



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 322**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
C08L 5/16 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01948497 .1**
96 Fecha de presentación : **19.06.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1303541**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2003**

54 Título: **Composiciones que comprenden metronidazol.**

30 Prioridad: **13.07.2000 US 615169**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.09.2011

73 Titular/es: **DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES**
1330A Redwood Way
Petaluma, California 94954-6542, US

72 Inventor/es: **Chang, Yunik;**
Dow, Gordon, J. y
Angel, Arturo

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 322 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

Composiciones que comprenden metronidazol

La invención pertenece al campo de los fármacos de aplicación tópica empleados en el tratamiento de trastornos cutáneos y de las mucosas, y más específicamente, a las composiciones acuosas en gel que contienen metronidazol como componente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las propiedades del metronidazol, 1- (2 -hidroxietil) -2-metil-5-nitroimidazol, como fármaco efectivo para tratar diversos trastornos se conocen desde hace tiempo, especialmente en el tratamiento de diferentes enfermedades protozoarias. Como terapia tópica, el metronidazol también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de diferentes trastornos cutáneos, entre los cuales se encuentran el acné rosácea, las úlceras bacterianas y la dermatitis perioral (véase la patente estadounidense Borgman, n.º 4837 378). Se ha observado que el metronidazol posee una actividad antiinflamatoria en el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos (véase Czernielewski et al., patente estadounidense n.º 5 849 776.) El metronidazol también puede utilizarse como agente terapéutico intravaginal para tratar la vaginosis bacteriana (véase la patente estadounidense Borgman, n.º 5 536 743).

Las composiciones con metronidazol empleadas en el tratamiento de trastornos dermatológicos pueden encontrarse en crema o en gel. Un producto de metronidazol disponible comercialmente en crema, el NORITATE™ (Dermik Laboratories, Inc., Collegeville, PA 19426 USA), contiene un 1% de metronidazol y debe aplicarse una vez al día sobre las zonas afectadas. METROGEL® es un producto en gel (Galderma Laboratories, Inc. Fort Worth, Texas, 76133 USA) que contiene un 0,75% de metronidazol y que debe aplicarse dos veces al día sobre las zonas afectadas.

En el tratamiento de muchos de los problemas dermatológicos y de las mucosas, a menudo es preferible utilizar una formulación en gel en lugar de una crema o pomada, ya que las cremas (normalmente emulsiones de aceite en agua) y las pomadas (composiciones basadas en vaselina) son a menudo comedogénicas, acnegénicas o resultan poco atractivas a los pacientes desde un punto de vista cosmético.

Las formulaciones de metronidazol en crema y pomada con base de aceite tienen una ventaja sobre las formulaciones en gel: las formulaciones con base de aceite pueden contener una concentración de metronidazol del 1%, mientras que las composiciones de gel acuosas están limitadas a una concentración de metronidazol del 0,75%, ya que el metronidazol es poco soluble en agua. Como consecuencia de ello, los productos de metronidazol en gel deben aplicarse como mínimo dos veces al día.

Se ha demostrado que las ciclodextrinas, especialmente las β -ciclodextrinas, aumentan la solubilidad de diferentes fármacos en soluciones acuosas. Yie W. Chien, describe en la publicación Journal of Parenteral Science and Technology, 38(I):32-36 (enero de 1984) un aumento en la solubilidad del MTZ (metronidazol) en agua al añadir niacinamida. Las ciclodextrinas y la niacinamida aumentan la solubilidad mediante la formación de una estructura de "jaula", con una cara externa hidrofílica y una cara interna hidrofóbica.

El fármaco, como por ejemplo el metronidazol, se encuentra parcial o totalmente encapsulado en esta estructura de "jaula", de modo que aumenta su solubilidad. Para aumentar la solubilidad de los fármacos se ha utilizado la β -ciclodextrina ("BCD") y diferentes derivados de la BCD, entre los que se encuentran las ciclodextrinas metiladas y etiladas, la hidroxipropil-p-ciclodextrina (que en esta aplicación se designa por "HPCD") y la hidroxietil- β -ciclodextrina.

Diferentes autores han descrito el empleo de la β -ciclodextrina junto con el metronidazol. Kata y Antal describen en la publicación Acta Pharmaceutica Hungarica, 54:116-122 (1984) un aumento notable en la tasa de disolución del metronidazol al disolverlo en una solución que contenga BCD. No se hace referencia alguna a la estabilidad de las disoluciones de BDC/metronidazol. Sin embargo, el uso de la β -ciclodextrina ("BCD") es limitado, ya que es relativamente poco soluble en agua y tóxica si se administra internamente.

Publicaciones de otros autores en las que se describe el uso de derivados de la BCD muestran que el aumento en la solubilidad que se obtiene al combinar un fármaco con derivados de la BCD no es extrapolable a otros fármacos. Del mismo modo, el aumento observado en la solubilidad de un fármaco al combinar éste con un derivado específico de la BCD, no es tampoco extrapolable a otro derivado de la BCD.

En la patente estadounidense n.º 4,596,795, Pitha revela que la solubilidad de los esteroides sexuales testosterona, progesterona y estradiol aumentó de forma muy significativa con la HPCD y con la poli- β -ciclodextrina, ambos muy solubles en agua, y con los que se pueden obtener soluciones de hasta el 40% en peso. Sin embargo, la solubilidad de estos esteroides aumentó solo ligeramente al añadir BCD, con la que se obtienen soluciones acuosas saturadas con aproximadamente un 2% en peso.

