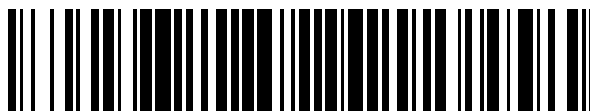


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 236**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10160846 .1**

96 Fecha de presentación: **16.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2204174**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **Procedimiento de solubilización de metronidazol con la ayuda de niacinamida y de dos glicoles, disolución así obtenida**

30 Prioridad:
17.06.2005 FR 0506182

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

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

72 Inventor/es:
**Mallard, Claire y
Brzokewicz, Alain**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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).

ES 2 388 236 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de solubilización del metronidazol con la ayuda de niacinamida y de dos glicoles, disolución así obtenida.

5 La presente invención se refiere al campo de la formulación de principio activo con vistas a aplicaciones farmacéuticas, en particular para la vía tópica.

La presente invención se refiere en particular a un nuevo procedimiento de solubilización del metronidazol en el seno de una composición, que asocia una fase acuosa al menos metronidazol, niacinamida, propilenglicol y un polietilenglicol en ausencia de tensioactivo. Esta asociación permite solubilizar el metronidazol en dicha composición.

10 La invención se refiere igualmente a las disoluciones procedentes del procedimiento de solubilización según la invención, a su método de preparación, a las composiciones resultantes que contienen el metronidazol así solubilizado y a su utilización en medicina humana o veterinaria.

15 El metronidazol, o 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, es conocido desde hace mucho tiempo como un producto activo en el tratamiento de diversas afecciones, y en particular en el tratamiento de enfermedades que se deben a diversos protozoos. En aplicación tópica, el metronidazol se utiliza también en el tratamiento de afecciones dermatológicas diversas, entre ellas el acné rosácea (*acne rosacea*), las úlceras bacterianas, y la dermatitis perioral, como se describe en la patente US 4 837 378. El metronidazol muestra también una actividad anti-inflamatoria cuando se utiliza tópicamente en el tratamiento de trastornos dermatológicos, como se describe en la patente US 5 849 776. El metronidazol puede también ser utilizado en el tratamiento de la *vaginosis* bacteriana, como agente terapéutico intravaginal, como se describe en la patente US 5 536 743.

20 Las composiciones que contienen el metronidazol para el tratamiento de trastornos dermatológicos están disponibles en forma de crema, de gel o de loción. El NORITATETM (Dermik Laboratories, Inc.) contiene un 1% de metronidazol disperso en una crema blanca. Galderma Laboratories, Inc. propone el MetroGel®, que contiene un 0,75% en masa con respecto a la masa total de la composición (m/m) de metronidazol solubilizado en un gel transparente, el MetroCream® que contiene un 0,75% (m/m) de metronidazol solubilizado en una crema emoliente, y Métrolotion® que contiene un 0,75% (m/m) de metronidazol solubilizado en una loción.

En el ámbito de las aplicaciones tópicas, los productos que contienen el principio activo en forma solubilizada presentan frecuentemente una mejor biodisponibilidad que los productos en los que el principio activo está disperso.

30 Debido a la baja solubilidad intrínseca del metronidazol en fase acuosa, que es del orden del 0,9% (m/m), las composiciones acuosas gelificadas actualmente disponibles en el mercado se limitan a una concentración del 0,75% (m/m) en metronidazol solubilizado en la formulación. Las formulaciones del metronidazol en forma de cremas presentan la ventaja, con respecto a las formulaciones gelificadas actualmente disponibles, de contener un 1% (m/m) de metronidazol.

35 De manera general, la solubilidad de los principios activos en fase acuosa puede ser aumentada utilizando unos tensioactivos diversos, no iónicos, iónicos, unos derivados lipídicos, como las lecitinas, que permiten la formación de micelas lipídicas o las ciclodextrinas, como se describe frecuentemente en la bibliografía.

