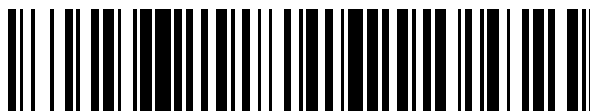


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 156**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2010** **E 10718707 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013** **EP 2419087**

54 Título: **Una crema medicinal con ácido fusídico hecha utilizando fusidato de sodio e incorporando un biopolímero y el proceso para hacerla**

30 Prioridad:

13.04.2009 IN MU09602009

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

24.05.2013

73 Titular/es:

**SULUR, VANANGAMUDI SUBRAMANIAM
(100.0%)**

**No. 29, VGP Layout, 4th Road, Injambakkam
Chennai 600 041 TN , IN**

72 Inventor/es:

**SRINIVASAN, MADHAVAN;
CHULLIEL, NEELAKANDAN NARAYANAN;
SENTHILKUMAR, KUPPUSAMY y
SULUR, VANANGAMUDI SUBRAMANIAM**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 404 156 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

Una crema medicinal con ácido fusídico hecha utilizando fusidato de sodio e incorporando un biopolímero y el proceso para hacerla

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las infecciones bacterianas primarias y secundarias y heridas incluyendo heridas por quemadura de la piel. En particular se refiere a una crema incorporando ácido Fusídico y un biopolímero en la forma de quitosano y el proceso para hacerla y utilizándola en el tratamiento de estas infecciones y heridas. Además el ácido Fusídico en dicha crema ha sido creado in situ utilizando Fusidato de Sodio como el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA).

10

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

15

Numerosos tratamientos, tanto tópicos y sistémicos, están disponibles para las infecciones primarias y secundarias de la piel causadas por los organismos sensibles Gram +vos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp* etc. Las composiciones del tratamiento de infecciones bacterianas sistémicas y tópicas normalmente utilizan al menos un ingrediente farmacéutico activo (IFA) en combinación con un componente base. En forma de crema, el IFA normalmente comprende un antibiótico/antibacteriano como el Ácido Fusídico y similares.

20

En las cremas actuales de ácido Fusídico disponibles, el ácido Fusídico en forma de polvo fino es utilizado como fuente de IFA. El tamaño de partícula pequeña permite su contacto dérmico proporcionando una gran superficie específica y penetración, y proporciona una sensación de suavidad en la aplicación a la piel. Sin embargo, una grave deficiencia del tamaño fino de las partículas de ácido Fusídico es que presenta una superficie enorme para el contacto y reaccionar con el oxígeno molecular durante la manufactura, manejo, y procesamiento de la crema. Esto tiene una seria implicación en su estabilidad química y resulta en la rápida reducción en la potencia del IFA (Ácido Fusídico) en la formulación final de la crema.

25

La degradación debido a la oxidación es la principal causa de inestabilidad en las cremas de ácido Fusídico disponibles actualmente. La tabla 1 muestra que la degradación en las muestras de IFA (Ácido Fusídico) expuestas a un rango de oxígeno entre 7.7 % y 11 % para las condiciones que van desde la temperatura ambiente a 45 °C cuando se analizan durante tres meses de periodo de exposición en las condiciones anteriores.

30

Se sabe que a mayor tiempo de exposición del ácido Fusídico como materia prima IFA al oxígeno, son mayores las limitaciones en estabilizar el ácido Fusídico en una formulación. Sin embargo, no se publicaron datos en la estabilidad del ácido Fusídico en un período de tiempo.

35

Como una alternativa al ácido fusídico, se sabe que se ha utilizado Fusidato de Sodio para medicamentos dermacéuticos hechos para aplicaciones tópicas. Sin embargo, existen en forma de ungüento en lugar de crema. Los inconvenientes de los ungüentos sobre las cremas son bien conocidos y es generalmente preferible utilizar cremas en vez de ungüentos para aplicación tópica.