En la publicación PCT application International Publication WO 91/11172, Stella expone que la digoxina es cinco veces más soluble al mezclarla con BCD que al mezclarla con HPCD. En este artículo Stella también revela que la testosterona y la fenitoína son más solubles en agua al mezclarlas con BDC que al hacerlo con HPDC.

- 5 En la patente EP 0335545 B1, Bodor revela que una concentración de HPCD del 50% en peso aumenta la solubilidad en agua de diferentes fármacos, entre los que se encuentran el clordiazepóxido, dexametasona, diazepam, estradiol, etinilestradiol, medazepam, metotrexato, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel, oxazepam, fenitoína y todo-trans-retinol. Bodor expone también que para obtener una determinada concentración de un compuesto de estradiol la concentración de HPCD debe ser superior al 20%, ya que a límites inferiores a este valor las soluciones son inestables y precipitan.
- 10 En la publicación WO 85/02767, Muller revela que determinados derivados hidroxialquilos de la BCD, entre los que se encuentran el hidroxietilo, el hidroxipropilo y el dihidroxipropilo de BDC, aumentan la solubilidad de diferentes fármacos en solución acuosa. Muller expone que un 10% de HPCD aumenta la solubilidad de la indometacina, la digitoxina, la progesterona, la dexametasona, la hidrocortisona y el diazepam en una solución acuosa tampón de fostato. No se facilitó ningún tipo de información acerca de la estabilidad de estas soluciones. Muller revela también que soluciones de
- 15 hidroxipropil-metil-BCD al 4% aumentaron la solubilidad de diferentes compuestos, entre los que se incluían varios compuestos de imidazol, y que soluciones del 7% de hidroxietil-BCD aumentaron la solubilidad de la indometacina. Los fármacos disueltos en estas soluciones eran estables, tal y como se determinó mediante la cromatografía líquida de alta presión. Muller no aborda el problema de la estabilidad física de las soluciones con el paso del tiempo, tal y como describe Bodor en relación a soluciones con contenido de HPCD inferior al 50%.

20 RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto, de forma sorprendente, que es posible obtener soluciones acuosas estables físicamente con una concentración de metronidazol (MTZ) superior al 0,75% en peso, si se añade una determinada cantidad de hidroxipropilo-β-ciclodextrina (HPCD), preferentemente en cantidades inferiores al 20%. Se ha observado de forma igualmente sorprendente que la combinación de HPCD y niacinamida tiene un efecto sinérgico en el aumento de la solubilidad del MTZ en agua.

25 Estos hallazgos hacen posible la preparación de soluciones acuosas de MTZ, incluyendo las soluciones en gel, con concentraciones de MTZ del 1% o superiores. A estas concentraciones, el MTZ puede utilizarse como medicamento tópico de una sola aplicación diaria de forma eficaz.

En una realización de la invención se prepara una solución acuosa con una concentración de MTZ superior al 0,75% en peso. Esta solución contiene HPCD o una mezcla de HPCD y niacinamida. Preferentemente, la concentración de HPCD es inferior al 20% y la concentración de niacinamida es inferior a la concentración de la misma que, de forma aislada, sin HPCD, aumenta la concentración de MTZ a la concentración de la solución acuosa. Preferentemente, la solución no contiene en esencia agentes aumentadores de la solubilidad del MTZ diferentes a la HPCD o la HPCD con niacinamida. Es preferible que la solución sea un gel acuoso.

30

En otra realización de la invención, se describe un método para preparar una solución acuosa de MTZ con una concentración superior al 0,75%. Este método incluye la mezcla del MTZ con la HPCD, o MTZ, HPCD y niacinamida en una solución acuosa con una concentración final de MTZ superior al 0,75%. Preferiblemente, la concentración de HPCD debe ser inferior al 20% y la concentración de niacinamida debe ser inferior a la concentración de la misma que, de forma aislada, aumenta la concentración del MTZ a la de la solución acuosa. A continuación, se mezcla un agente gelificante con el MTZ y la HPCD o con el MTZ, la HPCD y la niacinamida.

35

En otra realización de la invención se describe un método para tratar un trastorno dermatológico o de las mucosas. El método incluye la aplicación tópica en las zonas afectadas de una solución acuosa de MTZ y HPCD, o de MTZ, HPCD y niacinamida, con una concentración de MTZ superior al 0,75%. Preferiblemente, la concentración de HPCD debe ser inferior al 20% y la concentración de niacinamida debe ser inferior a la concentración de la misma que, de forma aislada, aumenta la concentración del MTZ a la de la solución acuosa. Es preferible que la solución acuosa sea un gel.

40

En otra realización de la invención se describe un kit diseñado para el tratamiento de un trastorno dermatológico o de las mucosas. El kit de la invención incluye un envase que contiene una solución acuosa de MTZ y HPCD o de MTZ y HPCD y niacinamida, con una concentración de MTZ superior al 0,75%, y las instrucciones para su aplicación tópica sobre las zonas afectadas una vez al día. Preferiblemente, la concentración de HPCD debe ser inferior al 20% y la concentración de niacinamida debe ser inferior a la concentración de la misma que, de forma aislada, aumenta la solubilidad acuosa del MTZ a la del MTZ en solución acuosa.

45

50

BREVE DESCRIPCION DE LOS GRÁFICOS

FIG. 1. Gráfico que muestra la concentración del MTZ en solución acuosa como función de la concentración de HPCD.

