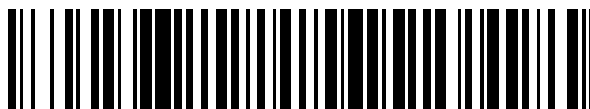


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 200**

51 Int. Cl.:

A01N 25/00 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A01N 25/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2009** **PCT/US2009/062500**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2010** **WO10051348**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009** **E 09824117 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 2348832**

54 Título: **Sistema conservante para formulaciones tópicas terapéuticas basadas en emulsión**

30 Prioridad:

29.10.2008 US 109325 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2019

73 Titular/es:

ARBOR PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
Six Concourse Parkway, Suite 1800
Atlanta, GA 30328, US

72 Inventor/es:

SPRING, NICHOLAS y
DELANEY, EDWARD, J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 719 200 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

Sistema conservante para formulaciones tópicas terapéuticas basadas en emulsión

Campo de la invención

La invención se refiere de un modo general al campo de la química de formulación. Más particularmente, la invención se refiere a sistemas conservantes mejorados para formulaciones tópicas terapéuticas basadas en emulsión, especialmente sistemas conservantes mejorados para formulaciones de ivermectina basadas en emulsión. La invención se refiere a emulsiones tópicas en las que la fase acuosa está tamponada dentro de un intervalo de pH ácido, dentro del cual el sistema conservante proporciona un periodo de caducidad del producto significativamente mayor que el del mismo producto basado en emulsión sin tampón y, puesto que el activo terapéutico es ivermectina, también se inhibe la isomerización catalizada por base.

Antecedentes de la invención

Las formulaciones en emulsión sirven como vehículos útiles para administración tópica de activos terapéuticos. Las emulsiones, que combinan fases de aceite y agua en un solo fluido que tiene una apariencia monolítica, tienen varias ventajas que no ofrecen las composiciones terapéuticas tópicas basadas en agua o basadas en aceite. En primer lugar, la combinación de fases de agua y aceite, emulsiones, hace posible formular ingredientes hidrófilos e hidrófobos en una sola composición. En segundo lugar, a pesar de que tienen un componente de aceite, las emulsiones atraen a los consumidores debido a que no tienen una sensación aceitosa tan palpable como las formulaciones puramente basadas en aceite.

En tercer lugar, y quizás lo más importante para productos terapéuticos tópicos, las emulsiones tienen una reología en la que son estables en reposo pero muestran una viscosidad decreciente a medida que se aplica un esfuerzo de cizalla creciente. Esto permite una fácil aplicación tópica, pero, una vez aplicada, la emulsión no se escurre ni gotea, y permanece en el área donde se aplica que requiere tratamiento terapéutico.

Esto es particularmente ventajoso con composiciones tópicas para el tratamiento de piojos en la cabeza. El producto debe permanecer de un modo seguro donde se aplica durante un periodo de tiempo eficaz para erradicar los piojos. Un producto acuoso que se desliza rápidamente por la frente y el cuello es desagradable de aplicar e ineficaz.

Las emulsiones deben permanecer estables para conservar sus propiedades reológicas deseables. La separación de los componentes de aceite y agua dará como resultado una disminución de la viscosidad y producirá un producto aguado y chorreante con una sensación aceitosa que no permanecerá en su lugar cuando se aplique. Los productos terapéuticos tópicos basados en emulsión deben permanecer estables a lo largo de su vida útil pretendida.

El componente activo terapéutico también debe permanecer estable. Se sabe que las avermectinas experimentan isomerización catalizada por base para formar una impureza de 2-epímero que tiene una actividad biológica sustancialmente reducida en comparación con el producto base.

Adicionalmente, muchos aceites y otros componentes de emulsiones adecuados para aplicación tópica sirven como base nutricional para microorganismos, tales como hongos y bacterias. Si no se impide, el crecimiento microbiano en la formulación puede representar un riesgo de infección para un paciente que ha sido mordido por piojos de la cabeza. Además, la biomasa microbiana resultante tiene un olor y apariencia desagradables y por otra parte hace que el producto no sea adecuado para el contacto con la piel. Existe una necesidad de mejorar los sistemas de conservación de las formulaciones en emulsiones.

El documento US 2007/0020304 A1 describe una composición de insecticida adecuada para tratar mediante aplicación tópica a un sujeto infestado con un artrópodo parásito o para prevenir la infestación por un artrópodo. La composición insecticida es una composición expandible, que incluye un insecticida disuelto en una fase de aceite, al menos un excipiente orgánico, tal como un excipiente orgánico hidrófobo, un agente tensoactivo, al menos un agente polimérico, tal como un agente bioadhesivo, agua y un propulsor de gas licuado o comprimido.

El documento US 2004/167084 A1 se refiere a formulaciones para el tratamiento tópico de afecciones dermatológicas que comprenden como el principio activo un compuesto de avermectina, tal como ivermectina, y una emulsión disponible en el mercado que se usa como excipiente para el principio activo y puede comprender como ingredientes agua, un agente de suspensión, tal como aceite de nueces de macadamia, un surfactante no iónico, tal como Cetareth-20, y un conservante soluble en agua, tal como fenoxietanol.

El documento WO 2004/093886 A1 describe una composición farmacéutica tópica destinada al uso humano y al tratamiento de afecciones dermatológicas. La composición es una emulsión que comprende una fase oleosa, que comprende sustancias grasas como agentes de suspensión, surfactantes-emulsionantes que incluyen tensoactivos no iónicos, ivermectina, agentes conservantes, tales como parabenos, y agua.

El documento WO 2008/067054 A2 describe una formulación tópica para tratar la infestación de piojos de la cabeza que comprende una avermectina, un agente de suspensión, agentes tensoactivos, surfactante no iónico, agua y

conservantes, en la que la formulación puede estar en forma de emulsiones.

Sumario de la invención

Los problemas mencionados anteriormente se resuelven mediante las enseñanzas de las reivindicaciones independientes.

- 5 La invención presenta formulaciones tópicas resistentes al crecimiento de microorganismos, incluyendo bacterias, levaduras, hongos, mohos, y similares. Las formulaciones comprenden generalmente una cantidad eficaz de un insecticida disuelto en una fase de aceite que comprende un agente tensoactivo miscible en agua o soluble en agua, un agente de suspensión y un surfactante no iónico, y una fase acuosa que comprende uno o más conservantes y que está tamponada a un pH en el que la formulación es resistente al crecimiento de microorganismos en mayor medida o por otro lado es microbicida en relación a la formulación equivalente en la que la fase acuosa no está tamponada o lo está de un modo diferente.

- 10 Los insecticidas ejemplares comprenden una avermectina, tal como ivermectina, doramectina, selamectina o abamectina, o combinaciones de las mismas. De acuerdo con la presente invención, se utiliza ivermectina. En realizaciones ejemplares, los insecticidas pueden comprender adicionalmente una espinosina, tal como factores de espinosina A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W e Y, o combinaciones de los mismos. El espinosad es una espinosina preferida. La ivermectina está incluida a una concentración de 0,1 a 1 % en peso de la formulación. Cuando se usan ivermectina y espinosad, pueden estar presentes a una concentración combinada de 0,1 % a 5 % en peso de la formulación.