40

Son conocidos diversos aspectos de ácido Fusídico como un IFA:

45

- Es termolábil
- Esta disponible en formulaciones de crema
- Se puede obtener del Fusidato de Sodio disolviendo el último en una fase acuosa y agregando ácido a la solución, por lo que el ácido Fusídico se precipita. Sin embargo, el ácido Fusídico precipitado es difícil de procesar en forma de crema primero debido al tamaño de la partícula gruesa y suave, y segundo, la recuperación del ácido Fusídico de la torta húmeda que implica el secado y además el manejo que deteriora el ácido Fusídico debido a la exposición al oxígeno.
- La estabilidad del IFA en una crema de ácido Fusídico es poco fiable debido a la naturaleza termolábil del ácido Fusídico

50

La estabilización de los medicamentos que contienen ácido Fusídico contra la oxidación involucra la observación de un número de estrictos procedimientos de precaución durante la manufactura y almacenamiento. Estos incluyen:

55

- reemplazo del oxígeno en los contenedores farmacéuticos con gases inertes como el Nitrógeno, dióxido de Carbono, Helio y similares.
- Evitar el contacto del medicamento con iones de metales pesados los cuales catalizan la oxidación.
- Almacenar el IFA a temperaturas reducidas a lo largo de su vida útil antes de procesar.

60

En la práctica esto significa estrictos controles durante la fabricación así como en el almacenamiento de dichos AFI (almacenamiento normalmente de 2°C a 8°C en contenedores herméticos a lo largo de su vida útil).

65

Existe la necesidad de proporcionar un proceso para hacer una crema con Ácido Fusídico en la cual el ácido

fusídico tenga una mayor estabilidad que la estabilidad del Ácido Fusídico en las cremas convencionales, particularmente en el momento de la fabricación de la crema, y que sustentará su estabilidad en un nivel aceptable a lo largo de su vida útil.

5 Entonces, echemos un vistazo a los tipos de trastornos de la piel y los métodos de tratamiento disponibles para ellos. Las enfermedades de la piel pueden ser ampliamente categorizadas como aquellas que surgen de formas bacterianas u hongos. Las composiciones antibacterianas o antifúngicas son tradicionalmente aplicadas como lociones, crema o ungüentos. Además en muchas instancias, es difícil acertar si la condición de la piel es debido a un agente bacteriano o fúngico.

10 Un método para el tratamiento de las enfermedades en la piel es a través de la eliminación mediante ensayo y error. Las composiciones antifúngicas o antibacterianas son aplicadas a su vez y respuesta monitoreada y tratamiento modificado. Una mayor desventaja de este método es que el tratamiento necesita ser aplicado muchas veces al día durante el periodo del tratamiento. Esto generalmente es inconveniente y tampoco es efectivo en los costos para la mayoría de la población humana, particularmente en las naciones de bajo desarrollo.

15 Existen diversos tratamientos disponibles para tratar las enfermedades de la piel causadas por bacterias o por hongos. Normalmente, dichas composiciones utilizan esteroides, agentes antibacterianos o agentes antifúngicos, (o una combinaciones de dosis fijas de estos), y se enfocan en estos ingredientes farmacéuticos activos. La composición de dichas formulaciones es para mejorar su perfil físico/químico/bio-liberación.

20 Muchas enfermedades de la piel causadas por la inflamación y ataques bacterianos provocan picazón y el posterior rascado, lo que entre otras causas, puede a su vez, provocar serias y complicadas infecciones secundarias. Los tratamientos convencionales disponibles no se enfocan en las curaciones y rejuvenecimiento de la piel; normalmente estos dos aspectos se dejan que se curen de forma natural.

25 La palabra curación como se refiere comprende las condiciones de la piel (cortaduras, lesiones, infecciones, inflamaciones, quemaduras, etc.) no solo son para prevención, control, eliminación de la fuente que causa dicha bacteria u hongo sino para restaurar la piel a su estado anterior a la infección.

30 Los métodos actuales de tratamiento de la piel pueden ser ampliamente categorizados en dos etapas, a. curación, b. restauración de la piel al estado antes de la enfermedad. La parte de curación comprende la eliminación, en la mayor medida posible, de la causa de la enfermedad. Esto puede ser la eliminación de la bacteria u hongo que causa la infección a través de un tratamiento adecuado de agentes antibacterianos o antifúngicos o la reducción de la inflamación a través de tratamiento con esteroides. Mientras que este tratamiento esta en marcha, continúa la condición de peligro de la piel a ser susceptible a las infecciones secundarias que pueden ser muy graves. En el caso de piel rasguñada o lastimada, es importante que ocurra rápido la coagulación de la sangre ya que reduce las posibilidades de infecciones secundarias. El enfoque de dichos tratamientos, los cuales son administrados a través de cremas, lociones, ungüentos es sobre la acción de ingredientes farmacéuticos activos. Las cremas base o ungüentos base solamente son vistos como portadores para llevar los IFAs al sitio de la enfermedad.