FIG. 2. Muestra un diagrama de la realización preferente del kit de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Se ha descubierto, de forma sorprendente, que es posible obtener soluciones acuosas estables de metronidazol (MTZ) con una concentración superior al 0,75% en peso, si se añade hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD) a la solución (preferentemente en cantidades inferiores al 20% en peso de la solución), o al añadir HPCD y niacinamida con una concentración de HPCD preferentemente inferior al 20% en peso de la solución y una concentración de niacinamida inferior a la concentración que, de forma aislada, aumentaría la solubilidad del MTZ a la concentración de la solución.

10 En esta especificación, el término "estable" hace referencia más bien a la estabilidad física que a la química. La presente invención aporta una solución a los problemas de precipitación de solutos a concentraciones de HPCD inferiores al 20% que se daban en las realizaciones anteriores (véase Bodor, EP 0335545B1, página 52). De acuerdo con la invención, las soluciones de metronidazol de la invención son estables físicamente, es decir no se observa la precipitación considerable de metronidazol al almacenar la solución a una temperatura de 5 °C durante 14 días o durante un período de tiempo más prolongado.

15 Las soluciones acuosas de metronidazol estables físicamente a concentraciones superiores al 0,75% se obtienen sin una presencia significativa de disolventes orgánicos miscibles con el agua, como el propilenglicol, ya que estos pueden generar irritación en la piel y las mucosas, con y sin lesiones. La exclusión de estos disolventes orgánicos aporta una solución terapéutica con un menor potencial de generar irritaciones, y hace que las soluciones sean especialmente adecuadas para tratar afecciones dermatológicas, como el acné rosácea, el cual puede empeorar con los productos químicos irritantes presentes en las formulaciones terapéuticas. Sin embargo, si así se desea, también es posible incorporar este tipo de disolventes orgánicos en la solución con una concentración aproximada de hasta el 10%. En la realización preferente de la invención, las soluciones acuosas no contienen en esencia otros disolventes del MTZ diferentes al agua.

20 Las soluciones acuosas estables de MTZ de la invención tienen una concentración de MTZ superior al 0,75% en peso. Preferentemente, la concentración de MTZ en la solución de la invención es de aproximadamente el 1,0%. Según la invención, la concentración de MTZ en la solución acuosa puede ser mayor, como del 1,25%, 1,5%, 2,0% o 2,5%, o superior. A una concentración del 1% (o mayor) de MTZ, la solución acuosa obtenida puede utilizarse con finalidades terapéuticas como una formulación de administración tópica que requiere una única aplicación diaria. En la actualidad, las soluciones acuosas de MTZ de administración tópica que tienen un efecto terapéutico deben aplicarse como mínimo dos veces al día.

30 Es preferible que la solución se encuentre en forma de gel. Es por ello que la solución acuosa de MTZ contiene de forma preferente un agente gelificante. En la solución descrita en la invención se puede utilizar cualquier agente gelificante que se disperse en agua y forme un gel acuoso de consistencia uniforme, siempre que el agente gelificante no interfiera de forma considerable en la solubilidad en agua del MTZ o en la eficacia terapéutica de la solución. Por "interferir de forma considerable" se entiende que, al añadir un agente gelificante la solubilidad del MTZ en la solución acuosa disminuye al 0,75% en peso (o inferior), o bien que sea necesario administrar la solución de aplicación tópica más de una vez al día. Un agente gelificante preferente es la hidroxicelulosa (NATROSOL™ Hercules Inc., Wilmington, DE, USA).

40 La cantidad de HPCD que se añade a la solución puede variar en función de la concentración de MTZ disuelta que se desea obtener. En general, es deseable que la concentración de HPCD sea lo más baja posible para obtener la concentración de MTZ deseada, ya que la presencia de HPCD puede generar irritación en determinadas zonas de piel y de las mucosas, sanas o con lesiones. De acuerdo con la invención, la concentración de HPCD en la solución acuosa puede ser de entre 0,5% y 20%, o superior. Es deseable que la concentración de HPCD en la solución no sea superior al 4 o 5% en peso. A poder ser, la concentración de HPCD debería ser de entre el 1% y el 2%.

45 Se ha observado que las soluciones, especialmente en las formulaciones en gel, no son pegajosas, se secan rápido y son elegantes desde un punto de vista cosmético. Las soluciones, incluyendo las formulaciones en gel, son estables físicamente a 5 °C y a temperatura ambiente. No se observó la formación de cristales o de precipitados transcurrido un período de un mes, o más, de almacenamiento.

50 Preferentemente, la solución acuosa de la invención no debe contener en esencia componentes diferentes al MTZ cuya solubilidad en agua aumente con la presencia de la HPCD, ya que estos compuestos pueden actuar como competidores en los puntos de anclaje de la estructura de jaula de la HPCD y reducir así el aumento en la solubilidad del MTZ que se produce gracias a la presencia en la solución de la HPCD. Es posible utilizar múltiples solutos cuya solubilidad se ve aumentada por la HPCD siempre que la cantidad de HPCD en la solución sea suficientemente elevada como para obtener la concentración de MTZ disuelta que se desea, incluso en presencia del soluto competidor.

En una realización de la invención, la cantidad de HPCD se reduce a una concentración inferior a la que promueve el aumento de la solubilidad del MTZ hasta obtener la concentración de MTZ deseada, y se añade niacinamida en la solución

5 en una cantidad suficiente para obtener la concentración de MTZ en solución acuosa deseada. Por ejemplo, si se desea obtener una solución acuosa estable con un 1% de MTZ, se puede utilizar una concentración de HPCD inferior al 5,0%, que puede combinar una determinada cantidad de niacinamida en la solución para aportar una solubilidad del MTZ del 1%. La cantidad de niacinamida que se añade a la solución es inferior a la que permite aumentar la solubilidad del MTZ lo suficiente para obtener una solución del 1% de MTZ (o bien la concentración de MTZ que se desee), sin la presencia de la HPCD. De acuerdo con esta realización de la invención, es deseable que la concentración de HPCD (en porcentaje en peso) en la solución sea, como mínimo, igual a la de la niacinamida. A ser posible, la concentración de HPCD en la solución debe ser como mínimo, 1,5 veces superior a la de niacinamida.