40 Las ciclodextrinas permiten aumentar la solubilidad en agua de diversos compuestos. Las ciclodextrinas se presentan en forma de jaula. La parte externa hidrófila de esta jaula les confiere una cierta solubilidad en los medios acuosos. Su parte interna, más hidrófoba, permite la solubilización de moléculas anfífilas o lipófilas, mediante la formación de complejos de inclusión. La solubilidad en agua de numerosas moléculas puede ser por lo tanto sensiblemente aumentada por la utilización de estas ciclodextrinas. Sin embargo, las ciclodextrinas presentan unos inconvenientes en cuanto a costes, solubilidad limitada, incompatibilidad con ciertos vehículos o excipientes, o toxicidad local o sistémica potencial. Por otro lado, la formación de los complejos de inclusión, etapa de acomplejación, puede ser bastante larga, frecuentemente de varias horas, y tener unas incidencias sobre los costes y procedimientos de fabricación de las formulaciones.

45 Se han descrito unos agentes que aumentan la solubilidad distintos de las ciclodextrinas. Yie W. Chien, Journal of Parenteral Science and Technology, 38 (1): 32-36 (enero 1984), muestra que la solubilidad del metronidazol en disolución acuosa puede ser aumentada con la ayuda de vitaminas hidrosolubles, como la niacinamida, el hidrocloreto de piridoxina y el ácido ascórbico. Chien describe después que la solubilidad del metronidazol en el agua aumenta de manera lineal en relación con la concentración de estas vitaminas hidrosolubles en disolución. En particular, Chien muestra que es necesario tener al menos 9 moles de niacinamida en disolución para solubilizar un mol de metronidazol. En particular, Chien ha mostrado que una combinación de niacinamida con metronidazol según una proporción molar de 9 a 1 permite aumentar la solubilidad en fase acuosa del metronidazol. Así, para obtener una formulación que contenga un 1% (m/m) en metronidazol solubilizado en la fase acuosa, es necesario introducir un gran cantidad en niacinamida, del orden del 6,4% (m/m).

Y. Chang, G. Dow *et al.*, han protegido, en la patente US 6,468,989, en base a los trabajos de Chien *et al.*, la utilización de ciclodextrinas en combinación con la niacinamida con el fin de formular unos geles de metronidazol al 1% (m/m) con un contenido en niacinamida menor que el de la técnica anterior, a saber de 1,25% (m/m) sólo. Han demostrado un efecto sinérgico de la asociación niacinamida/ciclodextrinas sobre la solubilidad del metronidazol.

- 5 De manera sorprendente, la solicitante ha conseguido solubilizar, en la presente invención, el metronidazol en ausencia de los disolventes clásicamente utilizados en la bibliografía. Más precisamente, la solicitante ha solubilizado el metronidazol en ausencia de ciclodextrina o de tensioactivo, y en presencia de un bajo contenido en niacinamida.

- 10 El objetivo de la presente invención es proponer un nuevo procedimiento que permita solubilizar el metronidazol en fase acuosa. La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento de solubilización del metronidazol en el seno de una composición exenta de ciclodextrina o de tensioactivo y que comprende un bajo contenido en niacinamida.

La presente invención tiene igualmente por objeto una disolución acuosa que comprende el metronidazol, la niacinamida, al menos dos co-disolventes glicólicos, tales como el propilenglicol y un polietilenglicol, y agua.

- 15 Según un tercer aspecto, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende la disolución según la invención.

- 20 Según un cuarto aspecto de la invención, ésta tiene por objeto la utilización de una disolución o de una composición farmacéutica según la invención tales como se definieron anteriormente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección dermatológica, en particular el acné rosácea, el acné vulgar o la dermatitis seborreica, y preferiblemente del acné rosácea.

El procedimiento según la invención permite una solubilización del metronidazol en fase acuosa a una concentración mayor o igual que la concentración del 0,75% en masa con respecto a la masa total de la disolución (m/m) que habitualmente se encuentra en las formulaciones comercializadas, y más particularmente a una concentración mayor o igual al 1% (m/m).

- 25 El procedimiento de solubilización del metronidazol según la invención comprende, por lo tanto, una etapa que consiste en mezclar en fase acuosa el metronidazol con niacinamida, en particular en baja cantidad, y unos compuestos disolventes glicólicos, preferiblemente al menos dos, en ausencia de ciclodextrina y/o de tensioactivo.

Por fase acuosa, se entiende una fase compuesta mayoritariamente de agua.