35 Sin embargo, el aspecto de restauración para que la piel vuelva a su estado antes de la enfermedad esta casi dejado completamente a la naturaleza. Por lo tanto, un inconveniente clave de los métodos de tratamiento de la piel existentes es que corre el riesgo de infecciones secundarias debido a la lenta coagulación de la sangre y el proceso de curación de las lesiones.

40 Además, del estudio del arte previo diversos aspectos carentes de la prescripción existente de productos dermatológicos utilizados para el tratamiento tópico o enfermedades de la piel. Esto se manifiesta por el hecho de que la crema base matriz o el ungüento base ha sido pasado por alto para cualquier beneficio terapéutico potencial. En particular ninguna de las artes previas sugiere que:

- 45
- Las formulaciones tópicas para la piel pueden dar curación o regeneración a la piel más allá de la actividad de los IFAs principales de tal manera que el resultado terapéutico de los IFAs principales se mejore.
 - 50 - La adición de los polímeros biológicamente activos (los también llamados biopolímeros) es un proceso complejo en el que la estabilidad de las formulaciones se podría comprometer si el biopolímero correcto o los excipientes de la formulación que interactúan naturalmente o los parámetros del proceso no están bien pensados y optimizados para mejorar y complementar los resultados de la terapia en la etapa del diseño del fármaco mismo.
 - 55 - Incorporación de un excipiente polimérico funcionalmente bio-activo en la crema matriz mientras se retiene la estabilidad funcional del IFA en un formato de una sola dosis de una crema dermacéutica que involucra la resolución de problemas específicos para la estabilidad física de la crema matriz.

60 Un vistazo de algunas de las patentes existentes ilustra los puntos anteriores. El ácido Fusídico ha sido utilizado en forma de crema. La solicitud PCT WO 2009063493 divulga una combinación terapéutica de un antibiótico tópico y un esteroide tópico para el tratamiento de dermatitis inflamatoria asociada con infecciones bacterianas secundarias. En particular se refiere a la composición farmacéutica tópica que comprende una combinación de ácido Fusídico y un corticosteroide como furoato de Mometasona útil en el tratamiento de eczema infectado tal como dermatitis infectada secundaria, incluyendo la dermatitis de contacto infectada secundaria, psoriasis, dermatitis alérgica de contacto y dermatitis atópica con infección bacteriana secundaria de la piel. En particular, sus reivindicaciones se refieren a la composición farmacéutica tópica que comprende una combinación de ácido

Fusídico y corticosteroide tales como el furoato de mometasona útil en la prevención de infección en caso de dermatitis, especialmente para los que sufren dermatitis atópica quienes están en riesgo de adquirir infecciones bacterianas secundarias.

5 La solicitud reclama tener la inventiva en la aserción de que el entonces arte previo existente fracasó en la divulgación de la composición que comprende una combinación de ácido Fusídico con corticosteroide especialmente Mometasona o Halobetasol. Los inventores de WO 2009063493 aparentemente de manera sorpresiva encontraron que la acción antibiótica del ácido Fusídico y el efecto antiinflamatorio del corticosteroide, tales como Mometasona, ambos juegan un papel importante en la reducción de S. aureus y mejora los síntomas del paciente y señales de infecciones inflamatorias de la piel. Los inventores de WO 2009063493 también aparentemente de manera sorpresiva encontraron que la acción antibiótica del ácido Fusídico y el efecto antiinflamatorio de un corticosteroide como Halobetasol, ambos juegan un papel importante en la prevención de infecciones bacterianas secundarias en pacientes con dermatosis no infectada y en el tratamiento dermatosis infectada sensible a esteroides tales como dermatosis infectada de manera secundaria incluyendo dermatitis de contacto infectada de manera secundaria, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis atópica, psoriasis y otras dermatosis sensibles a los corticosteroides (CRD) con infecciones bacterianas secundarias de la piel. La invención divulgada en WO 2009063493 se refiere a la terapia de combinación de un antibiótico tópico y un esteroide tópico para el tratamiento de dermatosis inflamatoria asociada con infecciones bacterianas secundarias. En particular la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una combinación de ácido Fusídico y corticosteroides tales como furoato de Mometasona útil en el tratamiento de eczema infectado tales como dermatitis infectada de manera secundaria, incluyendo la dermatitis de contacto infectada, psoriasis, dermatitis de contacto alérgica y dermatitis atópica con infecciones bacterianas secundarias de la piel. En particular la presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una combinación de ácido Fusídico y corticosteroide tales como el Furoato de Mometasona útil en la prevención de infección en casos de dermatitis, especialmente para los que sufren dermatitis atópica quienes están en riesgo de adquirir una infección bacteriana secundaria.

