

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 502**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2006 E 06707447 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1855650**

54 Título: **Gel tópico acuoso de alta estabilidad a base de metronidazol y método de preparación**

30 Prioridad:

25.02.2005 FR 0501949
15.04.2005 US 671635 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZARIF, LEILA;
PEDRASSI, GÉRALD y
BRZOKEWICZ, ALAIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 400 502 T3

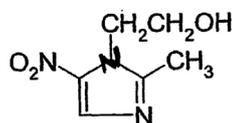
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Gel tópico acuoso de alta estabilidad a base de metronidazol y método de preparación

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo método para preparar geles acuosos a base de metronidazol que son útiles en particular como composiciones dermatológicas tópicas, especialmente durante el tratamiento de dermatosis, tal como rosácea.

Metronidazol o 1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol, es el compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

Este compuesto y su modo de preparación son conocidos y se han descrito en particular en la Patente de EE.UU. 2.944.061.

15 El metronidazol es un agente antibacteriano y antiparasitario, reconocido, útil para el tratamiento de muchas afecciones. Se sabe en particular que este compuesto es eficaz en particular en el tratamiento de trastornos cutáneos tales como la rosácea.

20 La rosácea es una afección cutánea crónica que afecta principalmente a adultos. Es un tipo de dermatosis con síntomas recurrentes, incluyendo en particular eritemas, pápulas, pústulas, rinofimas y/o telangiectasias, que se manifiesta principalmente en la región de la nariz, las mejillas y la frente.

25 Para el tratamiento de tales afecciones, se administra preferiblemente metronidazol por vía tópica. Por supuesto, la administración por vía sistémica, en particular por vía oral, conduce, en la mayoría de los casos, a efectos secundarios no deseables, tales como intolerancia gastrointestinal o vaginitis, a los que también se pueden añadir otros trastornos crónicos en el caso de una administración prolongada.

30 Se han propuesto diversas formulaciones tópicas para la administración tópica de metronidazol, que son principalmente composiciones con base oleosa, en particular cremas (emulsiones de aceite en agua) o pomadas (en particular, composiciones a base de vaselina). En estas composiciones, se disuelve metronidazol en la fase oleosa. Estas composiciones con base oleosa presentan la ventaja de ser capaces de contener grandes cantidades de metronidazol en el estado solubilizado, disponibles para aplicación tópica. Sin embargo, se encuentra, en la práctica, que son poco aptas para uso dermatológico. Por supuesto, requieren la presencia de ingredientes, en particular aceites, emulsionantes o tensioactivos, que se encuentra que presentan propiedades comedogénicas, acneigénicas, secantes y/o irritantes para la piel. Además, los pacientes tratados con composiciones de este tipo con frecuencia sienten sensaciones de ardor o urticaria.

40 Para evitar estos problemas, se han propuesto, en la patente de EE.UU. 4.837.378, composiciones en forma de geles acuosos que no requieren la presencia de agentes comedogénicos, acneigénicos, secantes y/o irritantes presentes en las composiciones con base oleosa ya mencionadas.

45 Las composiciones de la patente de EE.UU. 4.837.378 comprenden metronidazol en una fase acuosa gelificada con un agente gelificante polimérico, tal como un polímero vinílico policarboxilado. El método para preparar estas composiciones, como se describe en la patente de EE.UU. 4.837.378, consiste en mezclar el polímero gelificante con una disolución acuosa de metronidazol.

50 Las composiciones de la patente de EE.UU. 4.837.378 pueden comprender adicionalmente agentes adicionales, tales como propilenglicol, que mejoran la eficacia de la administración de metronidazol o conservantes tales como metilparabén o propilparabén. En el caso de que sea apropiado, estos aditivos se añaden a la disolución preformada de metronidazol en agua y después se mezcla la mezcla obtenida con el polímero gelificante.

55 Los geles acuosos de la patente de EE.UU. 4.837.378 presentan numerosas ventajas, además del hecho de que no comprenden ingredientes capaces de conducir a los efectos secundarios observados con las composiciones con base oleosa ya mencionadas. En particular, permiten un mejor control de la aplicación y una distribución uniforme del ingrediente activo. Además, actúan como sistemas de liberación prolongada, que suministran gradualmente el ingrediente activo de manera tópica, en una cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo prolongado.