- 30 Por solubilización del metronidazol, se entiende una dispersión en el estado molecular en un líquido, no siendo visible a simple vista ninguna cristalización del metronidazol, ni siquiera con el microscopio óptico en polarización cruzada.

- 35 Según la invención, por metronidazol, se entiende el metronidazol como tal, pero también en forma de una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también en forma de un éster. Como sal, se puede citar en particular el hidrocloreto de metronidazol. Por ésteres, se entiende en particular el acetato, el benzoato, el miristato o también el monosuccinato de metronidazol.

Según la presente invención, la niacinamida es utilizable como tal, o bien en forma de sales con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la relación molar niacinamida/motronidazol utilizada en el procedimiento según la invención es estrictamente menor que 9, y preferiblemente menor o igual que 5,5.

- 40 Según la presente invención y de manera sorprendente, la solicitante ha demostrado efectivamente que la asociación de 2 codisolventes glicólicos en presencia de niacinamida permite aumentar la solubilidad del metronidazol en fase acuosa.

Entre los disolventes glicólicos utilizables según la presente invención, se puede citar en particular el propilenglicol, el butilenglicol, el etoxidiglicol, el butoxidiblicol y los polietilenglicoles (PEG).

- 45 Más particularmente, los codisolventes glicólicos son el propilenglicol y al menos un polietilenglicol (PEG). Los PEG preferidos son los PEG líquidos, tales como los PEG 200; 300; 400 y 600.

Ventajosamente, se utiliza una asociación de 2 codisolventes glicólicos, que consiste en una asociación de propilenglicol con un polietilenglicol (PEG). Los 2 codisolventes preferidos a utilizar en asociación según la presente invención son el propilenglicol y el PEG-400.

- 50 En efecto, como muestran los resultados presentados en los ejemplos 1 y 2, en la combinación según la invención, el propilenglicol, el PEG-400 y la niacinamida actúan en sinergia para aumentar la solubilidad acuosa y la estabilidad

física de las disoluciones de metronidazol. Además, la combinación propilenglicol/PEG-400 permite disminuir considerablemente la proporción molar niacinamida/metronidazol.

De manera preferida según la presente invención, este aumento de solubilidad del metronidazol en fase acuosa se obtiene mediante la asociación de 2 codisolventes, preferiblemente propilenglicol/PEG-400, según una proporción másica de 1:1 en presencia de niacinamida. Según un modo preferido de realización, la proporción molar niacinamida/metronidazol puede disminuir hasta 4. Según un modo también preferido de realización, la combinación según la invención permite solubilizar el metronidazol al menos hasta una concentración del 1,56% (m/m) teniendo al mismo tiempo una proporción molar niacinamida/metronidazol estrictamente menor que 9.

De manera ventajosa, el procedimiento de solubilización del metronidazol según la invención comprende, en particular, las etapas siguientes:

a) preparación de una disolución de niacinamida, en particular al 10% (m/m), en agua, hasta la disolución total de la niacinamida. Se utiliza una cantidad de esta disolución, cantidad que depende, como se ha visto anteriormente, de la cantidad de metronidazol a disolver y de la relación molar niacinamida/metronidazol previamente definida,

b) introducción en la disolución obtenida en a) de unos codisolventes glicólicos, preferiblemente en número de dos,

c) después de la homogeneización de la disolución obtenida en b), adición de una cantidad definida de metronidazol. Esta cantidad va en función de la relación molar niacinamida/metronidazol previamente definida,

d) después de la disolución total del metronidazol, filtración de la disolución obtenida.

El metronidazol se dosifica entonces con el fin de verificar el porcentaje solubilizado.

Preferiblemente, los dos codisolventes utilizados para la solubilización según la invención son el propilenglicol y el PEG-400.

De manera preferida y de ningún modo limitativa, la mezcla se realiza por agitación magnética, la filtración sobre un filtro de 1 µm y la dosificación del metronidazol por medición de la densidad óptica por espectrofotometría UV a una longitud de onda de 327 nm.

Sin ciclodextrina, la técnica de solubilización según la invención es más ventajosa debido a que no necesita la etapa de acomplejación.

Sin tensioactivo necesario para la solubilización, la composición que contiene el metronidazol así solubilizado presenta ventajosamente un riesgo reducido de irritaciones o alergias cutáneas.