- 15 De acuerdo con la invención, el pH se tampona en el intervalo de 4,0 a 6,5. El agente tamponante es ácido cítrico y citrato sódico, que pueden añadirse a una concentración de 0,01 % a 0,1 % de ácido cítrico y de 1,0 % a 1,25 % de citrato sódico, en peso de la formulación.

- 20 La fase de aceite puede comprender de un 20 % a 35 % del agente de suspensión en peso de la formulación, y el agente de suspensión comprende aceite de oliva y manteca de karité. El aceite de oliva puede comprender de un 25 % a 28 % en peso de la formulación, y la manteca de karité puede comprender de un 1 % a 5 % en peso de la formulación.

- 25 La fase de aceite puede comprender de un 15 % a 45 % del surfactante no iónico en peso de la formulación, y el tensoactivo no iónico puede comprender alcohol de oleílo, alcohol de lanolina, triestearato de sorbitán, o combinaciones de los mismos. La fase de aceite puede comprender de un 10 % a 20 % del agente tensoactivo miscible con agua o soluble en agua en peso de la formulación, y el agente tensoactivo miscible con agua o soluble en agua puede comprender polisorbato 80, acetato de cetilo, alcohol de lanolina acetilado, o combinaciones de los mismos.

- 30 De acuerdo con la invención, la formulación comprende como conservante metilparabeno y propilparabeno, que pueden estar presentes en la formulación a una concentración combinada de 0,01 a 2 % en peso de la formulación.

- 35 La formulación puede comprender un acondicionador, tal como ciclometicona. El acondicionador puede estar presente a una concentración de 1 % a 5 % en peso de la formulación.

- 40 La invención también presenta métodos para mejorar la resistencia de una formulación tópica en emulsión al crecimiento microbiano, incluyendo crecimiento de bacterias, hongos, moho y/o levaduras. Los métodos comprenden generalmente tamponar la fase acuosa de una emulsión a un pH en el que se inhibe una cantidad mayor de crecimiento de microorganismos en la formulación en relación a la formulación equivalente en la que la fase acuosa no está tamponada o tamponada a un pH más ácido, neutro o básico. Las emulsiones preferidas incluyen aquellas descritas en el presente documento.

- 45 De acuerdo con la invención, la emulsión está tamponada a un pH de 4,0 a 6,5. La fase acuosa de la emulsión se tampona usando ácido cítrico y citrato sódico. Puesto que los métodos se emplean usando una formulación que comprende ivermectina, el pH también, o como alternativa, inhibe la isomerización catalizada por base de la ivermectina.

- 50 También se presentan métodos para tratar una infestación de piojos de la cabeza de una cepa de piojos de la cabeza susceptible o resistente al tratamiento en un sujeto, tal como un ser humano. Generalmente, los métodos comprenden administrar por vía tópica al sujeto una cantidad eficaz de una formulación de emulsión como se describe en el presente documento durante un periodo de tiempo suficiente para tratar la infestación de piojos de la cabeza. Preferiblemente, la formulación se administra por vía tópica al sujeto en una sola dosis. El periodo de tiempo puede variar de 1 minuto a 60 minutos, aunque pueden usarse periodos de tiempo más cortos o más largos. Si se emplean múltiples administraciones, el intervalo entre cada dosis es preferiblemente de 5 a 9 días.

Descripción detallada de la invención

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones se usan diversos términos relacionados con los sistemas,

métodos y otros aspectos de la invención. A tales términos se les deben dar sus significados habituales en la técnica a menos que se indique otra cosa.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

- 5 Se ha observado de acuerdo con la invención que el rendimiento antimicrobiano en formulaciones en emulsión se mejora tamponando la fase acuosa a un pH de 4,5 a 6,2. Por consiguiente, la invención presenta formulaciones tópicas en emulsión, incluyendo aquellas que comprenden conservantes, en las que la resistencia de la formulaciones al crecimiento microbiano se mejora cuando la fase acuosa de la emulsión se tampona en consecuencia, en relación a formulaciones similares en las que la fase acuosa no está tamponada, o tamponada a un pH más ácido, neutro o básico. La invención también presenta métodos para mejorar la resistencia microbiana y/o propiedades antimicrobianas de emulsiones tópicas.

- 15 Las formulaciones tópicas de acuerdo con la invención pueden ser dispersiones acuosas de una fase de aceite que contiene un principio terapéuticamente activo. Las dispersiones acuosas pueden prepararse como emulsiones de agua en aceite o emulsiones de aceite en agua, dependiendo de las propiedades reológicas deseadas por el formulador del producto. Alguien con una habilidad habitual en la formulación de productos para el cuidado personal, tales como champús y acondicionadores para el cabello entenderá bien como pueden formularse los ingredientes desvelados de la invención como emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua.

- 20 Las formulaciones de la invención se ajustan particularmente bien a la aplicación tópica de un principio terapéuticamente activo que es hidrófobo y se solvata escasamente por el agua. Por lo tanto, el principio terapéuticamente activo se disuelve preferiblemente en agentes adecuados para aumentar la estabilidad del principio activo en agua. Preferiblemente, estos agentes son fácilmente solubles en agua o son miscibles con agua, e incluyen, por ejemplo, surfactantes, incluyendo agentes tensoactivos solubles en agua o miscibles con agua. Los agentes tensoactivos solubles en agua y miscibles con agua incluyen compuestos que pueden disolver un principio terapéuticamente activo y estabilizan el principio activo en agua. Las emulsiones tópicas altamente preferidas comprenden tanto una fase de aceite como una fase acuosa, con el principio activo disuelto en la fase de aceite. La fase de aceite comprende preferiblemente tres categorías de ingredientes: un solubilizante, un surfactante no iónico y un agente de suspensión. Agentes activos

Los agentes activos son preferiblemente pesticidas o insecticidas, y más preferiblemente insecticidas capaces de destruir piojos.

- 30 Las formulaciones tópicas que contienen avermectinas son útiles como agentes en el tratamiento o prevención de una infestación de piojos de la cabeza, donde los piojos infestados pueden ser una cepa de *Pediculus humanus capitis* susceptible o resistente al tratamiento. Las cepas resistentes al tratamiento incluyen aquellas resistentes a uno o más pesticidas/insecticidas, y particularmente aquellos prescritos habitualmente o indicados para tratar infecciones por piojos. Las avermectinas adecuadas incluyen ivermectina, doramectina, selamectina, avermectina B_{1a}, avermectina B_{1b}, selamectina, eprinomectina y abamectina, usándose ivermectina de acuerdo con la presente invención.

En las formulaciones pueden estar presentes una o más avermectinas a concentraciones variables, por ejemplo, de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación. Por ejemplo, una formulación de avermectina al 1 % incluiría 1 gramo (g) de avermectina por 100 mililitros (ml) del volumen de la formulación.