60 Un objeto de la presente invención es proporcionar geles acuosos para la administración tópica de metronidazol con las ventajas de las composiciones de la patente de EE.UU. 4.837.378, pero teniendo adicionalmente estabilidad

mejorada con el tiempo.

Para los fines de la presente descripción, la expresión "estabilidad" de un gel de metronidazol acuoso se entiende que significa su capacidad para retener su estructura de gel durante un periodo prolongado, con metronidazol principalmente en el estado disuelto y no cristalizado. Se considera que un gel es todo lo más estable si el periodo durante el que se retiene su estructura de gel con metronidazol principalmente en el estado disuelto es largo.

Con este propósito, según un primer aspecto, el objeto de la presente invención es un método para preparar un gel acuoso estable basado en metronidazol, que comprende las etapas sucesivas que consisten en:

- (A) formar un medio M disolvente que comprende agua y propilenglicol;
- (B) disolver el metronidazol en el medio M disolvente así obtenido, yendo seguida opcionalmente esta disolución por dilución del medio obtenido por adición de agua, según lo cual se obtiene una disolución S de metronidazol y después
- (C) mezclar la disolución S obtenida con un polímero gelificante que tiene grupos carboxilo libres que son completamente o parcialmente neutralizables en forma de carboxilatos, en una cantidad suficiente para asegurar la gelificación de la composición.

Para los fines de la presente descripción, la expresión "gel acuoso a base de metronidazol" se entiende que significa una fase acuosa gelificada, preferiblemente monofásica, y que contiene metronidazol. Ventajosamente, este gel contiene metronidazol como único ingrediente activo con un efecto cosmético o farmacéutico.

Preferiblemente, el metronidazol está presente en el gel en una cantidad terapéuticamente eficaz. Este contenido en metronidazol puede variar según la aplicación prevista para el gel, pero queda ventajosamente entre 0,25% y 1,0% en masa y es típicamente del orden de 0,75 a 0,8% en masa en relación con la masa total del gel acuoso.

En el contexto de la presente invención, los autores han demostrado que, durante la preparación de dicho gel acuoso, una disolución del metronidazol en un medio que contiene inicialmente agua y propilenglicol, del tipo de medio M en la etapa (B), hace posible obtener geles acuosos de metronidazol con alta estabilidad. Inesperadamente, el trabajo de los autores ha hecho posible en particular establecer que el uso de esta etapa específica de disolución en un medio a base de propilenglicol hace posible obtener geles con estabilidad aumentada comparado con los geles obtenidos según los métodos de la patente de EE.UU. 4.837.378, donde el metronidazol se disuelve primero en agua y donde se introduce propilenglicol en el medio después.

Incluso más sorprendentemente, se encontró que este efecto de estabilización era lo más particularmente pronunciado cuando la relación en masa de propilenglicol/agua en el medio M formado en la etapa (A) está entre 2% y 15%, típicamente entre 3 y 10%. Así, el método de la invención requiere en general mucho menos propilenglicol que el método de la patente de EE.UU. 4.837.378, donde se introduce este compuesto en una cantidad de 7,9% en masa en la dispersión de metronidazol. Este uso de propilenglicol en una cantidad limitada constituye otra ventaja del método de la invención, en particular desde un punto de vista económico.

Sin desear estar limitados por una teoría particular, parece que es posible ver que el efecto estabilizante observado por los autores es debido al menos parcialmente al hecho de que una mezcla de agua y propilenglicol permite una solubilización muy buena de metronidazol, en particular cuando el agua y el propilenglicol están presentes en los intervalos ventajosos ya mencionados, mientras que se obtiene una menor solubilización cuando se introduce propilenglicol después de la disolución del metronidazol en agua, incluso cuando el propilenglicol se introduce posteriormente en grandes cantidades como en el método de la patente de EE.UU. 4.837.378. Con respecto a esto, los autores han demostrado que aunque el metronidazol presenta una solubilidad en agua del orden de 0,78%, las mezclas de agua/propilenglicol pueden producir mayores solubilidades.

Según una realización ventajosa del método de la invención, el medio M formado en la etapa (A) comprende un conservante además del agua y el propilenglicol, estando presente preferiblemente este conservante en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento bacteriano en el gel durante su almacenamiento. Ventajosamente, este conservante se elige de la familia del parabén. En particular, se encuentra que una mezcla de metilparabén y de propilparabén es ventajosa en particular con este propósito. En particular, en estas cantidades, la presencia de conservantes tales como parabenos en el medio M también hace posible, en algunos casos, mejorar la solubilización de metronidazol durante la etapa (B) y también conduce a una mejora en la estabilidad del gel obtenido.