La invención se refiere igualmente a la disolución acuosa de metronidazol susceptible de ser obtenida según el procedimiento definido anteriormente.

La disolución acuosa según la invención se caracteriza porque comprende:

- metronidazol,

- niacinamida,

- al menos 2 codisolventes glicólicos, preferiblemente 2, que son preferiblemente el propilenglicol y un polietilenglicol,

- agua.

Tal disolución, que comprende el metronidazol en forma solubilizada, no contiene, en particular, ciclodextrina.

En la disolución según la invención, el metronidazol está presente en una concentración mayor o igual al 0,75% (m/m), preferiblemente mayor o igual al 1% (m/m).

La niacinamida en la disolución según la invención está presente a una concentración tal que la relación molar niacinamida/metronidazol es estrictamente menor que 9, preferiblemente menor o igual que 5,5.

Según la invención, se utilizan preferiblemente dos codisolventes glicólicos. El conjunto de los dos codisolventes glicólicos, preferiblemente el propilenglicol y un polietilenglicol, totaliza una concentración comprendida entre el 2 y el 50% (m/m), preferiblemente entre el 5 y el 20%, y más preferiblemente igual al 10% (m/m), entendiéndose que están presentes en una relación másica de 1:1. De manera preferida según la invención, el propilenglicol y el polietilenglicol están presentes en una relación másica de 1:1, a una concentración del 5% (m/m) cada uno.

Preferiblemente, la disolución según la invención comprende todas las características siguientes:

- metronidazol en proporción mayor o igual al 1%,

- niacinamida en proporción tal que la relación molar niacinamida/metronidazol es estrictamente menor que 9, y preferiblemente menor o igual que 5,5,

- propilenglicol y un polietilenglicol en una relación másica de 1:1, siendo el polietilenglicol preferiblemente el PEG-400.

5 La presente invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que comprende la disolución según la invención. Tal composición comprende el metronidazol en cantidad mayor o igual al 0,75% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente mayor o igual al 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 Según la presente invención, se entiende por composición una composición farmacéutica más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las mucosas, y que puede presentarse en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, de cremas, de leches, de pomadas, de polvos, de tampones empapados, de syndets, de disoluciones, de lociones, de geles, de sprays, de espumas, de suspensiones, de barras, de champúes, o de bases limpiadoras. Puede igualmente presentarse en forma de suspensiones de microesferas o de nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas, o de parches poliméricos o gelificados que
15 permiten una liberación controlada.

La invención se refiere asimismo a la disolución y/o a la composición que comprende el metronidazol así solubilizado, a modo de medicamento.

20 Más particularmente, la invención se refiere a la utilización de la disolución y/o de la composición que comprende el metronidazol así solubilizado, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección dermatológica, en particular el acné rosácea, el acné vulgar o la dermatitis seborreica. De manera preferida, la afección dermatológica es el acné rosácea.

A continuación, se presentan, de manera no exhaustiva, unos ejemplos de disolución según la invención el procedimiento de obtención de disoluciones de metronidazol, unos resultados de estabilidad así como unos ejemplos de composición que contiene la disolución según la invención.

25 **Ejemplo 1: Preparaciones de las disoluciones**

En este ejemplo, todos los ensayos de solubilidad del metronidazol se realizan a partir de una disolución de niacinamida al 10% (m/m).

Caso de las disoluciones al 1% (m/m) en metronidazol sin codisolvente: (disoluciones 1 a 3)

El contenido en metronidazol se fija al 1% (m/m).

30 En función de la relación molar fijada de niacinamida/metronidazol, se pesa una cantidad de disolución al 10% de niacinamida y se añade a la cantidad de metronidazol pesada previamente, y después se completa el conjunto al 100% mediante adición de agua destilada.

Después de 12 horas de agitación magnética, la disolución obtenida se filtra sobre 1µm y se dosifica mediante UV a una longitud de onda de 327 nm.

35 Caso de las disoluciones al 1% (m/m) de metronidazol con codisolvente: (disoluciones 4 a 6)

El contenido en metronidazol se fija al 1% (m/m) así como la relación molar de niacinamida/metronidazol a 4.