10 Las soluciones acuosas de la invención, incluyendo los geles acuosos, pueden obtenerse mediante cualquier procedimiento que dé lugar a una concentración de MTZ estable superior al 0,75%, preferentemente superior al 1,0% (o mayor). A ser posible, el agente que aumenta la solubilidad, es decir, la HPCD o la HPCD en combinación con la niacinamida, y el MTZ se mezclan en agua o en una solución basada en agua antes de añadir el agente gelificante o, como mínimo, antes de que tenga lugar la gelificación. Preferentemente, la HPCD, o la HPCD y la niacinamida, deben disolverse en agua antes de añadir el MTZ.

15 En el método de obtención de la solución acuosa preferente de la invención, se prepara una solución acuosa de HPCD con la concentración deseada de HPCD. Paralelamente, se prepara una solución acuosa de HPCD y niacinamida en la que las concentraciones de HPCD y niacinamida son las descritas anteriormente. Posteriormente se añade metronidazol a la solución. La cantidad de metronidazol que se añade a la solución puede ser una cantidad calculada para aportar la concentración deseada de MTZ o bien un exceso de MTZ. Preferentemente, la solución se mezcla o agita a temperatura elevada y se deja enfriar a temperatura ambiente o a temperatura de frigorífico. Si se desea, se puede añadir un agente gelificante, preferiblemente una vez añadido el MTZ a la solución. A ser posible, el agente gelificante debe añadirse a la disolución una vez esta se ha agitado, durante el proceso de enfriamiento de la disolución, o una vez la disolución ya se ha enfriado.

25 Las soluciones descritas en la invención, incluyendo los geles, pueden emplearse para el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos o de las mucosas que responden a la terapia con metronidazol. Según el método de tratamiento expuesto en la invención, se aplica una solución acuosa estable con una concentración de metronidazol superior al 0,75% en peso, preferentemente alrededor del 1%, o superior, sobre aquellas zonas de la piel o de las mucosas que precisan tratamiento. La solución aplicada contiene a ser posible HPCD, tal y como se ha descrito anteriormente, o una mezcla de HPCD y niacinamida, del mismo modo descrito con anterioridad.

30 El método terapéutico descrito en la invención podría emplearse en el tratamiento de cualquier trastorno que responda, o que potencialmente pueda responder, a la terapia con metronidazol. Algunos ejemplos de trastornos que pueden tratarse según el método descrito son las lesiones inflamatorias en piel, mucosas orales o vaginales, las úlceras diabéticas en pies, y determinadas enfermedades infecciosas que pueden ser tratadas de forma tópica. El método descrito en una realización preferente de la invención se emplea en el tratamiento del acné rosácea.

35 Con concentraciones de aproximadamente el 1%, es preferible aplicar la solución de metronidazol únicamente una vez al día. La solución se aplica diariamente, una o más veces al día, durante un tiempo suficiente para obtener una mejora o la curación del trastorno. En determinados trastornos crónicos, la solución puede aplicarse una o más veces al día durante un periodo de tiempo prolongado para evitar el empeoramiento del mismo.

40 En otra realización de la invención, se describe un kit (FIG. 2) que puede emplearse en el tratamiento tópico de los trastornos cutáneos o de las mucosas. El kit dispone de una jarra 201 u otro recipiente adecuado para contener la solución acuosa de metronidazol de las características aquí descritas, y las instrucciones (no ilustradas) para aplicar la solución de forma tópica sobre las zonas afectadas de la piel o las mucosas. Es preferible que la solución de metronidazol tenga una concentración de metronidazol de aproximadamente el 1% o superior y, como se indica en las instrucciones, la solución únicamente debe aplicarse sobre las zonas afectadas una vez al día. Es preferible que la jarra 201 se encuentre empaquetada en una caja 202, sobre la cual puede escribirse información adicional, como pueden ser instrucciones.

45 Los siguientes ejemplos aportan una descripción más detallada de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de soluciones acuosas de metronidazol

50 Se prepararon diferentes soluciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina añadiendo una determinada cantidad de HPCD en agua hasta obtener una concentración de HPCD de entre el 1% y el 15% en peso. Se añadió metronidazol en exceso a cada disolución de HPCD. Las soluciones se colocaron en un baño de agua con agitador a una temperatura de unos 60 °C durante un período de 2 o más horas. Una vez agitada la solución, se dejaron enfriar las muestras a temperatura ambiente

y se almacenaron a 5 °C. A continuación se añadió a las muestras un agente gelificante para obtener un gel acuoso de metronidazol. En la Tabla 1 se muestra la concentración de metronidazol obtenida en las soluciones.

Según la invención, es posible obtener soluciones acuosas estables con las concentraciones de metronidazol y HPCD que se muestran en la Tabla 1 y la FIG. 1.

Concentración de HPCD (% en peso)	0,0	2 ,0	8,0	10,0	15 ,0
Solubilidad* del MTZ (% en peso)	0,7	1,0	1,5	2,0	2,5

5 * solubilidad del metronidazol en soluciones acuosas con diferentes concentraciones de HPCD estimada en función de la estabilidad de la solución tras 1 día de almacenaje a temperatura ambiente, seguido de 1 día de almacenaje a 5°C.