- 40 De acuerdo con la presente invención, la ivermectina está presente a una concentración del 0,1 % al 1 % en peso de la formulación. Se ha observado de acuerdo con la presente invención que concentraciones de ivermectina del 0,25 %, 0,5 % y 1 % promueven la destrucción eficaz de una cepa de piojos de la cabeza resistente a permetarina. La ivermectina puede utilizarse como una mezcla más del 80 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos del 20 % de 22,23-dihidro-avermectina B_{1b} y preferiblemente una mezcla de al menos el 90 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos del 10 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. Una avermectina, tal como ivermectina, puede disolverse en la formulación del 0,05 % al 5 % en peso, del 0,1 % al 2 % en peso o del 0,25 % al 1 % en peso, por ejemplo. Las formulaciones tópicas pueden comprender combinaciones de al menos una avermectina y al menos una espinosina. Las espinosinas pueden estar presentes a concentraciones variadas a un porcentaje en peso/volumen de, por ejemplo, de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación. Una espinosina puede disolverse en la formulación del 0,05 % al 5 % en peso, del 0,1 % al 5 % en peso, del 0,1 % al 2 % o del 0,25 % al 1 % en peso, por ejemplo.

- 55 Las espinosinas incluyen, pero sin limitación, factores de espinosina individuales A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W o Y, y cualquier combinación de los mismos. Espinosad se refiere a una combinación de los factores de espinosina A y espinosina D, donde la espinosina A comprende aproximadamente un 85 % y la espinosina D comprende aproximadamente un 15 % del espinosad.

Las combinaciones de espinosinas y avermectinas pueden comprender del 0,01 al 5 % del peso de la formulación, preferiblemente del 0,1 al 5 % en peso, preferiblemente del 0,25 % al 2 % en peso y preferiblemente del 0,5 % al 3 % en peso de la formulación.

Es altamente preferido que el insecticida o combinación de insecticidas se disuelvan y permanezcan disueltas en la fase de aceite de una formulación en emulsión. Es preferible que el agente activo no precipite desde la solución.

Solubilizantes

5 La fase de aceite de la emulsión comprende un agente tensoactivo soluble en agua o miscible con agua. El agente tensoactivo soluble en agua o miscible con agua puede comprender al menos el 10 % del peso de la formulación. En algunos aspectos, este agente comprende del 10 % al 50 % del peso de la formulación y en algunos aspectos, este agente comprende del 20 % al 50 % del peso de la formulación. En aspectos altamente preferidos, este agente comprende del 10 % al 20 % del peso de la formulación.

10 Puede utilizarse cualquier agente tensoactivo soluble en agua o miscible con agua adecuado. Los ejemplos no limitantes incluyen polisorbato 80, acetato de cetilo y alcohol de lanolina acetilado, o combinaciones de los mismos. El Crodalan AWS, disponible de Croda Chemicals, es un reactante adecuado que comprende el polisorbato 80, acetato de cetilo y alcohol de lanolina acetilado.

15 El polisorbato 80 puede estar presente en la formulación del 5 % al 25 % en peso, del 10 % al 15 % en peso y preferiblemente del 11,25 % al 13,5 % en peso de la formulación. El acetato de cetilo puede estar presente en la formulación del 0,5 % al 10 % en peso, del 1 % al 4 % en peso y preferiblemente del 1,50 % al 3,75 % en peso de la formulación. El alcohol de lanolina acetilado puede estar presente en la formulación del 0,10 % al 3 % en peso, del 0,5 % al 1 % en peso y preferiblemente del 0,15 % al 0,75 % en peso de la formulación.

20 En algunos aspectos, tener el agente tensoactivo soluble en agua o miscible con agua enlazado a la superficie del principio terapéuticamente activo puede asegurar que el principio activo sea estable en el entorno acuoso de la emulsión. En algunos aspectos de la invención, el principio terapéuticamente activo puede estabilizarse mediante glicoles farmacéuticamente aceptados presentes en la formulación a un nivel por debajo del 30 % en peso, tal como, por ejemplo por debajo del 25 % o por debajo del 20 % o por debajo del 15 % o por debajo del 10 % o por debajo del 5 %. En algunos aspectos altamente preferidos, la formulación no incluye ninguno de los glicoles, especialmente propileno o polietilenglicol.

25 Agentes de Suspensión

La fase de aceite de la emulsión comprende aceite de oliva y manteca de karité. El aceite de oliva es un triacilglicérido, donde tres ácidos grasos están unidos a una estructura principal de glicerol y la manteca de karité está hecha principalmente de ácidos grasos palmíticos, esteáricos, oleicos, linoleicos y araquídicos. Aunque estos ácidos grasos se han usado como "remedios caseros" para la retirada de piojos de la cabeza del cuero cabelludo, estos no destruyen los piojos de la cabeza. Tanto el aceite de oliva como la manteca de karité son materiales viscosos que ralentizan el movimiento de piojos adultos para poder retirarlos mejor. En algunos aspectos, el aceite de oliva está presente en la formulación a un nivel del 20 % al 30 % en peso de la formulación, y preferiblemente del 25 % al 28 % en peso (por ejemplo, 27,5 % en peso). La manteca de karité puede estar presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación, y preferiblemente el 2 % en peso. Otros agentes de suspensión conocidos que pueden utilizarse en las formulaciones y métodos relacionados incluyen, pero sin limitación, aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de algodón, aceite vegetal, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de jojoba, aceite de colza, manteca de karité, manteca de cacao, grasa láctea, aceite de amaranto, aceite de albaricoque, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de babasu, aceite de ben, aceite de algarroba, aceite de cilantro, aceite de lino falso, aceite de semillas de uva, aceite de cáñamo, aceite de semillas de kapok, aceite de semillas de espuma de la pradera, aceite de ocrea, aceite de perilla, aceite de amapola, aceite de ciruelas pasas, aceite de calabaza, aceite de quinoa, aceite de ramtila, aceite de salvado de arroz, aceite de camelia, aceite de cardo, aceite de germen de trigo y combinaciones de los mismos. Pueden usarse glicéridos de ácidos grasos y tienen un uso conocido como hidratantes para la piel.

Surfactantes no iónicos

45 La fase de aceite de la emulsión comprende uno o más surfactantes no iónicos. Los surfactantes no iónicos incluyen compuestos que actúan en las interfases de agua-aire y agua-aceite mejorando de este modo las propiedades de capacidad humectante, estabilización de la emulsión, formación de espuma, reología, antiestáticas, de lubricidad y acondicionamiento superficial de la emulsión. En algunos aspectos de la invención, un alcohol graso o una mezcla de alcoholes grasos pueden servir como surfactantes no iónicos. Aparte de la estabilización adicional del principio activo, los surfactantes no iónicos tienen diversos propósitos en la química superficial de la formulación, cuando la formulación se usa en un producto final, tal como un jabón líquido para el cuerpo o un acondicionador de champú.