Es evidente de los ejemplos anteriores y otras fuentes similares que el arte previo existente no muestra o sugiere:

- 30 - El uso de crema base matriz como un elemento funcional de la crema en lugar de un mero portador para el IFAs principal.
- El uso de un biopolímero conocido como un excipiente funcional con un agente antibacteriano como el Fusidato de sodio.
- 35 - Proporcionar más efectos de curación superior como la formación de micro-películas, coagulación de sangre, soporte de crecimiento epidérmico, inmovilización electrostática microbiana que toma efecto simultáneamente en lugar de una tras otra como sería el caso en terapias convencionales de un solo fármaco.
- Mejorar los resultados de las propiedades medicinales de la crema, complementando el IFA utilizado en la crema matriz.

40 Por lo tanto existe la necesidad de un tratamiento tópico de IFA de una sola dosis que será proporcionado en una crema base, en la que la crema base proporciona valor terapéutico complementario a aquella proporcionada por los IFAs principales y sirve el propósito sobre y acerca de eso de ser un mero portador o mecanismo de entrega.

45 OBJETIVOS Y VENTAJAS DE LA INVENCION

50 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una crema que contenga ácido Fusídico como el IFA activo pero que tenga mayor estabilidad del IFA que el ácido Fusídico manufacturado utilizando otros medios, a lo largo de su vida útil, utilizando una crema base funcional que contenga quitosano que proporcionara un tratamiento efectivo en contra de las infecciones bacterianas y también ayudara a curar activamente el rejuvenecimiento de la piel.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una crema medicinal que sea efectiva en el tratamiento de las heridas incluyendo heridas por quemaduras.

55 Otros objetivos de la presente invención son proporcionar las formulaciones de prescripción medicinal para el tratamiento tópico de la piel que:

- Puedan dar alivio a la piel o regeneración más allá de la actividad del Fusidato de Sodio a fin de que se mejoren los resultados terapéuticos del IFA principal.
- 60 - Contener los polímeros biológicamente activos (los llamados biopolímeros) sin comprometer la estabilidad de las formulaciones, podría comprometerse si no se selecciona el biopolímero correcto.
- Incorporar un excipiente polimérico bio-activo funcionalmente en la crema matriz mientras se retiene la estabilidad funcional del IFA en un formato de una sola dosis.

65

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

- 5 La Figura 1 – Naturaleza no homogénea de las cremas que contiene quitosano con un excipiente no compatible como el carbómero.
La Figura 2 – Formación de película que utiliza quitosano.

SUMARIO DE LA INVENCION

10 La presente invención esta dirigida a una composición para el tratamiento de infecciones bacterianas en la piel y heridas relacionadas, y también otras heridas en la piel incluidas las causadas por quemaduras. La crema también rejuvenece la piel a través del proceso de epitelización. La crema contiene:

- 15 a) un biopolímero en la forma de quitosano
b) un ingrediente farmacéutico activo (IFA), en la forma de ácido Fusídico que ha sido generado in situ a partir de fusidato de sodio.
c) una crema base que contiene emulsificantes primarios y secundarios, material de cera, co-solventes, ácidos, conservadores, agentes amortiguadores, antioxidantes, agentes quelantes, y humectantes.
20 d) agua

Los ingredientes activos, a saber quitosano, y ácido Fusídico, son incorporados en la crema base para utilizar en el tratamiento de infecciones bacterianas en la piel con alergia e inflamación, y heridas en la piel humana que involucra el contacto de la piel humana con la composición identificada anteriormente.

