases oleosa e hidrófila.
Una vez que las dos fases están a la temperatura adecuada, se mezclan éstas bajo agitación. Una vez realizada esta prehomogeneización, se introduce la emulsión en el Homogeneizador de Alta Presión (HAP).

(v) Introducción de la mezcla obtenida en (iv) en el Homogeneizador de Alta Presión, con el fin de obtener una nanoemulsión.
La utilización de un Homogeneizador de Alta Presión necesita fijar el número de pases a la cámara de homogeneización y la presión de homogeneización. Se aplica entonces el procedimiento de homogeneización:

- mínimo 500 bares hasta 1.000 bares de presión de homogeneización en la cámara de homogeneización,
- entre 5 y 10 pases a la cámara de homogeneización.

En el curso de los pases a la cámara de homogeneización, no se calienta la nanoemulsión y el sistema HAP no es controlado en cuanto a temperatura.

(vi) Gelificación: eventualmente, adición de un agente gelificante a la composición obtenida en (v).
Cuando tiene lugar, la etapa de gelificación de la nanoemulsión interviene al final de la fabricación después de los diferentes pases por el HAP, en el curso del enfriamiento de la nanoemulsión.
El agente gelificante es entonces añadido bajo agitación suficiente para una dispersión homogénea, en el curso del enfriamiento de la nanoemulsión. Se mantiene la agitación durante el tiempo necesario para finalizar la etapa de gelificación del sistema.

La invención tiene igualmente por objeto la utilización de la nanoemulsión según la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar las afecciones dermatológicas humanas.

La utilización de la nanoemulsión según la invención como medicamento está particularmente destinada al tratamiento de la rosácea, del acné vulgar, de la dermatitis seborreica, de la dermatitis perioral, de las erupciones acneiformes, de la dermatitis acantolítica transitoria y del acné miliar necrótico.

La utilización de la nanoemulsión según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la rosácea.

Se van a dar ahora, a título ilustrativo y sin ningún carácter limitativo, diversas formulaciones de composiciones que incluyen avermectinas naturales.

Ejemplo 1: Estudio de preformulación de la ivermectina

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

Solubilidad	Solubilidad máx. (mg/g)	T0 (mg/g)	T 1 mes		T 3 meses	
			Tambiente	40°C	Tambiente	40°C
Solutol HS15 (hidroxiestearato de PEG-15)	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%)
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						

Según la tabla anterior, no es posible utilizar el Solutol HS15 en una nanoemulsión que contenga ivermectina. En efecto, la tabla anterior muestra una degradación a 1 mes del 28% de la ivermectina. Además, parece que la ivermectina, por una parte, no es perfectamente estable en el Mygliol 812, que corresponde a un aceite compuesto por triglicéridos de cadena media de los ácidos caprílico y cáprico (C₈ y C₁₀), y, por otra, presenta una solubilidad relativamente baja en este 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 asegurar la estabilidad química de este principio activo. Se validan, pues, las elecciones de la fase oleosa interna y del surfactante que se han de utilizar.

Ejemplo 2: Formulaciones

Constituyentes	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	Csp 100%	Csp 100%	Csp 100%	Csp 100%

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

El procedimiento empleado en esta invención utiliza un Homogeneizador de Alta Presión (HAP).

Etapas de fabricación:

1. Solubilización de la ivermectina:

5 Se solubiliza la ivermectina en la fase oleosa, aquí en Crodamol DA.

2. Preparación de la fase hidrófila:

Se solubiliza el conservante en agua.

10

3. Dispersión de la fosfatidilcolina hidrogenada:

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

15

Se calientan las dos fases por separado a aproximadamente 75°C.

4. Mezcla de las fases:

20 Una vez las dos fases están a una temperatura adecuada, éstas son mezcladas bajo agitación (homogeneización turrax 2 minutos a 8.000 rpm).

Una vez realizada esta prehomogeneización, se introduce la emulsión en el HAP.

25 5. Homogeneización a alta presión:

La utilización de un Homogeneizador de Alta Presión necesita fijar el número de pases a la cámara de homogeneización y la presión de homogeneización.

30 Se aplica entonces el procedimiento de homogeneización:

- mínimo 500 bares hasta 1.000 bares de presión de homogeneización en la cámara de homogeneización,
- entre 5 y 10 pases en la cámara de homogeneización.

35 En el curso de los pases por la cámara de homogeneización, no se calienta la nanoemulsión y no se controla el sistema HAP en cuanto a temperatura.

6. Gelificación:

40 Cuando tiene lugar, la etapa de gelificación de la nanoemulsión interviene al final de la fabricación después de los diferentes pases por el HAP, en el curso del enfriamiento de la nanoemulsión.

El agente gelificante es entonces añadido bajo agitación suficiente para una dispersión homogénea, en el curso del enfriamiento de la nanoemulsión.

45

Se mantiene la agitación durante el tiempo necesario para finalizar la etapa de gelificación del sistema.

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

50 1- Física

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

Se utilizan dos diluciones para efectuar los análisis granulométricos:

55 1d: 10 µl de la nanoemulsión en 15 ml de agua destilada filtrada

2d: 1 ml de 1d en 5 ml de agua destilada

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						

- 5 Existen dos poblaciones granulométricas que no siempre se detectan en el curso de las mediciones 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).