55 Además de sus propiedades tensioactivas, los alcoholes grasos son emolientes que hacen la piel más lisa y actúan en las interfases de agua-aire y agua-aceite, mejorando de este modo las propiedades de capacidad humectante, estabilización de la emulsión, formación de espuma, reología, antiestáticas, de lubricidad y acondicionamiento superficial de la formulación. Los emolientes incluyen compuestos que suavizan y alisan la piel previniendo que la piel pierda humedad. Los ejemplos de surfactantes no iónicos adecuados incluyen, sin limitación, alcohol de oleilo, alcohol de lanolina, triestearato de sorbitan, cera de abejas, alcohol de erucilo, alcohol de ricinilo, alcohol de araquidilo, alcohol de caprilo, alcohol cáprico, alcohol behenílico, alcohol de laurilo, alcohol de miristilo, alcohol

cetílico, alcohol esterarílico, alcohol isoestearílico, alcohol de oleílo, alcohol de palmitoleílo, alcohol de linoleílo, alcohol de elaidilo, alcohol de elaidolinoleílo, alcohol de linolenilo, alcohol de elaidolinolenilo y combinaciones de los mismos.

En algunos aspectos, la formulación incluye surfactantes no iónicos a una concentración combinada del 10 % al 35 % en peso de la formulación, o preferiblemente del 15 % al 24 % en peso, y más preferiblemente del 18-24 % en peso. Los surfactantes no iónicos preferidos comprenden alcohol de oleílo, alcohol de lanolina y triestearato de sorbitán. En algunos aspectos, el alcohol de oleílo puede estar presente en la formulación del 5 % al 15 % en peso de la formulación y preferiblemente el 10 % en peso. El alcohol de lanolina puede estar presente en la formulación del 3 % al 15 % en peso, más preferiblemente del 5 % al 10 % en peso, y más preferiblemente el 8 % en peso. El triestearato de sorbitán está disponibles en el mercado como Glycomul® TS (Lonza, Inc.) o SPAN 65 según se vende por Merck Schuchardt OHG. El triestearato de sorbitán es un surfactante basado en éster de HLB bajo y tiene muchos usos en las industrias alimentarias y cosméticas. La estructura química de triestearato de sorbitán se define mediante un éter cíclico de cinco miembros, con grupos hidroxilo, y tres cadenas laterales de ácidos grasos. El triestearato de sorbitán puede estar presente en la formulación del 0,1 % al 3 % en peso de la formulación, preferiblemente del 0,5 % en peso.

Acondicionadores

Un compuesto de silicona puede añadirse a la formulación, en algunos aspectos, preferiblemente a la fase de aceite de la emulsión, para que sirva como un acondicionador para la piel o el cabello. Los agentes acondicionadores pueden cambiar la textura, sensación y apariencia del cabello humano. También pueden usarse agentes acondicionadores distintos de los compuestos de silicona. En algunos aspectos, el compuesto de silicona puede seleccionarse entre siliconas volátiles, de las que una es ciclometicona. La ciclometicona puede actuar como un acondicionador en formulaciones para su aplicación en el cabello, tales como acondicionadores de champú. Esta da una sensación suave y sedosa al cabello y se evapora rápidamente dejando muy poco residuo. La ciclometicona puede incluirse en las formulaciones del 1 % al 5 % en peso de la formulación, y preferiblemente a aproximadamente el 3 % en peso. Los ejemplos de acondicionadores que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, ciclometicona, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, decametiltetrasiloxano, dodecametilpentasiloxano, polidimetilsiloxanos y combinaciones de los mismos.

Conservantes

Las formulaciones de acuerdo con la invención comprenden metilparabeno y propilparabeno como conservantes para inhibir el crecimiento de microorganismos y/o para proteger la formulación de la descomposición química.

En algunos aspectos, la concentración combinada de conservantes en la formulación es del 0,05 % al 2 % en peso de la formulación. El metilparabeno puede estar presente en la formulación del 0,01 % al 2 % en peso de la formulación, y preferiblemente del 0,1 al 0,3 % en peso, y más preferiblemente el 0,20 % en peso. El propilparabeno puede estar presente en la formulación del 0,01 % al 1 % en peso, y más preferiblemente del 0,01 % al 0,5 % en peso, más preferiblemente del 0,05 % al 0,1 % en peso y más preferiblemente el 0,1 % en peso.

Modificadores del pH y Agentes Tamponantes

La formulación de acuerdo con la invención tiene un pH de 4,0 a 6,5, se prefiere un pH entre 4,5 y 6,2, se prefiere un pH entre 4,5 y 6,0, se prefiere más un pH entre 5,0 y 6,0 y siendo incluso más preferido un pH entre 5,3 y 5,8. Se prefiere altamente el pH de la piel humana. Los tampones capaces de tamponar la fase acuosa a un pH entre 4,5 y 6,2 son comunes y fácilmente identificables por aquellos con una habilidad habitual en la técnica.

Las combinaciones de ácido cítrico y citrato sódico se usan de acuerdo con la presente invención. Los modificadores del pH pueden mezclarse directamente en la formulación en su forma sólida o pueden añadirse como parte de un tampón líquido o sólido que comprende múltiples agentes.

En algunos aspectos, el ácido cítrico se incluye en la formulación del 0,01 % al 0,1 % en peso de la formulación y preferiblemente el 0,055 % en peso. En algunos aspectos, estas concentraciones de ácido cítrico se combinan con del 1 % al 1,25 % de citrato sódico en peso de la formulación, preferiblemente el 1,099 % en peso de ácido cítrico. La cantidad de ácido cítrico y/o citrato sódico puede variar de acuerdo con el pH que se desee alcanzar con la formulación. En aspectos altamente preferidos, se usa un 0,055 % en peso de ácido cítrico junto con un 1,099 % o un 1,1 % en peso de citrato sódico. Estos agentes pueden proporcionar en sí mismos actividad antimicrobiana independientemente de los conservantes, y en algunos aspectos pueden utilizarse en lugar de un conservante separado.

Otros conservantes ejemplares incluyen benzoato sódico, imidazolidinil ureas, tales como la familia GERMALL de conservantes, incluyendo GERMALL PLUS, agentes quelantes polivalentes, tales como EDTA y compuestos relacionados en diversas etapas de protonación, y ácido cítrico y sales sódicas de los mismos, tanto solos como en combinaciones de sal sódica y ácido libre. Los otros conservantes ejemplares también pueden estar presentes en la fórmula en el mismo intervalo de concentraciones que los parabenos, por ejemplo, a niveles del 0,01 % al 2 %, o como alternativa del 0,01 % al 0,5 % en peso (por ejemplo, 0,05 % en peso).

Humectantes

En algunos aspectos, la formulación puede comprender adicionalmente un humectante. Los humectantes son materiales higroscópicos destinados a evitar que la formulación se reseque durante su uso y antes de enjuagarse de la piel, cabello o cuero cabelludo. El humectante también puede funcionar como un hidratante en formulaciones de champú y acondicionador. Habitualmente, los humectantes son moléculas con varios grupos hidrófilos, tales como hidroxilo, amina, grupos de ácido carboxílico y ésteres de los mismos que proporcionan a la molécula la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua.

En algunos aspectos, otros componentes de la formulación desempeñan una doble función como humectantes, como muchos de los surfactantes no iónicos, incluyendo, pero sin limitación, alcohol de oleílo, alcohol de lanolina, alcohol de lanolina acetilado, y similares. En otra realización, el humectante se elige entre glicerina, triacetato de glicerilo, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa, quillaia, ácido láctico, urea y similares, y mezclas de los mismos.