25 La invención también divulga un proceso para hacer una crema medicinal que contiene Acido Fusídico que se forma in situ del Fusidato de Sodio como la materia prima inicial, caracterizado por el Fusidato de Sodio se convierte en ácido Fusídico en un ambiente libre de oxígeno creado utilizando gas inerte, preferentemente nitrógeno, y quitosano. La crema producida por el proceso de la presente invención tiene mayor estabilidad de vida útil y la partícula de tamaño más pequeño del IFA que las cremas convencionales que contienen ácido Fusídico. La crema producida por el proceso de la presente invención contiene ácido Fusídico como el IFA que ha sido formado in situ a partir de Fusidato de Sodio, en una crema base que comprende un conservador, un ácido, un co-solvente, un emulsificante y un material de cera junto con agua, preferentemente agua purificada. La crema producida por el proceso de la presente invención además contiene opcionalmente un ingrediente seleccionado del grupo que comprende, un agente amortiguador, un antioxidante, un agente quelante, y un humectante, o cualquier combinación del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Anteriormente discutimos los aspectos conocidos de las preparaciones tópicas que tienen ácido fusídico y Fusidato de Sodio como el IFA. Es evidente del estado actual de conocimiento que:

- 40 -Las cremas que contienen ácido Fusídico que están hechas utilizando Fusidato de Sodio como IFA de iniciación no está disponibles.
-No hay datos publicados en la estabilidad del Fusidato de Sodio como el IFA.
45 -El Fusidato de Sodio no está considerado de ser intrínsecamente más estable como IFA que el Acido Fusídico.
-Las cremas que contienen quitosano y ácido Fusídico y que ha sido creado in situ a partir de Fusidato de sodio no están comercialmente disponible.

50 En razón de esto, sorpresivamente se ha descubierto que el Fusidato de Sodio como un IFA es significativamente más estable que el ácido Fusídico y que el ácido Fusídico se deteriora más rápidamente que el Fusidato de Sodio.

55 No hay datos publicados sobre la estabilidad del Fusidato de Sodio como el IFA. El solicitante lleva a cabo experimentos sobre el Fusidato de Sodio para evaluar su estabilidad. Se puede observar en la Tabla 2 que la degradación del Fusidato de Sodio sobre un rango de temperatura ambiente de temperatura ambiente a 45°C oscilaron entre 2.45% y 6%.

60 Las Tablas 1 y 2 también mostraron la comparación entre la estabilidad del ácido Fusídico y el Fusidato de Sodio como materia prima del IFA. El estudio fue llevado a cabo utilizando un método HPLC en casa desarrollado por el solicitante, en el que el solicitante cree que es verdad el método que indica la estabilidad en comparación con el método de titulación sugerido en la Farmacopea Británica (BP). Esto se debe a que el método BP no diferencia entre el IFA intacto y la forma degradada.

Análisis de Estabilidad del Ácido Fusídico:

65 Tabla 1: Resultados del Análisis del Acido Fusídico (IFA) De 3 Meses mediante el método de Indicación de

Estabilidad HPLC y Método de Titulación.

S.No	Condiciones	% *Inicial	Ensayo de Ácido Fusídico (%)		Porcentaje de goteo (%)		Comentarios
			Titulación	HPLC	Titulación	HPLC	
1	TA' (A)	100.6	99.21	92.93	1.39	7.67	IFA analizado Después de 3 Meses
2	TA' (C)		99.02	94.37	1.58	6.23	
3	45°C (A)		98.52	89.52	2.08	11.08	
4	45°C (C)		99.10	92.12	1.50	8.48	

Nombre de la Muestra: ÁCIDO FUSÍDICO BP;
Empaque: Caja de Petri Abierta (A) y Cerrada (C)

Análisis de Estabilidad del Fusidato de Sodio

Tabla 2: Resultados del análisis del Fusidato de Sodio (IFA) De 3 Meses mediante el método de Indicación de Estabilidad HPLC y Método de Titulación

Nombre de la Muestra: Fusidato de Sodio BP
Empaque: Caja de Petri Abierta y Cerrada

S.No	Condiciones	% *Inicial	Ensayo de Fusidato de Sodio (%)		Porcentaje (%)		Comentarios
			Titulación	HPLC	Titulación	HPLC	
1	TA (Abierto)	98.7	97.71	96.25	0.99	2.45	IFA analizado Después de 3 Meses
2	TA' (Cerrado)		98.85	97.67	-0.15	1.03	
3	45°C (Abierto)		97.07	92.65	1.63	6.05	
4	45°C (Cerrado)		97.16	92.96	1.54	5.74	

En ambos estudios el * Inicial denota los resultados de las muestras probadas al momento de la recepción del IFA del proveedor.