Formulación 2 (Phospholipon 90H)

T0	Tamaño (nm)	157				600	
	CV %	6,5				25	
	% en número	>95%				<5%	
Estabilidad en temperatura		4°C		Tambiente		40°C	
T 1 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

Se evalúa la estabilidad física de las formulaciones 3 y 4 gelificadas en base a observaciones microscópicas a T0, 6 y 9 meses a 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 gótula más fino que las composiciones sin gelificantes.

La estabilidad física de las composiciones según la invención parece, pues, mejorada con el aumento de la viscosidad de la composición por adición del gelificante.

2- Química

Calibración química de las composiciones según la invención.

Formulación 1 (Lipoid S75-3)

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

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

Formulación 3 (Lipoid S75-3 + Natrosol)

T0	mg/g	10,29		
	% Título esperado	96		
		4°C	Tambiente	40°C
T 1 mes	% Título esperado	NR	103	103
T 2 meses	% Título esperado	105	100	101
T 3 meses	% Título esperado	98	107	81

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

5

Formulación 2 (Phospholipon 90H)

T0	mg/g	10,93		
	% Título esperado	102		
		4°C	Tambiente	40°C
T 1 mes	% Título esperado	99	101	99
T 2 meses	% Título esperado	99	99	107
T 3 meses	% Título esperado	102	101	104

Formulación 4 (Phospholipon 90H + Natrosol)

10

T0	mg/g	10,59		
	% Título esperado	96		
		4°C	Tambiente	40°C
T 5 meses	% Título esperado	101	96	78
T 9 meses	% Título esperado	100	96	61

Conclusión: La ivermectina es químicamente estable durante 3 meses en las 3 condiciones de temperatura: 4°C, temperatura ambiente (Tambiente) y 40°C, en las nanoemulsiones según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene al menos un compuesto de la familia de las avermectinas, que comprende nanocápsulas lipídicas dispersas en una fase hidrófila continua, conteniendo dichas nanocápsulas lipídicas una fase interna oleosa en la cual está solubilizada la avermectina, y un surfactante lipófilo sólido a temperatura ambiente seleccionado entre las lecitinas que recubre dicha fase interna oleosa, **caracterizada por que** comprende en agua, en peso con respecto al peso total de la composición:
 - a) de un 0,1 a un 5% de surfactante lipófilo sólido a temperatura ambiente,
 - b) de un 1 a un 20% de cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente,
 - c) de un 0,1 a un 5% de al menos una avermectina y
 - d) de un 0 a un 2% de gelificante.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** no contiene ningún cotensioactivo distinto de las lecitinas.
3. Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada por que** el compuesto de la familia de las avermectinas es seleccionado entre la ivermectina, la invermectina, la avermectina, la abamectina, la doramectina, la eprinomectina y la selamectina.
4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** el compuesto de la familia de las avermectinas es la ivermectina.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** la fase interna oleosa de las nanocápsulas contiene un cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** la fase interna oleosa de las nanocápsulas contiene al menos un cuerpo graso seleccionado entre el adipato de diisopropilo, el PPG 15 estearil éter, el octildodecanol, el benzoato de alquilo C₁₂-C₁₅, el éter dicaprílico, el palmitato de octilo, el etoxidiglicol, la lanolina, el benzoato de bencilo y sus mezclas.
7. Composición según la reivindicación 5 ó 6, **caracterizada por que** el cuerpo graso está presente en una cantidad comprendida entre el 90 y el 99,99% en peso con respecto al peso total de la fase interna.
8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por que** el surfactante lipófilo sólido a temperatura ambiente es seleccionado entre las lecitinas que tienen de un 70 a un 99% en peso de fosfatidilcolina hidrogenada.
9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por que** contiene un agente gelificante.
10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada por que** el agente gelificante es un derivado celulósico seleccionado entre la metilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroximetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa, tomadas solas o en mezcla.
11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada por que** contiene en agua, en peso con respecto al peso total de la composición:
 - a) de un 0,1 a un 5% de lecitina,
 - b) de un 1 a un 20% de adipato de diisopropilo,
 - c) de un 0,1 a un 5% de ivermectina y
 - d) de un 0 a un 2% de derivado celulósico.
12. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada por que** se presenta bajo una forma adaptada para una administración tópica.
13. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 12, a modo de medicamento.
14. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de afecciones dermatológicas seleccionadas entre la rosácea, el acné vulgar, la dermatitis seborreica, la dermatitis perioral, las erupciones acneiformes, la dermatitis acantolítica transitoria y el acné miliar necrótico.
15. Utilización según la reivindicación 14, **caracterizada por que** la afección dermatológica es la rosácea.

16. Procedimiento de preparación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por que** comprende las etapas siguientes:

- 5 (i) Solubilización de la avermectina en un cuerpo graso líquido o semilíquido a temperatura ambiente, con el fin de obtener la fase oleosa.
(ii) Mezcla de los compuestos hidrófilos, con el fin de obtener la fase hidrófila.
(iii) Dispersión del surfactante lipófilo en la fase oleosa obtenida en (i) o en la fase hidrófila obtenida en (ii).
(iv) Mezcla de la fase oleosa con la fase hidrófila.
10 (v) Introducción de la mezcla obtenida en (iv) en un Homogeneizador de Alta Presión, con el fin de obtener una nanoemulsión.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado por que** incluye una etapa (vi) de adición de un agente gelificante a la nanoemulsión obtenida en (v).