Agua

La mezcla de fase de aceite que comprende el principio terapéuticamente activo disuelto, agentes de suspensión, solubilizantes y surfactantes no iónicos, pueden dispersarse en agua, o el agua puede dispersarse en la fase de aceite. En algunos aspectos, el agua se desioniza. El agua actúa como un excipiente y puede incluirse como garantía para cualquier formulación respectiva. En la formulación ilustrada, el agua puede estar presente en la formulación del 30 % al 40 % en peso de la formulación, y preferiblemente del 30 % al 33 % en peso, y preferiblemente el 32 %.

La adición de la fase de aceite que comprende el principio terapéuticamente activo al agua desionizada puede dar como resultado una suspensión coloidal del principio activo, en la que se forman micelas alrededor del ingrediente activo y están dispuestas de tal forma que las cabezas hidrófilas de los surfactantes están en contacto con las moléculas de agua del disolvente y las colas hidrófobas de los tensoactivos están en contacto con el principio activo. Esta formulación es especialmente adecuada para liberar los principios terapéuticamente activos en los jabones líquidos para el cuerpo y los acondicionadores de champú, que, para los acondicionadores de champú, da a los productos un comportamiento de lavado y fluidez adecuado, dejando el cabello en buenas condiciones.

La invención de las formulaciones inventivas se ilustra mediante, pero sin limitación, una formulación tópica en emulsión como se desvela en la Tabla 1. Esta formulación tiene la consistencia de un acondicionador de champú o crema y comprende al menos una cantidad eficaz de un principio terapéuticamente activo, así como uno o más agentes solubilizantes, agua, uno o más agentes de suspensión, uno o más surfactantes, uno o más compuestos de silicona y uno o más conservantes, en cualquier combinación y/o concentración que pueda ser contemplada por el técnico una vez revisada la presente memoria descriptiva.

En la Tabla 1 se muestra una concentración de principio terapéuticamente activo específica de 0,50 % (p/v). Este intervalo de concentración se presenta para ilustrar la invención.

Tabla 1

Ingrediente	% (en peso)
Activo terapéutico	0,50
Agua desionizada USP	31,75
Aceite de oliva NF	27,75
Crodalan AWS	15
Ácido cítrico USP	0,055
Citrato sódico USP	1,099
Alcohol de oleílo NF	10
Alcohol de lanolina NF	8
Ciclometicona NF	3
Manteca de karité	2
Triesteato de sorbitán	0,50
Metilparabeno NF	0,25
Propilparabeno NF	0,10

Pueden incorporarse fácilmente ajustes con componentes, componentes equivalentes conocidos, combinaciones de componentes y concentraciones respectivas para proporcionar formulaciones alternativas para usos desvelados en el presente documento.

Por lo tanto, el técnico sabrá que el porcentaje en peso de cualquier componente puede ajustarse para compensar la concentración del principio activo, la textura o reología de la formulación tópica y si se formula como una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua (por ejemplo, champú, crema, gel) y qué componentes pueden añadirse a diferentes concentraciones o pueden dejarse fuera de una formulación o sustituirse por un componente equivalente para proporcionar una formulación tópica similar a la formulación ilustrada descrita en el presente documento.

El técnico experto apreciará que pueden añadirse otros agentes beneficiosos en una formulación de la presente invención. Dichos agentes beneficiosos incluyen, sin limitación, vitaminas, tintes para el cabello, nutrientes, agentes anticaspa y similares. El técnico puede seleccionar adecuadamente el agente beneficioso o la combinación de los mismos de manera que al menos un agente beneficioso no niegue los aspectos beneficiosos de la formulación.

La invención también presenta métodos para mejorar la resistencia de las formulaciones tópicas en emulsión, incluyendo las formulaciones descritas y/o ilustradas en el presente documento, al crecimiento microbiano para mejorar las propiedades antimicrobianas de la formulación. Los métodos comprenden generalmente tamponar la emulsión a un pH en el que los conservantes inhiben una cantidad mayor del crecimiento de microorganismos en la formulación en relación a un equivalente o a la misma formulación en el que el pH no se ha tamponado o se ha tamponado a un pH diferente. Las formulaciones muestran una resistencia mejorada al crecimiento de bacterias, levaduras, hongos y mohos, entre otras cosas.

En general, el pH puede ajustarse a un nivel básico, neutro o ácido de acuerdo con la formulación o de acuerdo con el conservante particular que se use. De acuerdo con la invención, el pH se tampona a un pH ácido de 4,0 a 6,5. En algunos aspectos, la fase acuosa se tampona a un pH de 4,5 a 6,2. La fase acuosa puede tamponarse a un pH de 5 a 6 o cualquier otro pH descrito en el presente documento.

Los métodos comprenden añadir una cantidad eficaz de ácido cítrico y citrato sódico a la fase acuosa de la emulsión. Dicha cantidad eficaz puede variar, y preferiblemente es suficiente para llevar a la fase acuosa de la formulación a un nivel de pH que mejore la eficacia antimicrobiana general de la formulación. A modo de ejemplo, pero no de limitación, la fase acuosa puede comprender del 0,01 % al 0,1 % de ácido cítrico y del 1 % al 1,25 % de citrato sódico en peso de la formulación. Estos agentes pueden proporcionar en sí mismos actividad antimicrobiana independientemente de los conservantes, y en algunos aspectos pueden utilizarse en lugar de un conservante.

En algunos aspectos, los métodos se aplican para inhibir la isomerización catalizada por base del principio activo. Por lo tanto, las formulaciones pueden tamponarse a un pH suficiente para inhibir la isomerización catalizada por base de la ivermectina. Para líquidos complejos, tales como las formulaciones descritas e ilustradas en el presente documento, se desconocía previamente si tamponar el pH de la fase acuosa podría afectar a la estabilidad de los componentes en la fase de aceite, en vista de la exposición transitoria de los componentes de la fase de aceite a la fase acuosa. Puesto que un pH básico puede inducir la isomerización de avermectinas (Pivnichny, JV et al. (1988) J. Agric. Food Chem. 36:826-8), ahora se cree que acidificando el pH de la fase acuosa de una emulsión que comprende ivermectina disuelta en la fase de aceite se prevendrá o reducirá la isomerización de la ivermectina. Por lo tanto, la fase acuosa se tampona. El pH suficiente para inhibir la isomerización catalizada por base del principio activo puede variar de acuerdo con el principio activo particular utilizado. En el caso de ivermectina, la fase acuosa se tampona a un pH de 4,0 a 6,5, incluyendo los valores de pH descritos e ilustrados en el presente documento, y más preferiblemente se tampona al pH de la piel humana.

Las formulaciones tópicas pueden prepararse, por ejemplo, preparando por separado la fase de aceite y la fase acuosa, por ejemplo, mezclando juntos los ingredientes para cada fase y después mezclando las fases de aceite y acuosa juntas de acuerdo con cualquier medio adecuado en la técnica. Pueden variarse diversas condiciones relacionadas con la mezcla de las fases de aceite y acuosa (por ejemplo, temperatura, velocidad de calentamiento y enfriamiento, y similares) con el fin de garantizar una dispersión adecuada y estabilidad de la emulsión resultante.