El medio M lo más frecuentemente consiste en una mezcla de agua, propilenglicol y opcionalmente conservantes del tipo ya mencionado, excluyendo cualquier otro compuesto. Sin embargo, la presencia de otras especies químicas no se excluye en la medida en que no dificultan la solubilización eficaz de metronidazol en la etapa (B).

Así, según una realización particular, el medio de la etapa (A) puede comprender, por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (AEDT) o una de sus sales como ingrediente adicional, aunque lo más frecuentemente es

preferible que este ácido se introduzca después de la disolución de metronidazol en la etapa (B).

El AEDT, que se usa comúnmente en composiciones dermatológicas, es útil en particular para cationes de metales quelantes que pueden estar presentes como impurezas en la composición, lo que hace posible en particular evitar efectos secundarios no deseables en algunos pacientes. El AEDT también inhibe el fenómeno de oscurecimiento de la composición que se puede producir durante el almacenamiento del gel, en particular cuando el pH del gel es del orden de 3,5 a 5,4. El gel preparado según el método de la presente invención contiene ventajosamente AEDT, preferiblemente en una cantidad de 0,01 a 0,1% en masa y típicamente en una cantidad del orden de 0,05% en masa.

Sin tener en cuenta la composición exacta del medio M formado en la etapa (A), es preferible, en general, que, en la etapa (B), la disolución de metronidazol en este medio M se realice a una temperatura mayor que 40°C, siendo esta temperatura ventajosamente al menos 45°C y lo más preferiblemente al menos 50°C, en particular para obtener la disolución óptima del metronidazol. Es preferible, por otra parte, que esta temperatura permanezca menor que 70°C y preferiblemente menor que o igual a 60°C, en particular por razones económicas. Así, esta temperatura es típicamente del orden de 50 a 55°C.

Por otra parte, en la etapa (B), el metronidazol se introduce en el medio M con una relación en masa (metronidazol/medio M) que está lo más frecuentemente entre 0,5 y 2,5, por ejemplo entre 0,8 y 2,2, típicamente entre 1 y 2.

Según una realización particular, la etapa (B) consiste simplemente en disolver metronidazol en medio M preparado en la etapa (A).

Otra variante de la etapa (B) consiste en disolver, en un primer lugar, el metronidazol en medio M preparado en la etapa (A) y después en diluir la disolución de metronidazol por adición de agua. Según esta variante, el agua se introduce en general sola como medio de dilución, pero no es imposible, según una realización particular, que se introduzca el agua para dilución en la forma de una disolución acuosa que contiene compuestos solubles en agua, por ejemplo AEDT.

Sin tener en cuenta la realización de la etapa (B), esta etapa conduce a que se obtenga una disolución S de metronidazol en medio acuoso. Esta disolución S presenta, en general, una concentración de metronidazol mayor que 0,5% en masa y está típicamente entre 0,7 y 2,5% en masa, en relación con la masa total de disolución S. En esta disolución, el metronidazol está principalmente en forma solubilizada. Así, en general, en la disolución S obtenida en el final de la etapa (B), menos de 1% y lo más frecuentemente menos de 0,5% o incluso menos de 0,1%, de la masa total de metronidazol está en el estado insolubilizado.

La etapa (C) de mezclar disolución S con el polímero gelificante se puede llevar a cabo por cualquier medio conocido para los expertos en la materia. Así, el agente gelificante se puede introducir simplemente en particular en la disolución S. Alternativamente, el polímero se puede mezclar primero con agua y opcionalmente con otros compuestos solubles en agua tales como AEDT o agentes reguladores del pH tales como hidróxido de sodio, para formar un pre-gel, mezclándose este pre-gel después con disolución S.