Ejemplo 2

Solución de metronidazol en gel al 1,0%

10 Se preparó una solución acuosa en gel estable con una concentración del 1,0% de acuerdo con el ejemplo 1 y los siguientes componentes:

Metronidazol, USP	1,00%	Componente activo
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	5,00%	Agente solubilizante
Metilparabeno, NF	0,15%	Antimicrobiano
Propilparabeno, NF	0,03%	Antimicrobiano
Glicerina, USP	5,00%	Humectante
Hidroxietilcelulosa, NF	1,50%	Agente gelificante
Edetato disódico, USP	0,05%	Agente quelante
Agua purificada, USP	QS 100%	Solvente/vehículo

Ejemplo 3

Solución de metronidazol en gel al 1,25%

Se prepara una solución acuosa en gel estable de concentración 1,25% de acuerdo con el ejemplo 1 y con los siguientes componentes:

Metronidazol, USP	1,25%	Componente activo
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	12,00%	Agente solubilizante
Metilparabeno, NF	0,15%	Antimicrobiano
Propilparabeno, NF	0,03%	Antimicrobiano
Glicerina, USP	5,00%	Humectante
Hidroxietilcelulosa, NF	1.,50%	Agente gelificante
Edetato disódico, USP	0.,05%	Agente quelante
Agua purificada, USP	QS 100%	Solvente/vehículo

15 Ejemplo 4

Solución en gel de metronidazol al 1,0%

Se preparó una solución acuosa en gel estable con una concentración del 1,0% de acuerdo con el ejemplo 1 y los siguientes componentes:

Metronidazol, USP	1,0%	Componente activo
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	5,00%	Agente solubilizante
Metilparabeno, NF	0,15%	Antimicrobiano
Propilparabeno, NF	0,03%	Antimicrobiano
Hidroxietilcelulosa, NF	1,25%	Agente gelificante
Edetato disódico	0,05%	Agente quelante
Edetato disódico, USP	QS 100%	Solvente/vehículo

Las soluciones de los ejemplos del 2 al 4 resultaron ser estables tanto físicamente (tal y como se determinó mediante el pH, la viscosidad y la apariencia) como químicamente en los períodos y temperaturas que se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Muestra	5 °C	25 °C	40 °C
Ejemplo 2	3 meses	12 meses	6 meses
Ejemplo 3	3 meses	3 meses	6 meses
Ejemplo 4	3 meses	12 meses	6 meses

Ejemplo 5

5 Estabilidad de las soluciones acuosas de metronidazol

Se prepararon diferentes disoluciones de metronidazol con varios derivados de la ciclodextrina a diversas concentraciones. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente y se observó si precipitaban, lo que indicaría que no eran estables físicamente. Se observó que las soluciones de MTZ y HPCD eran estables, mientras que las soluciones con la misma concentración de metronidazol preparadas con otros derivados de la ciclodextrina eran inestables. Las soluciones que eran estables a temperatura ambiente se enfriaron a una temperatura de 5 °C, una prueba más rigurosa de su estabilidad física, para determinar su estabilidad física a esta temperatura más baja. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 3

Tabla 3

Estabilidad de las disoluciones de metronidazol/ciclodextrina

Ciclodextrinas	MTZ % en peso	Temp. ambiente	5 °C
5% HPCD	1,0	No se observa	No se observa transcurridos 30 días
2% β -ciclodextrina	1,0	1 día	
2,25% β -ciclodextrina	1,0	1 día	-
5% α -ciclodextrina	1,0	No se observa	No se observa transcurridos 5 días
5% γ -ciclodextrina	1,0	2 días	-
10% HPCD	1,5	No se observa	No se observa transcurridos 10 días
10% γ -ciclodextrina	1,5	1 día	-
10% α -ciclodextrina	1,5	1 día	
2,25% β -ciclodextrina	1,5	1 día	

- 5 Tal y como se muestra en la Tabla 3, las soluciones de metronidazol al 1% que contenían un 5% de HPCD eran más estables físicamente que aquellas que contenían la misma cantidad de γ -ciclodextrina o la cantidad máxima de β -ciclodextrina que se podía disolver. Las soluciones de MTZ con α -ciclodextrina también resultaron estables a temperatura ambiente y tras cinco días de refrigeración. A una concentración de MTZ del 1,5%, las soluciones a 10% de derivados de ciclodextrina diferentes a la HPCD mostraron ser inestables a temperatura ambiente, produciéndose la precipitación del MTZ tras un día de almacenaje a temperatura ambiente. Por lo contrario, la solución con una concentración de MTZ del 1,5% que contenía un 10% de HPCD mostró ser estable a temperatura ambiente y bajo refrigeración durante un mínimo de 10 días.

Ejemplo 6

Estudio de liberación in vitro de preparaciones de metronidazol

- 10 La tabla 4 muestra la composición de cuatro muestras de soluciones de metronidazol.

Tabla 4

Componentes	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D
Metronidazol, USP	1,00	1,00	0,75	0,5
HPCD	5,00	5,00	5,00	0
Metilparabeno, NF	0,15	0,15	0,15	0,15
Propilparabeno, NF	0,03	0,03	0,03	0,03
Edetato sódico, USP	0,05	0,05	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa 250HHX, NF	1,25	1,25	1,25	1,25
Glicerina, USP	5,00	0	5,00	5,00
Agua purificada, USP	87,52	92,52	87,77	92,77

Se evaluó el patrón de liberación del metronidazol en cada una de las cuatro muestras descritas en la Tabla 4. Asimismo, también se evaluaron los patrones de liberación de una crema comercial de metronidazol al 1%, NORITATE™ y del gel comercial METROGEL™, que contiene un 0,75% de metronidazol.