A la cantidad de disolución de niacinamida al 10% (m/m) correspondiente a la proporción molar previamente definida, se añade, según el caso, propilenglicol o PEG-400 solos o en asociación. El metronidazol se pesa después y se añade a la disolución obtenida. Se añade después una cantidad de agua para completar el 100%.

40 Después de 12 horas de agitación magnética, la disolución obtenida se filtra sobre 1µm y se dosifica mediante UV a una longitud de onda de 327 nm.

Caso de las disoluciones saturadas de metronidazol: (disoluciones 7 y 8)

El contenido en metronidazol se fija al 2% (m/m).

45 A la cantidad de principio activo previamente pesado se añaden el propilenglicol y el PEG-400 según una proporción másica de 1:1. Según el caso, se añade la niacinamida en disolución al 10% a fin de respetar la proporción molar de niacinamida/metronidazol de 4. Después, se añade una cantidad de agua necesaria para completar el 100%.

Después de 12 horas de agitación magnética, la disolución obtenida se filtra sobre 1 µm y se dosifica mediante UV con la longitud de onda de 327 nm.

Se han preparado, por lo tanto, las disoluciones siguientes:

TABLA I

Disoluciones	Composición	Contenido (% m/m)	Relación molar niacinamida/metronidazol	Concentración medida (% m/m)
N°1	Metronidazol Niacinamida 10% Agua destilada	1,0 71,3 27,7	10	1,016
N°2	Metronidazol Niacinamida 10% Agua destilada	1,0 57,0 42,0	8	0,989
N°3	Metronidazol Niacinamida 10% Agua destilada	1,0 28,5 70,5	4	1,023
N°4	Metronidazol Niacinamida 10% PEG 400 Agua destilada	1,0 28,5 5,0 65,5	4	1,172
N°5	Metronidazol Niacinamida 10% Propilenglicol Agua destilada	1,0 28,5 5,0 65,5	4	1,185
N°6	Metronidazol Niacinamida 10% Propilenglicol PEG 400 Agua destilada	1,0 28,5 5,0 5,0 60,5	4	1,03
N°7	Metronidazol Propilenglicol PEG 400 Agua destilada	2,0 5,0 5,0 88,0	NA	0,998
N°8	Metronidazol Niacinamida 10% Propilenglicol PEG 400 Agua destilada	2,0 57,0 5,0 5,0 31,0	4	1,565

--: sin datos

Ejemplo 2: Estudio de la estabilidad

- 5 Se hizo un seguimiento de las disoluciones preparadas según el ejemplo 1 en cuanto a estabilidad durante un periodo de 8 semanas a temperatura ambiente y a +4°C. Siendo esta última condición más drástica, permite poner en evidencia más rápidamente los fenómenos de recristalización potenciales del metronidazol.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

TABLA II

Disoluciones	Estabilidad a +4°C (observación visual)	Estabilidad a temperatura ambiente (observación visual)
N°1	límpida	Límpida
N°2	Precipitación a los 13 días	Límpida
N°3	Precipitación a los 5 días	Límpida
N°4	Precipitación a los 8 días	Precipitación a los 18 días
N°5	Precipitación a los 8 días	Precipitación a los 18 días
N°6	Límpida	Límpida
N°7	Precipitación a los 8 días	Precipitación a los 8 días
N°8	Límpida	Límpida

10

Conclusiones:

La comparación de las disoluciones 1 y 2 ha permitido confirmar los resultados de Chien *et al.*, que muestran que es necesario introducir la niacinamida en las disoluciones acuosas de metronidazol para aumentar su solubilidad y su estabilidad física en fase acuosa. La relación molar de niacinamida/metronidazol debe ser mayor que 8 con el fin de

obtener una disolución al 1% (m/m) en metronidazol estable físicamente durante 8 semanas a temperatura ambiente y a +4°C.

- 5 La comparación de las disoluciones 3; 4; 5 y 6 muestra que es necesario introducir el propilenglicol y el PEG-400 en combinación según una proporción másica preferente de 1:1, con el fin de obtener una disolución estable durante 8 semanas a +4°C y a temperatura ambiente. Gracias a esta asociación, la relación molar de niacinamida/metronidazol pudo ser disminuida hasta 4.