El polímero gelificante usado en la etapa (C) puede ser cualquier polímero adecuado para gelificar una fase acuosa para formar un gel de estructura uniforme. Este es preferiblemente un polímero dispersible en agua, con alta afinidad para agua, siendo preferiblemente este polímero un polímero con grupos carboxilo libres que se neutralizan completamente o parcialmente en forma de carboxilatos con una base. Polímeros gelificantes ventajosos en particular en la etapa (C) son polímeros vinílicos con grupos carboxilato dispersibles en agua, en particular poli(ácidos acrílicos) neutralizados con una base. Son polímeros lo más ventajosos en particular con una masa molecular del orden de 1.250.000 a 4.000.000. Así, son poli(ácidos acrílicos) adecuados, por ejemplo, los poli(ácidos acrílicos) reticulados con compuestos del tipo polialquenoil poliéter, tales como carbómeros, tales como los polímeros disponibles en la compañía Goodrich bajo el nombre comercial Carbopol 934, 940 ó 941, siendo Carbopol 940 lo más preferido en particular.

La neutralización de los grupos carboxilo en los polímeros gelificantes descritos anteriormente se puede llevar a cabo por adición al gel de una base, por ejemplo amoniaco acuoso, NaOH o aminas orgánicas, tales como alquilaminas (por ejemplo, metilamina, etilamina) o alternativamente dialquilaminas, trialquilaminas, alcanolaminas o dialcanolaminas. En este contexto, se debería observar que el propio metronidazol es suficientemente básico para producir la neutralización parcial de los grupos ácidos y producir así al menos un comienzo de gelificación. El pH final del gel puede variar ampliamente según la aplicación prevista. Sin embargo, lo más frecuentemente, este pH es del orden de 3 a 6,9 y preferiblemente entre 4 y 5,5.

El polímero gelificante se introduce en la etapa (C) en una cantidad suficiente para conducir al final a que se obtenga un gel. Ventajosamente, esta cantidad es suficiente para producir una viscosidad adecuada para aplicación tópica del gel, en particular para aplicaciones dermatológicas. En particular, para obtener dicha viscosidad, se introduce ventajosamente el polímero gelificante en la etapa (C) en una cantidad de manera que su contenido final en el gel

esté entre 0,2% y 7,0% en masa, preferiblemente entre 0,5% y 1,5% en masa, en relación con la masa total del gel, siendo este contenido típicamente del orden de 0,6% en masa.

Según una realización ventajosa, las etapas (A) a (B) del método de la invención consisten en:

(A1) formar un medio M que comprende agua y propilenglicol, preferiblemente junto con conservantes y AEDT;

(B1) disolver el metronidazol en el medio M acuoso así formado, de manera que se forme una disolución S de metronidazol y después

(C1) introducir en la disolución S obtenida un polímero gelificante en una cantidad suficiente para producir la gelificación de la composición.

Según esta realización, las etapas (A1) a (C1) consisten ventajosamente en:

(a1) formar un medio M que comprende de 96% a 98% de agua, de 2% a 5% (preferiblemente entre 2,5 y 3,5%) de propilenglicol. De 0 a 2% (preferiblemente de 0,5% a 1,5%) de conservantes (típicamente una mezcla de metilparabén y propilparabén) y de 0 a 2% (preferiblemente del orden de 0,8 a 1,2% y típicamente del orden de 1%) de AEDT;

(b1) disolver metronidazol en el medio M acuoso así formado, con una relación en masa de metronidazol/medio M de entre 0,5% y 1% (ventajosamente del orden de 0,7 a 0,9%) de manera que se forme una disolución S de metronidazol y después

(c1) introducir en la disolución S obtenida un polímero gelificante que soporta grupos carboxilo libres neutralizados en la forma de carboxilatos, con una relación en masa de polímero gelificante/disolución S de entre 0,5% y 1%, típicamente entre 0,6% y 0,8%.

Según otra realización ventajosa, las etapas (A2) a (C2) del método de la invención consisten en:

(A2) formar un medio M que comprende agua y propilenglicol, preferiblemente junto con conservantes;

(B2) disolver el metronidazol en el medio M1 acuoso así formado, de manera que se forme una disolución S' de metronidazol y después añadir agua a esta disolución S', según lo cual se obtiene una disolución S de metronidazol y después

(C2) mezclar la disolución S obtenida con una fase acuosa gelificada que contiene un polímero gelificante, en una cantidad suficiente para producir la gelificación de la composición completa, preferiblemente junto con AEDT.