- 15 El estudio de liberación se llevó a cabo con celdas de difusión de Franz y una membrana Spectrapor™ (disponible en Spectrum Medical Industries, Inc., Los Angeles, CA 90054), con un corte de peso molecular entre 12 000 y 14 000. La membrana se depositó durante una hora en una solución tampón a un pH de 5,5. La temperatura del sistema de difusión de Franz se mantuvo a 32 °C. El volumen de la muestra se reemplazó cada vez con una solución nueva. Las muestras se analizaron para determinar la cantidad de metronidazol mediante un análisis de flujo de inyección a 319 nm.
- 20 Los datos obtenidos, expresados en mg/cm² por unidad de tiempo, fueron idénticos para las muestras A y la crema de metronidazol comercial, ambas con una concentración de metronidazol del 1%. La muestra B, que era idéntica a la muestra A pero sin glicerina, presentó una tasa de liberación ligeramente inferior a la de la muestra A y a la de la crema comercial. Sin embargo, la diferencia observada fue insignificante.
- 25 El patrón de liberación de las formulaciones de metronidazol al 0,75% obtenido era prácticamente idéntico al de las formulaciones al 1,0% durante los primeros 60 minutos. Transcurrido este período de tiempo, las formulaciones con una concentración del 0,75% mostraron una tasa de liberación inferior a las formulaciones de concentración 1%, probablemente como consecuencia de una depleción más rápida del metronidazol en las formulaciones de concentración menor.

Ejemplo 7

Solubilidad de los compuestos de imidazol en hidroxipropil e hidroxietil- β -ciclodextrina.

- 30 Se prepararon 6 muestras de soluciones según el ejemplo 1, con la modificación que se describe a continuación. Se prepararon dos grupos de tres muestras de soluciones. En un grupo de tres muestras, se utilizó como agente solubilizante la hidroxipropil- β -ciclodextrina al 4% (HPCD). En otro grupo de tres muestras, se utilizó como agente solubilizante la hidroxietil- β -ciclodextrina al 4% (HECD). A las tres muestras de cada grupo se añadió un exceso de uno de los compuestos

de imidazol: metronidazol, ketoconazol o itraconazol, respectivamente. A continuación se determinó la solubilidad de cada una de las muestras según se muestra en la Tabla 5 y se compararon los resultados con la solubilidad del imidazol en agua purificada sin un agente solubilizante.

Tabla 5

Solubilidad de los compuestos de imidazol en derivados de β -ciclodextrina

Imidazol	Agua purificada	4% HPCD	4% HECD
	% en peso	% en peso	% en peso
Metronidazol	0,9 – 1,0	1,1- 1,2	1,2 - 1,3
Ketoconazol	inferior al 0,01	0,01 - 0 ,03	0,03 - 0,05
Itraconazol	inferior al 0,01	inferior al 0,01	inferior al 0,01

La Tabla 5 muestra que la solubilidad del metronidazol aumentó en aproximadamente un 20% al añadir un 4% de HPCD al agua purificada y en alrededor un 30% al añadir un 4% de HECD. La solubilidad del ketoconazol incrementó entre un 1,00 y un 300%, respectivamente. No fue posible medir el aumento de la solubilidad del itraconazol ni en HPCD ni en HECD. Además, las soluciones de HECD al 4% y de metronidazol adquirieron un color amarillo al añadir el metronidazol, lo que sugiere que la solución era inestable. Por el contrario, las soluciones de HPCD al 4% y de metronidazol permanecieron transparentes e incoloras.

Los datos de la Tabla 5 muestran que no es posible predecir el aumento en la solubilidad de un fármaco debido a su interacción con un determinado derivado de la β -ciclodextrina basándose en el aumento de la solubilidad que se obtiene con un derivado de la β -ciclodextrina diferente, incluso si este es muy similar. Los datos de la Tabla 5 muestran también que no es posible predecir el aumento en la solubilidad de un fármaco debido a su interacción con un determinado derivado de la β -ciclodextrina basándose en el aumento de la solubilidad que se obtiene con un fármaco diferente, incluso si este es muy similar, con este derivado de la β -ciclodextrina.

Ejemplo 8

Solubilidad del metronidazol en una solución acuosa que contiene hidroxipropil- β -ciclodextrina y niacinamida

Se prepararon soluciones de HPCD y niacinamida y se determinó que la concentración necesaria para obtener una solución de metronidazol al 1% estable a 5 °C en cada una de ellas era del 5% y del 3% respectivamente. A continuación, se prepararon diferentes mezclas de concentraciones de HPCD y niacinamida en solución acuosa con un 1% de metronidazol siguiendo el método descrito en el ejemplo 1.

En las soluciones de estas mezclas, la concentración de HPCD oscilaba entre el 0% y el 5% y la de la niacinamida ente el 0% y el 3%. Las soluciones se almacenaron a una temperatura de 5 °C durante una semana para comprobar su estabilidad.

Para determinar el efecto de las mezclas HPCD y la niacinamida sobre la solubilidad, se determinó su concentración en soluciones de metronidazol al 1%, transparentes y sin precipitados. Tras una semana de almacenamiento se determinó la solubilidad del metronidazol de forma visual. Para poder evaluar la capacidad de solubilización de las mezclas de HPCD y niacinamida, se determinó la concentración de niacinamida necesaria para obtener un 1,5% de metronidazol en una solución al 5% de HPCD manteniendo la solución a 5 °C durante una semana.