La comparación de las disoluciones 7 y 8 muestra la necesidad de introducir la niacinamida en la mezcla ternaria agua/propilenglicol/PEG-400 con el fin de obtener una disolución estable durante un periodo de 8 semanas a +4°C y a temperatura ambiente.

- 10 La presencia de la niacinamida en una disolución saturada de metronidazol permite aumentar la solubilidad del principio activo al menos hasta el 1,5% (m/m) sin recristalización (disolución 8).

Como complemento de los trabajos de Chien *et al.*, este estudio muestra también que la proporción molar niacinamida/metronidazol inicialmente de 9 puede disminuir en un factor 2 en presencia de propilenglicol y de PEG-400 asociados preferiblemente según una proporción másica 1:1.

- 15 Los resultados de este estudio permiten, por lo tanto, considerar la formulación de metronidazol solubilizado al 1% (m/m) con un contenido en niacinamida muy inferior al 6,4% (m/m) sin la utilización de ciclodextrinas ni de tensioactivos suplementarios en la composición.

Ejemplo 3: Ejemplo de composición que contiene el metronidazol al 1% (m/m)

- 20 Las composiciones descritas en los ejemplos 3a), 3c) y 4b) descritos a continuación no pertenecen a la invención, pero representan unos elementos del estado de la técnica que son útiles para la comprensión de la invención.

a) Loción al 1% (m/m):

Ingredientes	Fórmula (% m/m)
Metronidazol	1,00
Niacinamida	2,85
Propilenglicol	5,00
Macrogol 400 (PEG 400)	5,00
Alcohol benzílico	1,30
Glicerina	5,00
Alcohol estearílico	2,00
Aceite mineral	6,00
Carbomer 981 NF	0,15
Arlacel 165 FL	3,00
Sorbato de potasio	0,20
Ciclometicona	4,00
Steareth 21	3,00
Hidróxido de sodio al 10%	Csp pH 5,0 ± 0,5
Agua purificada	Csp 100,00

La loción se prepara según el método de realización siguiente:

Fase acuosa:

- 25 1) En un vaso de precipitados, pesar el agua e introducir bajo agitación en el desfloculador (300 rpm) la niacinamida, el Macrogol 400, el propilenglicol y el metronidazol.
- 2) Después de la disolución total del metronidazol, añadir la glicerina, el Carbomer 981 y el Steareth 21
- 3) Calentar la fase acuosa a 70°C

Fase grasa

- 30 1) En un vaso de precipitados, pesar el alcohol estearílico, el aceite mineral y el Arlacel 165FL
- 2) Calentar a 70°C y agitar en el desfloculador (300 rpm)

Emulsificación:

- 1) Introducir suavemente la fase grasa en la fase acuosa bajo agitación fuerte (900 rpm) con la ayuda de un rotor estator manteniendo la temperatura a 70°C

- 2) Después de la introducción, dejar bajo agitación durante 10 minutos
- 3) Dejar enfriar a temperatura ambiente bajo agitación más suave (300 rpm) e introducir la ciclometicona, el alcohol bencílico y el sorbato de potasio
- 4) Ajustar el pH con una disolución de hidróxido de sodio al 10% (m/m) si es necesario
- 5) Completar con agua y homogeneizar si hay evaporación del agua durante la emulsificación
- b) Gel al 1% (m/m)

Ingredientes	Fórmula (% m/m)
Metronidazole	1,00
Niacinamida	2,85
Propilenglicol	5,00
Macrogol 400 (PEG 400)	5,00
Edetato disódico (EDTA)	0,10
Carbomer 980NF	0,50
Parahidroxibenzoato de metilo	0,15
Parahidroxibenzoato de propilo	0,05
Hidróxido de sodio al 10%	Csp pH 5,0 ±0,5
Agua purificada	Csp 100,00

El gel se prepara según el método de realización siguiente:

- 10 1) En un vaso de precipitados, pesar el agua e introducir bajo agitación en el desfloculador (300 rpm) la niacinamida, el Macrogol 400, el propilenglicol y el metronidazol.
- 2) Después de la disolución total del metronidazol, añadir el Carbomer 980NF y el EDTA, calentar a 60°C y homogeneizar en el desfloculador (600 rpm)
- 3) Dejar enfriar a temperatura ambiente y añadir los parabenos, homogeneizar hasta la disolución total (600 rpm)
- 4) Ajustar el pH con la ayuda de una disolución de hidróxido de sodio al 10% (m/m) si es necesario
- 15 5) Completar con agua y homogeneizar si hay evaporación
- c) Crema al 1% (m/m)