Según una variante ventajosa, estas etapas (A2) a (C2) consisten en:

(a2) formar un medio M que comprende 90% a 95% de agua, 5% a 10% (preferiblemente entre 7% y 8%) de propilenglicol y de 0 a 0,5% (preferiblemente de 0,2% a 0,4%) de conservantes (preferiblemente una mezcla de metilparabén y propilparabén);

(b2) disolver metronidazol en el medio M acuoso así formado, con una relación en masa de metronidazol/medio M de entre 1,5% y 2,5% (ventajosamente del orden de 1,9% a 2,2%) de manera que se forme una disolución S' de metronidazol y después añadir agua a esta disolución S' de manera que se obtenga una disolución S de metronidazol con un contenido en metronidazol de 1% a 2,2%, preferiblemente entre 1,8% y 2,1% en masa (típicamente del orden de 1,9% en masa) y después

(c2) mezclar la disolución S obtenida con una fase acuosa gelificada que contiene 98% a 99,5% de agua, 0,5% a 1,5% (preferiblemente 0,8% a 1,1%) de un polímero gelificante que soporta grupos carboxilo libres neutralizados en forma de carboxilatos, con una relación en masa de fase acuosa gelificante/disolución S de entre 1,4:1 y 1,8:1, típicamente entre 1,5:1 y 1,7:1.

Sin tener en cuenta su realización, el método de la invención hace posible obtener geles acuosos a base de metronidazol que presentan una alta estabilidad durante su almacenaje. Estas composiciones estables en particular constituyen un segundo objeto de la presente invención.

El objeto de la presente invención también se refiere a composiciones, en particular geles acuosos, que se pueden obtener según uno de los métodos descritos anteriormente.

Estas composiciones, más en particular estos geles acuosos, son adecuados en particular para la preparación de un medicamento destinado a aplicación por vía tópica para el tratamiento profiláctico o terapéutico de afecciones cutáneas, en particular en seres humanos.

5 En el contexto de la presente invención, estas composiciones, en particular estos geles, son adecuados en particular para el tratamiento de rosácea o de diversas formas de acné, tales como acné vulgaris, acné conglobata o acné nodulocístico o algunos tipos de dermatitis, tales como dermatitis perioral o seborreica.

10 Estos diversos usos de los geles que se pueden obtener según las etapas (A) a (C) ya mencionadas constituyen además otro aspecto de la presente invención.

Diversos aspectos y ventajas de la invención resultarán de los ejemplos ilustrativos señalados a continuación.

15 Ejemplo 1 - Método para preparar un gel acuoso G1 a base de metronidazol

Se preparó un gel G1 acuoso a base de metronidazol en las siguientes condiciones:

- Preparación de un medio disolvente a base de agua y propilenglicol

20 En un tanque de fabricación mantenido a 50°C +/- 3°C, se mezclaron 900 kg de agua purificada, 30 kg de propilenglicol y 0,5 kg de AEDT (ácido etilendiaminotetraacético). Se realizó la mezcla con la ayuda de una cuchara de arrastre a 3 rad/s (25 revoluciones por minuto) y una turbina a 105 rad/s (1.000 revoluciones por minuto), con un periodo de mezcla de 10 minutos.

25 Se añadieron después 0,8 kg de metilparabén y 0,2 kg de propilparabén al medio. Se homogeneizó después el medio con la ayuda de una cuchara de arrastre a 3 rad/s (25 revoluciones por minuto) y una turbina a 314 rad/s (3.000 revoluciones por minuto), con un vacío de -0,3b y a una temperatura de 50 +/- 3°C durante 20 minutos.

30 Se obtuvo así un medio disolvente homogéneo a base de agua y propilenglicol.

- Disolución de metronidazol

35 Se introdujeron 7,5 kg de metronidazol en el medio disolvente así preparado. Se realizó la disolución mientras se mantenía el medio a 50°C +/- 3°C, con agitación con la ayuda de una cuchara de arrastre a 3 rad/s (25 revoluciones por minuto) y una turbina a 105 rad/s (1.000 revoluciones por minuto), a un vacío de -0,3b, durante 15 minutos.

Se obtuvo así una disolución (s1) de metronidazol a aproximadamente 0,8% en masa.

- Gelificación

40 Se gelificó la disolución (s1) obtenida añadiendo 6,5 kg de Carbomer 940 (comercializado por Goodrich), en una forma seca. Se introdujo el agente gelificante de manera gradual, con agitación con la ayuda de una cuchara de arrastre a 3 rad/s (25 revoluciones por minuto) y una turbina a 314 rad/s (3.000 revoluciones por minuto), durante 30 minutos.