Adicionalmente, en el presente documento se desvelan métodos para la profilaxis o eliminación de piojos de la cabeza susceptibles o resistentes al tratamiento. La resistencia puede ser resistencia a cualquiera de los tratamientos contra los piojos de la cabeza comercializados actualmente o de otro modo conocidos en la técnica, tales como resistencia al malatión, resistencia al lindano, resistencia al piretro o resistencia a la permetrina. Los métodos utilizan formulaciones que comprenden avermectina con o sin una espinosina en una formulación tópica, incluyendo cualquiera de las formulaciones descritas o ilustradas en el presente documento.

Generalmente, los métodos comprenden administrar por vía tópica a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de la formulación tópica en emulsión que comprende una fase acuosa tamponada a un pH capaz de mejorar las propiedades antimicrobianas de la formulación, o de conservantes en la formulación durante un periodo de tiempo suficiente para tratar y preferiblemente eliminar la infestación de piojos de la cabeza. Es altamente preferido que la formulación se administre al sujeto en una sola dosis, aunque pueden usarse múltiples dosis según sea necesario en base a la determinación del sujeto o de un médico, incluyendo dos, tres, cuatro o más dosis.

La formulación, que puede ser un acondicionador de champú, puede usarse una o dos veces durante un periodo de siete días (por ejemplo, día 1 y entre el día 5 y el día 9), así como tres o cuatro veces (con una aplicación inicial en el día 1, seguido de una segunda, tercera o cuarta aplicación a intervalos de 5 días a 9 días). En cada dosificación, la formulación puede aplicarse y permanecer en el sitio de infestación, tal como el cuero cabelludo, de 1 minuto a 60 minutos o de 3 minutos a 30 minutos, después se enjuaga con agua tibia. La formulación también puede dejarse permanecer en el sitio de infestación, tal como el cuero cabelludo, de 5 minutos a 20 minutos, y de 10 minutos a 15 minutos. Se prefiere altamente 10 minutos. El acondicionador de champú se formula preferiblemente para dejar el cabello en buenas condiciones mientras libera el cuero cabelludo de piojos.

Los métodos pueden aplicarse a cualquier animal, incluyendo animales de compañía y animales de granja. Lo más preferidos son los seres humanos.

La dosificación puede variarse tanto alternando la concentración de ivermectina o espinosina, como se ha indicado anteriormente, como aumentando la cantidad de formulación tópica aplicada al cuero cabelludo del sujeto humano.

- 5 Aunque una formulación basada en ivermectina y espinosad es útil para la práctica de la invención, también se contemplan otras avermectinas conocidas además de ivermectina y otras espinosinas conocidas además de espinosad y tienen utilidad como el componente de principio activo para la invención.

Mientras que los intervalos de dosificación pueden variar, una sola aplicación (dosificación) al cuero cabelludo de una formulación que contiene ivermectina/espinosad de la invención puede variar preferiblemente de 1 ml a 200 ml.

- 10 En algunos aspectos preferidos, la dosis es de 3 ml a 75 ml, más preferiblemente de 50 ml a 120 ml y más preferiblemente de 100 ml a 120 ml. La cantidad de dosis puede variar, por ejemplo, de acuerdo con la cantidad y/o longitud del cabello. Por lo tanto, por ejemplo, un cabello más largo puede necesitar una dosis mayor.

En algunos aspectos, se aplican al menos 60 ml de la formulación tópica para saturar totalmente las raíces y para cubrir eficazmente toda la zona del cuero cabelludo. El facultativo puede variar las concentraciones de ivermectina y espinosad y/o el volumen de la formulación tópica para manipular la cantidad eficaz de ivermectina y espinosad que va a administrarse al sujeto.

- 15 Una realización ejemplar desvelada se refiere a múltiples dosis de las formulaciones tópicas basadas en ivermectina (con o sin espinosad) de la invención. Las aplicaciones múltiples pueden incluir al menos una, dos, tres o cuatro dosificaciones adicionales más allá de la dosis inicial, prefiriéndose una o posiblemente dos dosis adicionales.

- 20 En la técnica se sabe que actualmente se utilizan regímenes de tratamiento similares para tratar, no solo las infestaciones de piojos de la cabeza, sino también infestaciones de piojos púbicos o piojos corporales. Por lo tanto, será evidente que las formulaciones que contienen ivermectina de la invención también serán eficaces en el tratamiento, no solo de piojos de la cabeza, sino también infestaciones del cuerpo humano de piojos púbicos y piojos corporales. Las formulaciones de la invención pueden usarse para tratar infestaciones de piojos púbicos y/o piojos corporales. Los componentes principales de la formulación pueden alterarse para proporcionar una formulación
- 25 formulación con la consistencia de un enjuague de crema o loción que pueda aplicarse a las zonas afectadas, dejarse durante un periodo de tiempo según se contempla para el tratamiento de piojos de la cabeza y después enjuagarse. También pueden darse dosificaciones múltiples según se contempla en el presente documento para tratar piojos de la cabeza con una formulación como se desvela en el presente documento.

- 30 Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir aspectos ejemplares de la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

Formulación de un Acondicionador de Champú de Ivermectina

Una formulación que comprende ivermectina y/o espinosad como un acondicionador de champú tópico para eliminar piojos resistentes al tratamiento puede prepararse de la siguiente manera:

- 35 La ivermectina se pesa y predisuelve en un recipiente que contiene un agente tensoactivo miscible con agua, en lo sucesivo Fase A, es decir, un 15,00 % p/v de polisorbato 80. La Fase A se calienta, con mezclado, a una temperatura constante de 65 °C hasta que la ivermectina se disuelve por completo en el agente tensoactivo. Después, la Fase A se vierte en el recipiente que contiene la Fase B, que consiste en agentes de suspensión, conservantes, surfactantes no iónicos, humectantes y un agente acondicionador.
- 40 La Fase B consiste en un 27,25 % p/v de aceite de oliva, 2,00 % p/v de manteca de karité, 8,00 % p/v de alcohol de lanolina, 3,00 % p/v de ciclometicona, 0,50 % p/v de triesterato de sorbitán, 0,20 % p/v de metilparabeno y 0,05 % p/v de propilparabeno. Las Fase A y B se calientan, con mezclado, a una temperatura constante de 85 °C hasta que todos los ingredientes se disuelven y/o se funden. Al mismo tiempo, la Fase C, que consiste en agua tamponada con 0,055 % p/v de ácido cítrico y 1,099 % p/v de citrato sódico, se calienta a una temperatura constante de 85 °C. Con
- 45 mezclado vigoroso, las Fases A y B se añaden lentamente a la Fase C. El mezclado se continúa a, o próximo a temperatura ambiente hasta que se forma una mezcla uniforme y homogénea, que después se envasa a continuación.