Ingredientes	Fórmula (% m/m)
Metronidazol	1,00
Niacinamida	2,85
Propilenglicol	5,00
Macrogol 400 (PEG 400)	5,00
Alcohol bencílico	2,20
Isopropil miristato	2,00
Glicerina	4,00
Polawax NF	12,50
Ácido láctico al 90%	Csp pH 5,0 ± 0,5
Agua purificada	Csp 100,00

La crema se prepara según el método de realización siguiente:

Fase acuosa:

- 20 1) En un vaso de precipitados, pesar el agua e introducir bajo agitación en el desfloculador (300 rpm) la niacinamida, el Macrogol 400, el propilenglicol y el metronidazol.
- 2) Después de la disolución total del metronidazol, añadir la glicerina,
- 3) Calentar la fase acuosa a 70°C

Fase grasa

- 25 1) En un vaso de precipitados, pesar el miristato de isopropilo y el Polawax NF
- 2) Calentar a 70°C y agitar en el desfloculador (300 rpm)

Emulsificación:

1) Introducir suavemente la fase grasa en la fase acuosa bajo fuerte agitación (900 rpm) con la ayuda de un rotor estator manteniendo la temperatura a 70°C

2) Después de la introducción, dejar bajo agitación durante 10 minutos

5 3) Dejar enfriar a temperatura ambiente bajo agitación más suave (300 rpm) e introducir el alcohol bencílico

4) Ajustar el pH con una disolución de ácido láctico al 90% si es necesario

5) Completar con agua y homogeneizar si hay evaporación del agua durante la emulsificación

d) Spray al 1% (m/m)

Ingredientes	Fórmula (% m/m)
Metronidazol	1,00
Niacinamida	2,85
Propilenglicol	5,00
Macrogol 400 (PEG 400)	5,00
Goma xantana	1,00
Alcohol bencílico	2,00
Etanol	30,00
Agua purificada	Csp 100,00

10 El spray se prepara según el método de realización siguiente:

1) En un vaso de precipitados, pesar el agua e introducir bajo agitación en el desfloculador (300 rpm) la niacinamida, el Macrogol 400, el propilenglicol y el metronidazol.

2) Después de la disolución total del metronidazol, añadir la goma xantana, calentar a 60°C y dejar homogeneizar (600 rpm)

15 3) Después de la disolución total de la goma xantana, dejar enfriar a temperatura ambiente y añadir el etanol y el alcohol bencílico

4) Homogeneizar hasta la obtención de una disolución límpida (300 rpm)

Ejemplo 4: Ejemplos de composiciones que contienen el metronidazol a concentraciones mayores que el 1% (m/m):

20 a) Gel al 1,5% (m/m):

Ingredientes	Fórmula (% m/m)
Metronidazol	1,50
Niacinamida	5,70
Propilenglicol	5,00
Macrogol 400 (PEG 400)	5,00
Edetato disódico (EDTA)	0,10
Carbomer 940	0,60
Parahidroxibenzoato de metilo	0,15
parahidroxibenzoato de propilo	0,05
Hidróxido de sodio al 10%	Csp pH 5,0 ± 0,5
Agua purificada	Csp 100,00

El gel al 1,5% (m/m) se prepara según el mismo protocolo que el gel al 1% (m/m).

b) Espuma al 1,5% (m/m):

Ingredientes	Fórmula (% m/m)
Metronidazol	1,50
Niacinamida	5,70
Propilenglicol	5,00
Macrogol 400 (PEG 400)	5,00
Metilcelulosa	0,30
Goma xantana	0,30

PEG-40 estearato	3,00
Polisorbato 80	1,00
Monoestearato de glicerilo	0,50
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
Fenoxietanol	1,00
Aceite mineral	6,00
Ácido esteárico	1,00
Migliol	6,00
Agua purificada	55,7
Gas propulsor	Csp 100,00

La espuma se prepara según el método de realización siguiente:

Fase acuosa:

- 5 1) En un vaso de precipitados, pesar el agua e introducir bajo agitación en el desfloculador (300 rpm) la niacinamida, el Macrogol 400, el propilenglicol y el metronidazol.
- 2) Después de la disolución total del metronidazol, calentar la fase acuosa a 70°C y añadir la goma xantana y la metilcelulosa, el PEG-40 estearato, el polisorbato 80 y el monoestearato de glicerilo
- 3) Manteniendo la temperatura y la agitación, añadir el metilparabeno

Fase grasa

- 10 1) En un vaso de precipitados, pesar el ácido esteárico y el aceite mineral
- 2) Dejar fundir al baño maría a 70°C y homogeneizar manteniendo la agitación

Emulsificación:

- 1) Introducir suavemente la fase grasa en la fase acuosa bajo fuerte agitación (900 rpm) con la ayuda de un rotor estator manteniendo la temperatura a 70°C
- 15 2) Dejar enfriar a temperatura ambiente bajo agitación más suave (300 rpm) hasta una temperatura menor que 50°C
- 3) Añadir el fenoxietanol y dejar enfriar a temperatura ambiente bajo agitación suave
- 4) Completar con agua y homogeneizar si hay evaporación de agua durante la emulsificación

Envase:

La emulsión de aceite en agua así obtenida se introduce en un envase aerosol.

- 20 Después de la obturación del recipiente, se introduce el gas propulsor.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de solubilización del metronidazol, caracterizado porque comprende la etapa que consiste en mezclar en fase acuosa dicho metronidazol con la niacinamida o sus sales, y al menos dos codisolventes glicólicos, en ausencia de tensioactivo.
- 5 2. Procedimiento de solubilización según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción de metronidazol, en masa con respecto a la masa total de la disolución, es mayor o igual al 0,75%.
3. Procedimiento de solubilización según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque la proporción de metronidazol, en masa con respecto a la masa total de la disolución, es mayor o igual al 1%.
- 10 4. Procedimiento de solubilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la relación molar de niacinamida/metronidazol es estrictamente menor que 9.
5. Procedimiento de solubilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la relación molar de niacinamida/metronidazol es menor o igual que 5,5.
6. Procedimiento de solubilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los codisolventes glicólicos son el propilenglicol y al menos un polietilenglicol.
- 15 7. Procedimiento de solubilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el polietilenglicol es el PEG-400.
8. Procedimiento de solubilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se utilizan dos codisolventes glicólicos.
- 20 9. Procedimiento de solubilización según la reivindicación 8, caracterizado porque los codisolventes glicólicos están presentes en una relación másica de 1:1.
10. Procedimiento de solubilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:
 - a) preparación de una disolución de niacinamida en agua, hasta la disolución total de la niacinamida,
 - b) introducción en la disolución obtenida en a) de unos codisolventes glicólicos,
 - 25 c) después de la homogeneización de la disolución obtenida en b), adición de una cantidad definida de metronidazol,
 - d) después de la disolución total del metronidazol, filtración de la disolución obtenida.
11. Disolución acuosa de metronidazol, caracterizada porque es susceptible de ser obtenida según el procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 1 a 10.
- 30 12. Disolución acuosa que comprende metronidazol y niacinamida susceptible de ser obtenida según el procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende al menos dos codisolventes glicólicos.
13. Disolución según la reivindicación 12, caracterizada porque el metronidazol se solubiliza y porque la disolución está exenta de tensioactivo.
14. Disolución según una de las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizada porque comprende:
 - 35 1) metronidazol en una proporción mayor o igual al 1%,
 - 2) niacinamida en una proporción tal que la relación molar de niacinamida/metronidazol es estrictamente menor que 9,
 - 3) propilenglicol y polietilenglicol en una relación másica de 1:1.
- 40 15. Disolución según una de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada porque la relación molar de niacinamida/metronidazol es menor o igual que 5,5.
16. Disolución según una de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizada porque comprende propilenglicol y polietilenglicol 400.
17. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la disolución según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16.

18. Utilización de una disolución según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección dermatológica.

19. Utilización según la reivindicación 18, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del acné rosácea.

5 20. Utilización de una composición según la reivindicación 17, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección dermatológica.

21. Utilización según la reivindicación 20, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del acné rosácea.