45 Ejemplo 2 - Método para preparar un gel acuoso G2 a base de metronidazol

Se preparó un gel acuoso G2 a base de metronidazol en las siguientes condiciones:

- 50 • Preparación de un medio disolvente basado en agua y propilenglicol

Se añadió de manera gradual una mezcla de 1,04 kg de metilparabén y 0,26 kg de propilparabén a 36 kg de propilenglicol, con agitación. Se mantuvo la agitación hasta que se hubo obtenido la disolución completa del metilparabén y propilparabén.

55 El medio así obtenido se introdujo en 429 litros de agua purificada, se mantuvo agitado en un reactor con camisa de 700 litros, a una temperatura de entre 50 y 55°C. Se realizó la mezcla con la ayuda de un dispositivo dispersante.

60 Así se obtuvo un medio disolvente homogéneo a base de agua y propilenglicol.

- Disolución de metronidazol

65 Se introdujeron 9,75 kg de metronidazol en el medio disolvente así preparado. La disolución se realizó en el reactor con camisa y con la ayuda del dispositivo dispersante de la etapa precedente, mientras se mantenía el medio entre 50 y 55°C.

ES 2 400 502 T3

Se obtuvo así una disolución de metronidazol (S2) a aproximadamente 2% en masa.

• Gelificación

5 En un reactor de 1.500 litros, se mezclaron 772 kg de agua purificada con 0,65 kg de AEDT (ácido etilendiaminotetraacético) y 7,8 kg de Carbomer 940 NF (Goodrich). Se realizó la mezcla con agitación a 89-115 rad/s (850-1.100 revoluciones por minuto), durante 60 minutos.

10 Se introdujo después en el medio una disolución de 1,3 kg de NaOH en 13 litros de agua. Se sometió después el medio a agitación a 3 rad/s (30 revoluciones por minuto) durante 90 minutos.

Al final de la agitación, se obtuvo una fase acuosa gelificada con Carbomer 940 NF.

15 Esta fase gelificada se mezcló con la disolución (s2) de metronidazol obtenida anteriormente, a 55°C. La mezcla se preparó por introducción de la disolución (s1) en la fase acuosa gelificada, permitiendo que se enfriara el medio a 33°C y mezcla después con agitación coaxial a 3 rad/s (30 revoluciones por minuto) durante 120 minutos.

Al final de la agitación se obtuvo un gel G2 a base de metronidazol.

20 Ejemplo 3 - Método para preparar un gel acuoso G3 basado en metronidazol

Se preparó un gel acuoso a base de metronidazol en las siguientes condiciones:

25 • Preparación de un medio disolvente a base de agua y propilenglicol

Se mezclaron 60 kg de propilenglicol, 1,6 kg de metilparabén y 0,4 kg de propilparabén.

30 La mezcla así obtenida se introdujo en 660 litros de agua purificada, se mantuvo agitada a 105 rad/s (1.000 revoluciones por minuto) en un reactor mantenido a una temperatura de 53°C +/- 2°C.

Se obtuvo así un medio disolvente homogéneo a base de agua y propilenglicol.

• Disolución de metronidazol

35 Se introdujeron 15 kg de metronidazol en el medio disolvente así preparado. Se realizó la disolución mientras se mantenía el medio a 53°C +/- 2°C, con una turbina agitando a 105 rad/s (1.000 revoluciones por minuto), con una coaxial a 3 rad/s (30 revoluciones por minuto), durante 5 minutos.

40 Se obtuvo así una disolución de metronidazol (S3) a aproximadamente 2% en masa.

• Gelificar

45 En un reactor de 2.000 litros, se mezclaron 1.148 kg de agua purificada con 1 kg de AEDT (ácido etilendiaminotetraacético), agitando con turbina a 105 rad/s (1.000 revoluciones por minuto), con una coaxial a 3 rad/s (30 revoluciones por minuto), durante 5 minutos. Se añadieron después 12 kg de Carbomer 940 NF (Goodrich) a este medio a vacío -0,4b. Se realizó la mezcla con agitación a 105 rad/s (1.000 revoluciones por minuto), durante 60 minutos.

50 Después se introdujo en el medio una disolución de 2 kg de NaOH en 20 litros de agua purificada. Se sometió el medio después a agitación a 105 rad/s (1.000 revoluciones por minuto), a vacío de -0,6b, durante 90 minutos.