Ejemplo 2

Formulación de una Emulsión de Ivermectina

- 50 La ivermectina se pesa y se disuelve en los agentes tensoactivos miscible con agua Crodalan AWS y alcohol de oleílo, y la solución resultante (Fase A) se calienta a 60 - 65 °C. Los agentes de suspensión, surfactantes no iónicos y un agente acondicionador, que consisten respectivamente en 27,25 % p/v de aceite de oliva y 2,00 % p/v de manteca de karité, 8,00 % p/v de alcohol de lanolina y 0,50 % p/v de triesterato de sorbitán y 3,00 % p/v de ciclometicona (Fase B) se combinan y se calientan con mezclado a 75-80 °C y se confirma la disolución de todos los

ingredientes. Al mismo tiempo, la Fase C, que consiste en agua tamponada con 0,055 % p/v de ácido cítrico y 1,099 % p/v de citrato sódico y metil e isopropil parabenos se mezcla concienzudamente y se calienta a entre 75 - 80 grados C. La Fase A se premezcla con la Fase B y, con mezclado vigoroso, se añade a continuación la Fase C. El mezclado se continúa hasta que se forma una mezcla homogénea y uniforme. La temperatura de la mezcla se disminuye a temperatura ambiente con mezclado continuo, después de lo cual se envasa la formulación compuesta.

Ejemplo 3

Ensayo de Eficacia Antimicrobiana USP

Se prepararon emulsiones tópicas de ivermectina que comprenden solubilizantes, surfactantes no iónicos y agentes de suspensión y se examinaron para determinar su eficacia antimicrobiana de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP), Capítulo 31, Sección 51 (2008), incorporada por referencia en el presente documento. Se formularon diez emulsiones para que contuvieran conservantes de parabeno con o sin ácido cítrico y citrato sódico como se muestra más adelante en la Tabla 2. La formulación de control no contenía ácido cítrico o citrato sódico.

Tabla 2: Formulaciones de Ivermectina

	Control	I	6	8	9 (Control)
In ingrediente	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
Agua purificada USP	33,00	31,85	26,85	31,75	32,85
Ivermectina	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Crodalan AWS	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Alcohol de oleilo NF	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Alcohol de Lanolina NF	8,0	8,00	8,00	8,00	8,00
Aceite de oliva NF	27,75	27,75	27,75	27,75	27,75
Manteca de karité	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Triesteato de sorbitán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Ciclometicona NF	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Metilparabeno NF	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno NF	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilenglicol USP	X				
Butilparabeno NF	X				0,05
Ácido cítrico USP	X	0,055	0,055	0,055	
Citrato sódico USP	X	1,099	1,099	1,099	
Na ₂ EDTA	X				
Benzoato sódico	X				
Germali Plus - Polvo	X				
Glicerina USP	X		5,00		
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabla 2 Continuación

	12	14	17	20 (Control)	25	26
<u>In ingrediente</u>	<u>% w/w</u>	<u>% w/w</u>	<u>% w/w</u>	<u>% w/w</u>	<u>% w/w</u>	<u>% w/w</u>
Agua purificada	31,75	31,65	31,70	32,90	30,85	30,85
Invermectina	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Crodalan AWS	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Alcohol de oleilo NF	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Alcohol de Lanolina NF	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Aceite de oliva NF	27,75	27,75	27,75	27,75	27,75	27,75
Manteca de karité	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Triestearato de sorbitán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Ciclometicona NF	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Metilparabeno NF	0,20	0,25	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno NF	0,05	0,10	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilenglicol USP						1,00
Butilparabeno NF						
Ácido cítrico USP	0,055	0,055	0,055		0,055	0,055
Citrato sódico USP	1,099	1,099	1,099		1,099	1,099
Na ₂ EDTA	0,10	0,10				
Benzoato sódico			0,15			
Germali Plus - Polvo				0,10		
Glycerin USP					1,00	
total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

En el marco de la USP, los artículos del compendio se dividen en cuatro categorías, véase Tabla 3. Los criterios de eficacia antimicrobiana para estos productos son una función de la ruta de administración.

Tabla 3. Categorías de Producto del Compendio

Categoría	Descripción del Producto
1	Inyecciones, otros productos parenterales incluyendo emulsiones, productos óticos, productos nasales estériles y productos oftálmicos hechos con vehículos o bases acuosas.
2	Productos usados tópicamente hechos con vehículos o bases acuosas, productos nasales no estériles y emulsiones, incluyendo aquellos aplicados a membranas mucosas.
3	Productos orales distintos de antiácidos, hechos con vehículos o bases acuosas.
4	Antiácidos hechos con una base acuosa.

- 5 El ensayo de la USP requiere cultivos de los siguientes microorganismos: *Candida albicans* (ATCC N.º 10231), *Aspergillus niger* (ATCC N.º 16404), *Escherichia coli* (ATCC N.º 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC N.º 9027) y *Staphylococcus aureus* (ATCC N.º 6538), y los microorganismo utilizados en los ensayos no deben ser retirados más de cinco veces del cultivo ATCC original.

- 10 Cada recipiente se inoculó con uno de los organismos preparados y estandarizados. El volumen del inóculo en suspensión utilizado fue entre 0,5 % y 1,0 % del volumen de la formulación. La concentración de los microorganismos de ensayo añadidos a la formulación después de las inoculaciones fue entre 1×10^5 y 1×10^6 ufc

por ml del producto.

Los recipientes inoculados se incubaron de acuerdo con las condiciones expuestas en la Tabla 4. Cada recipiente se muestreó a los intervalos adecuados especificados más adelante en la Tabla 5. El número de ufc presentes en cada preparación de ensayo se determinó mediante el procedimiento de recuento de placa para los intervalos aplicables. Usando concentraciones adecuadas de ufc por ml presente al inicio del ensayo, se calculó el cambio en los valores de $\log_{10}$ de la concentración de ufc por ml para cada microorganismo a los intervalos de ensayo aplicables, y los cambios se expresaron en términos de reducciones del log.

Tabla 4. Condiciones de Cultivo para Preparación de Inóculo

Organismo	Medio adecuado	Temperatura de incubación	Tiempo de Incubación del Inóculo	Tiempo de Incubación de Recuperación Microbiana
<i>Escherichia coli</i> (ATCC N.º 8739)	Caldo de digestión de Soja-Caseína; Agar de digestión de Soja-Caseína	$32,5 \pm 2,5^{\circ}$	18 a 24 horas	3 a 5 días
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC N.º 9027)	Caldo de digestión de Soja-Caseína; Agar de digestión de Soja-Caseína	$32,5 \pm 2,5^{\circ}$	18 a 24 horas	3 a 5 días
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC N.º 6538)	Caldo de digestión de Soja-Caseína; Agar de digestión de Soja-Caseína	$32,5 \pm 2,5^{\circ}$	18 a 24 horas	3 a 5 días
<i>Candida albicans</i> (ATCC N.º 10231)	Agar de Dextrosa Sabouraud; Caldo Sabouraud Dextrosa	$22,5 \pm 2,5^{\circ}$	44 a 52 horas	3 a 5 días
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC N.º 16404)	Agar de Dextrosa Sabouraud; Caldo Sabouraud Dextrosa	$22,5 \pm 2,5^{\circ}$	6 a 10 días	3 a 7 días

Se cumple con los requerimientos de eficacia antimicrobiana si se cumplen los criterios especificados en la Tabla 5. No se define ningún incremento puesto que no se midieron más de 0,5 unidades de $\log_{10}$ mayores al valor previo.