En los casos en los que se utilizó HPCD como agente solubilizante, se necesitó un 5% de HPCD para obtener una solución acuosa estable de metronidazol al 1%. Se observó que si se disminuía al 4%, o a concentraciones inferiores, las soluciones acuosas de metronidazol al 1% precipitaban al almacenarlas a 5 °C durante semana. En los casos en que se utilizó la niacinamida como agente solubilizante, se necesitó una concentración del 3% de niacinamida para obtener una solución acuosa de metronidazol al 1%. Se observó que si se reduce la concentración de niacinamida a un 2%, o a concentraciones inferiores, las soluciones acuosas de metronidazol al 1% precipitaban al almacenarlas a 5 °C durante una semana.

Al combinar la HPCD y la niacinamida en una solución de metronidazol al 1%, se observó que se podía obtener una solución estable de MTZ al 1% con concentraciones de HPDCD y niacinamida del 1,0% y el 0,5% respectivamente. La mezcla de HPCD y niacinamida genera un efecto sinérgico en la solubilización del metronidazol.

Las cantidades (% en peso) de HPCD y niacinamida necesarias para obtener una solución estable y transparente de metronidazol al 1% en agua fueron del 5% y 3% respectivamente. Sin embargo, cuando se añadió una mezcla de HPCD y la

niacinamida como agente solubilizante, las concentraciones necesarias para obtener una solución transparente de metronidazol al 1% fueron del 1% y 0,5% respectivamente.

5 Se añadió metronidazol a una solución de metronidazol al 1% que contenía un 5% de HPCD hasta alcanzar una concentración del 1,5%. Se observó que la solución precipitaba a temperatura ambiente. La adición de niacinamida hasta una concentración del 6% hizo posible disolver el exceso de metronidazol para volver a obtener una solución de metronidazol al 1,5%. Esta solución era estable y no mostró la formación de precipitados al almacenarla durante una semana a 5 °C.

10 Estos resultados demuestran que la mezcla de HPCD y niacinamida generan un efecto sinérgico en la solubilización del metronidazol. Para obtener una solución acuosa transparente de metronidazol al 1% se precisó o bien un 5% de HPCD o bien un 3% de niacinamida, cuando estos se utilizaban de forma aislada. En cambio, si se combinaba la HPCD y la niacinamida, sólo se necesitaba un 1% de HPCD y un 0,5% de niacinamida para obtener una solución acuosa de metronidazol al 1%. Fue posible preparar una solución transparente de metronidazol al 1,5% utilizando una mezcla de un 5% de HPCD y un 6% de niacinamida como sistema solubilizante.

Ejemplo 9

15 Solución en gel al 1,0% de metronidazol con HPCD y niacinamida

Se preparó una solución acuosa en gel al 1,0% estable con los siguientes componentes:

Metronidazol, USP	1,0%	Componente activo
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	1,0%	Agente solubilizante
Niacinamida	1,0%	Agente solubilizante
Metilparabeno, NF	0,15%	Antimicrobiano
Propilparabeno, NF	0,03%	Antimicrobiano
Hidroxietilcelulosa, NF	1,25%	Agente gelificante
Edetato disódico, USP	0,05%	Agente quelante
Agua purificada, USP	QS 100%	Solvente/vehículo

Ejemplo 10

Solución en gel con una concentración de metronidazol del 1,5% con HPCD y niacinamida

Se preparó una solución acuosa en gel al 1,5% estable con los siguientes componentes:

Metronidazol, USP	1,5%	Componente activo
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	5,0%	Agente solubilizante
Niacinamida	6,0%	Agente solubilizante
Metilparabeno, NF	0,15%	Antimicrobiano
Propilparabeno, NF	0,03%	Antimicrobiano
Hidroxietilcelulosa, NF	1,25%	Agente gelificante
Edetato disódico, USP	0,05%	Agente quelante
Agua purificada, USP	QS 100%	Solvente/vehículo

20 **Ejemplo 11**

Solución en gel con una concentración de metronidazol del 1,5% con HPCD

Se preparó una solución acuosa en gel al 1,5% estable con los siguientes componentes:

ES 2 365 322 T3

Metronidazol, USP	1,5%	Componente activo
Hidroxiopropil- β -ciclodextrina	15,0%	Agente solubilizante
Metilparabeno, NF	0,15%	Antimicrobiano
Propilparabeno, NF	0,03%	Antimicrobiano
Hidroxietilcelulosa, NF	1,25%	Agente gelificante
Edetato disódico, USP	0,05%	Agente quelante
Agua purificada, USP	QS 100%	Solvente/vehículo