Al final de la agitación, se obtuvo una fase acuosa gelificada con el Carbomer 940 NF.

55 La disolución (s1) de metronidazol preparada anteriormente se mezcló con esta fase gelificada. La mezcla se preparó por introducción de la disolución (s3) preparada anteriormente en la fase acuosa gelificada, dejando que se enfriara el medio a 31°C +/- 2°C y mezclando después, con agitación coaxial a 3 rad/s (30 revoluciones por minuto) a un vacío de -0,8b, durante 120 minutos.

60 Al final de la agitación, se obtuvo un gel G3 a base de metronidazol.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar un gel acuoso estable a base de metronidazol, que comprende las etapas sucesivas que consisten en:

5 (A) formar un medio M disolvente que comprende agua y propilenglicol;

(B) disolver el metronidazol en este medio M disolvente, estando seguida opcionalmente esta disolución por dilución del medio obtenido por adición de agua, según lo cual se obtiene una disolución S de metronidazol y después

10 (C) mezclar la disolución S obtenida con un polímero gelificante con grupos carboxilo libres, que son completamente o parcialmente neutralizables en forma de carboxilatos, en una cantidad suficiente para asegurar la gelificación de la composición.

15 2. Método según la reivindicación 1, donde la relación en masa de propilenglicol/agua en el medio M formado en la etapa (A) es entre 2% y 15%.

3. Método según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, donde el medio M formado en la etapa (A) contiene adicionalmente un conservante.

20 4. Método según la reivindicación 3, donde el conservante es una mezcla de metilparabén y propilparabén.

5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde, en la etapa (B), la disolución de metronidazol en el medio M se realiza a una temperatura de entre 40 y 60°C.

25 6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde, en la etapa (B), el metronidazol se introduce en el medio M con una relación en masa (metronidazol/medio M) de entre 0,5 y 2,5%.

7. Método según la reivindicación 6, en que la disolución de metronidazol S obtenida al final de la etapa (B) presenta una concentración de metronidazol mayor que 0,5% en masa, en relación con la masa total de la disolución acuosa.

30 8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde, en la disolución de metronidazol S obtenida al final de la etapa (B), menos de 1% de la masa total de metronidazol está en el estado insolubilizado.

35 9. Método según la reivindicación 1, que comprende las etapas que consisten en:

(a1) formar un medio M que comprende de 96% a 98% de agua, de 2% a 5% de propilenglicol, de 0 a 2% de conservantes y de 0 a 2% de AEDT;

40 (b1) disolver metronidazol en el medio M acuoso así formado, con una relación en masa de metronidazol/medio M de entre 0,5% y 1% de manera que se forme una disolución S de metronidazol y después

45 (c1) introducir en la disolución S obtenida un polímero gelificante que soporta grupos carboxilo libres neutralizados en forma de carboxilatos, con una relación en masa de polímero gelificante/disolución S de entre 0,5% y 1%.

10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas que consisten en:

50 (A2) formar un medio M que comprende agua y propilenglicol;

(B2) disolver el metronidazol en el medio M acuoso así formado, de manera que se forme una disolución S' de metronidazol y después añadir agua a esta disolución S', según lo cual se obtiene una disolución S de metronidazol y después

55 (C2) mezclar la disolución S obtenida con una fase acuosa gelificada que contiene un polímero gelificante, que soporta grupos carboxilo libres neutralizados en la forma de carboxilatos, en una cantidad suficiente para producir la gelificación de la composición completa.

60 11. Método según la reivindicación 10, que comprende las etapas que consisten en:

(a2) formar un medio M que comprende 90% a 95% de agua, 5% a 10% de propilenglicol y de 0 a 0,5% de conservantes;

ES 2 400 502 T3

(b2) disolver metronidazol en el medio M acuoso así formado, con una relación en masa de metronidazol/medio M de entre 1,5% y 2,5% de manera que se forme una disolución S' de metronidazol y después añadir agua a esta disolución S' de manera que se obtenga una disolución S de metronidazol con un contenido en metronidazol de 1% a 2,2% y después

5

(c2) mezclar la disolución S obtenida con una fase acuosa gelificada que contiene 98% a 99,5% de agua, 0,5% a 1,5% de un polímero gelificante que soporta grupos carboxilo libres neutralizados en la forma de carboxilatos, con una relación en masa de fase acuosa gelificante/disolución S de entre 1,4:1 y 1,8:1.