Tabla 5. Criterios para Microorganismos Ensayados

Para Productos de Categoría 2	
Bacterias:	No menos de una reducción de 2,0 log desde el recuento inicial a los 14 días, y ningún incremento desde el recuento de los 14 días a los 28 días.
Levaduras y Mohos:	Ningún incremento desde el recuento calculado inicial a los 14 y 28 días.

Los resultados del ensayo de eficacia antimicrobiana de la USP de las formulaciones seleccionadas de la Tabla 2 se proporcionan más adelante en la Tabla 6. Se determinó que la formulación de "control" (referenciada en la Tabla 2) era inadecuada para la inoculación, puesto que esta formulación tenía un crecimiento visible de moho cuando se almacenaba durante un periodo de meses en condiciones de laboratorio controladas, incluso sin las inoculaciones específicas (datos no mostrados). Posteriormente, se descubrió que las variantes menores de la formulación de control fallan rutinariamente en el ensayo de eficacia antimicrobiana de la USP para *Candida albicans*. (Tabla 6: Ec = *Escherichia coli*; Pa = *Pseudomonas aeruginosa*; Sa = *Staphylococcus aureus*; Ca = *Candida albicans*; An = *Aspergillus niger*).

Tabla 6. Eficacia antimicrobiana.

		Día 7	Día 14	Día 28
Formulación N.º	Organismo/Dil	UFC/g	UFC/g	UFC/n
8	Ec/-1		<10	<10
	Pa/-1		<10	<10
	Sa/-1		<10	<10
	Ca/-1		235	<10
	An/-4		6,5 X 10 ⁵	3,0 X 10 ³
17	Ec/-1	<10	<10	<10
	Pa/-1	<10	<10	<10
	Sa/-1	<10	<10	<10
	Ca/-1	<10	<10	<10
	An/-4	1,6 X 10 ⁵	1,2 X 10 ³	30
9	Ec/-4	2,6 X 10 ⁵	4,5 X 10 ³	TNTC, TNTC
	Pa/-1	475	3,9 X 10 ³	TNTC, TNTC
	Sa/-4	1,2 X 10 ⁶	3,5 X 10 ⁴	2,6 X 10 ⁴
	Ca/-4	8,4 X 10 ⁵	45	TNTC, TNTC
	An/ -4	4,4 X 10 ⁵	2,3 X 10 ⁵	9,5 X 10 ⁴
20	Ec/-1	<10	<10	<10
	Pa/-1	<10	<10	<10
	Sa/-1	<10	<10	<10
	Ca/-1	80	<10	150
	An/-1	<10	<10	<10
25	Ec/-1	<10	<10	<10
	Pa/-1	<10	<10	<10
	Sa/-1	<10	<10	<10
	Ca/-1	285	<10	<10
	An/-4	6,1 X 10³	3,8 X 10⁴	1,5 X 10⁴
26	Ec/-1	<10	<10	<10

(continuación)

		Día 7	Día 14	Día 28
Formulación N.º	Organismo/Dil	UFC/g	UFC/g	UFC/n
	Pa/-1	<10	<10	<10
	Sa/-1	<10	<10	<10
	Ca/-1	<10	<10	<10
	An/-4	5,8 X 10 ³	1,6 X 10 ⁴	9,5 x 10 ⁵
6	Ec/-1	<10	<10	<10
	Pa/-1	<10	<10	<10
	Sa/-1	<10	<10	<10
	Ca/-1	885	<10	<10
	An/-4	9,0 X 10 ³	1,5 X 10 ⁵	2,4 X 10 ⁴
12	Ec/-1	<10	<10	<10
	Pa/-1	<10	<10	<10
	Sa/-1	<10	<10	<10
	Ca/-1	465	<10	<10
	An/-4	3,8 X 10 ⁵	8,5 X 10 ³	9,5 X 10 ³
14	Ec/-1	<10	<10	<10
	Pa/-1	<10	<10	<10
	Sa/-1	<10	<10	<10
	Ca/-1	475	<10	<10
	An/-4	4,6 X 10 ⁵	5,0 X 10 ³	8,0 X 10 ³
1	Ec/-1	3,5 X 10 ⁵	<10	<10
	Pa/-1	7,3 X 10 ⁵	<10	<10
	Sa/-1	5,5 X 10 ⁵	<10	<10
	Ca/-1	1,3 X 10 ⁵	<10	<10
	An/-4	5,0 X 10 ⁵	1,2 X 10 ³	3,0 X 10 ³
(Las Formulaciones 9 y 20 anteriores son formulaciones de "control" (referenciadas en la Tabla 2)) TNTC: Demasiado numeroso para recuento.				

Estos datos mostraron que la eficacia antimicrobiana global en una formulación en emulsión puede mejorarse tamponando la fase acuosa dispersada de la emulsión a un pH en el que el sistema conservante inhibe el crecimiento para una amplia diversidad de tipos de microorganismos en la formulación en relación a la formulación equivalente en la que la fase acuosa no está tamponada.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica que inhibe el crecimiento de microorganismos, que comprende del 0,1 al 1 % en peso de la formulación de ivermectina disuelta en una fase de aceite que comprende un agente tensoactivo miscible con agua o soluble en agua, aceite de oliva y manteca de karité, y un surfactante no iónico, y una fase acuosa que comprende metilparabeno y propilparabeno, en la que la fase acuosa se tampona con ácido cítrico y citrato sódico y el pH es de 4,0 a 6,5.
2. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que el aceite de oliva está presente en la formulación a un nivel del 20 % al 30 % en peso de la formulación.
3. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que el pH es de 4,5 a 6,2.
4. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que la manteca de karité está presente en la formulación a un nivel del 1 % al 5 % en peso de la formulación.
5. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que la formulación comprende metilparabeno y propilparabeno a una concentración combinada del 0,01 % al 2 % en peso de la formulación.
6. Un método para mejorar la resistencia de una formulación en emulsión al crecimiento microbiano, que comprende tamponar la fase acuosa de la emulsión con ácido cítrico y citrato sódico a un pH de 4,0 a 6,5, en el que dicha formulación comprende del 0,1 al 1 % en peso de la formulación de ivermectina disuelta en una fase de aceite que comprende un agente tensoactivo miscible con agua o soluble en agua, aceite de oliva y manteca de karité, y un surfactante no iónico, y una fase acuosa que comprende metilparabeno y propilparabeno.
7. Una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de infestaciones de piojos de la cabeza en sujetos humanos o animales que necesitan dicho tratamiento.
8. La formulación de la reivindicación 7, en la que la formulación se administra por vía tópica al sujeto durante un periodo de tiempo suficiente para tratar la infestación de piojos de la cabeza.
9. La formulación de la reivindicación 8, en la que la formulación se administra por vía tópica al sujeto en una sola dosis.
10. La formulación de la reivindicación 8, en la que el periodo de tiempo es de 1 minuto a 60 minutos.
11. La formulación de la reivindicación 8, en la que el periodo de tiempo es de 3 minutos a 30 minutos.
12. La formulación de la reivindicación 8, en la que el periodo de tiempo es de 5 minutos a 20 minutos.
13. La formulación de la reivindicación 8, en la que el periodo de tiempo es de 10 minutos a 15 minutos.
14. La formulación de la reivindicación 8, en la que el periodo de tiempo es 10 minutos.