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa que contiene hidroxipropil- β -ciclodextrina, niacinamida y metronidazol.
2. La solución acuosa de la reivindicación 1 en la que la concentración de metronidazol en solución es superior al 0,75% en peso.
- 5 3. La solución acuosa de la reivindicación 2 en la que la concentración de metronidazol en solución es del 1 % en peso, o mayor.
4. La solución acuosa de la reivindicación 2 o 3 en la que la concentración de cada hidroxipropil- β -ciclodextrina y de la niacinamida presentes en la solución es inferior a la cantidad suficiente que, en ausencia de otros componentes, permite obtener la concentración de metronidazol de la solución.
- 10 5. La solución acuosa de cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 4 en la que la concentración de hidroxipropil- β -ciclodextrina es igual o superior a la concentración de niacinamida.
6. La solución acuosa de la reivindicación 5 en la que la concentración de hidroxipropil- β -ciclodextrina es igual o más de 1,5 veces superior a la concentración de niacinamida.
- 15 7. La solución acuosa de la reivindicación 2 en la que la concentración de metronidazol es del 1,5% en peso, la concentración de la hidroxipropil- β -ciclodextrina del 5% en peso y la concentración de la niacinamida del 6% en peso.
8. La solución acuosa de la reivindicación anterior, que básicamente no contiene agentes potenciadores de la solubilidad del metronidazol distintos a la hidroxipropil- β -ciclodextrina y la niacinamida.
9. La solución acuosa de la reivindicación anterior que no contiene disolventes orgánicos a niveles considerables.
10. La solución acuosa de la reivindicación anterior que incluye también un agente gelificante.
- 20 11. Un método para preparar una solución acuosa de metronidazol en el que se mezcla hidroxipropil- β -ciclodextrina, niacinamida y metronidazol en agua.
12. El método descrito en la reivindicación 11 en el que se añade metronidazol al agua una vez disuelta la hidroxipropil- β -ciclodextrina y la niacinamida.
- 25 13. El método descrito en la reivindicación 11 o 12 en el que, una vez mezclada la hidroxipropil- β -ciclodextrina, la niacinamida y el metronidazol en agua, se añade también un agente gelificante.
14. El método descrito en cualquiera de las reivindicaciones de la 11 a la 13 en el que la cantidad de metronidazol que se añade al agua es suficiente para aportar una concentración de metronidazol superior al 0,75% en peso.
15. El método descrito en la reivindicación 14 en el que la cantidad de metronidazol que se añade al agua es suficiente para aportar una concentración de metronidazol superior al 1,0% en peso, o mayor.
- 30 16. El método descrito en las reivindicaciones 14 o 15 en el que la cantidad de niacinamida que se añade al agua es inferior a la cantidad que, en ausencia de la hidroxipropil- β -ciclodextrina, es suficiente para obtener la concentración de metronidazol que se obtiene al mezclar el metronidazol en una solución acuosa que contiene hidroxipropil- β -ciclodextrina y niacinamida.
17. Una solución acuosa preparada mediante los métodos descritos en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16.
- 35 18. Una solución acuosa de metronidazol con una concentración superior al 0,75%, hidroxipropil- β -ciclodextrina y niacinamida para ser empleada en el tratamiento de trastornos dermatológicos o de las mucosas en los que la solución acuosa se aplica tópicamente sobre la zona afectada por dicho trastorno.
19. La solución acuosa de la reivindicación 18 en la que la concentración de metronidazol en solución es de aproximadamente del 1% en peso, o mayor.
- 40 20. La solución acuosa de la reivindicación 19 con un régimen de aplicación diario.
21. La solución acuosa de cualquiera de las reivindicaciones de la 18 a la 20 en la que el trastorno dermatológico es el acné rosácea.

22. Un kit adecuado para el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos o de las mucosas que está formado por un envase y una solución acuosa de metronidazol que también contiene hidroxipropil- β -ciclodextrina y niacinamida.
23. El kit de la reivindicación 22 en el que la concentración de metronidazol en solución es superior al 0,75% en peso.
- 5 24. La solución acuosa de la reivindicación 23 en la que la concentración de metronidazol en solución es del 1 % en peso, o mayor.
25. El kit de la reivindicación 24 en la que la concentración de metronidazol es del 1,5% en peso, la concentración de la hidroxipropil- β -ciclodextrina del 5% en peso y la concentración de la niacinamida del 6% en peso.
26. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 24 o 25 que también incluye instrucciones escritas para aplicar la solución sobre las zonas afectadas una vez al día.
- 10 27. Una solución acuosa de metronidazol con una concentración superior al 0,75% e hidroxipropil- β -ciclodextrina para ser empleada en el tratamiento de trastornos dermatológicos o de las mucosas en los que la solución acuosa se aplica tópicamente sobre la zona afectada por dicho trastorno.
28. La solución acuosa de la reivindicación 27 en la que la concentración de metronidazol en solución es del 1,0% en peso, o mayor.
- 15 29. La solución acuosa de la reivindicación 27 o 28 que también incluye niacinamida.
30. La solución acuosa de la reivindicación 29 en la que las concentraciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina y niacinamida son del 1%.
31. La solución acuosa de la reivindicación 29 en la que la concentración de metronidazol es del 1,5% en peso, la concentración de la hidroxipropil- β -ciclodextrina del 5% en peso y la concentración de la niacinamida del 6% en peso.
- 20 32. Un kit indicado para el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos o de las mucosas, formado por un envase y una solución acuosa de metronidazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina, en la que la concentración de metronidazol es superior al 0,75% en peso y que también incluye instrucciones escritas sobre cómo aplicar la solución en las zonas afectadas una vez al día.
33. El kit de la reivindicación 32 en el que la concentración de metronidazol es del 1,0% en peso.
- 25 34. El kit de la reivindicación 32 o 33 cuya solución también incluye niacinamida.
35. El kit de la reivindicación 34 en la que las concentraciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina y niacinamida en la solución son del 1%.
36. El kit de la reivindicación 35 en la que la concentración de la hidroxipropil- β -ciclodextrina en la solución es del 5% en peso, la concentración de la niacinamida del 6% en peso y la concentración de metronidazol del 1,5% en peso.

30

Fig.1 Solubilidad del metronidazol a diferentes concentraciones de HPCD