Se puede observar de las Tablas 1 y 2 que:

- En caso del Ácido Fusídico, hay una pérdida de 7.7% en tres meses a temperatura ambiente (condición abierta) y alrededor de 11% de pérdida en 3 Meses a 45°C (condición abierta).
- En el caso del Fusidato de Sodio, hay una pérdida de 2.5% en 3 meses a temperatura ambiente (condición abierta) y alrededor de 6% en 3 Meses a 45°C (condición abierta).

Los datos muestran que el Fusidato de Sodio como un IFA es más estable que el ácido Fusídico.

El solicitante exploró la posibilidad de hacer una crema (en vez de un ungüento) utilizando quitosano y Fusidato de Sodio (en vez de ácido Fusídico) como la materia prima inicial. Aunque el Fusidato de Sodio ha sido utilizado en aplicaciones dermatológicas, no ha sido posible hacer cremas que utilicen el Fusidato de Sodio. Esto es debido a alcalinidad inherente de Fusidato de Sodio (pH 7.5 a 9), lo cual significa que no puede ser utilizado en una forma de crema, por lo tanto, todos los productos manufacturados que utilizan Fusidato de Sodio como material inicial son ungüentos. Una crema dermatológica que utiliza Fusidato de Sodio, aprovecharía el beneficio del hecho de que el Fusidato de Sodio es más estable que el ácido Fusídico y también proporcionaría una formulación en crema que es más superior en su calidad de aplicación que el ungüento. De este modo, existiría la necesidad de una crema que tenga mejor estabilidad que las cremas actualmente disponibles que contiene ácido Fusídico.

Por lo tanto, el solicitante sorpresivamente descubrió que a fin de lograr mayor estabilidad del IFA en una crema dermatológica, se puede utilizar Fusidato de Sodio en vez de ácido Fusídico como el IFA inicial durante la manufactura de la crema. Utilizando Fusidato de Sodio como material inicial que elimina el inconveniente asociado con la manufactura y almacenamiento de las cremas con ácido Fusídico existentes.

El solicitante también descubrió que la crema con ácido Fusídico preparadas utilizando Fusidato de Sodio como el IFA inicial mostraron buena estabilidad química, eficacia, y sensibilidad microbiana

La solicitud divulga un proceso para hacer una crema que contiene ácido Fusídico (el IFA) que ha sido preparada utilizando Fusidato de Sodio como el IFA inicial, en el que el ácido Fusídico se forma in-situ bajo un

ambiente totalmente libre de oxígeno utilizando gas inerte, preferentemente nitrógeno, mediante la lenta adición de un ácido, en forma de dispersión molecular (debido a la presencia de un co-solvente) en la etapa intermedia, y que el ácido Fusídico regenera como una dispersión extremadamente fina cuando se agrega a una crema base fina, por lo tanto resulta en un ácido Fusídico disperso fina y homogéneamente en la crema final. Todas estas operaciones son realizadas en un ambiente libre de oxígeno atmosférico creadas utilizando gas inerte, preferentemente nitrógeno. La crema hecha utilizando el proceso de la presente invención contiene ácido Fusídico como el IFA que ha sido formado in situ a partir del Fusidato de Sodio, en la crema base que comprende un agente amortiguador, un conservador, un ácido, un co-solvente, un emulsificante y material de cera junto con agua, preferentemente agua purificada.

El Fusidato de Sodio que puede ser empleado en el proceso de la presente invención como el IFA inicial es bien conocido en el arte de tratamiento de infecciones bacterianas primarias y secundarias.

El Fusidato de Sodio como compuesto activo requiere un componente base que sea utilizado en la composición farmacéutica que utiliza el compuesto, ya que el compuesto no puede por si mismo, ser depositados directamente en la piel humana debido a su dureza.

El componente base usualmente contiene un biopolímero, emulsificante primario y secundario, material de cera, co-solventes, ácidos, conservadores, agua purificada y similares.

La crema base hecha utilizando el proceso de la presente invención además, opcionalmente contiene un ingrediente seleccionado de un grupo que comprende un antioxidante, un agente quelante, y un humectante, o cualquier combinación del mismo.

La presente invención proporciona un proceso para hacer una nueva crema que ha sido producida utilizando Fusidato de Sodio como la materia prima inicial, y que la crema contiene ácido Fusídico de alta eficacia terapéutica y de estabilidad química que es generalmente superior a las cremas disponibles comercialmente que contienen ácido Fusídico.

La crema con ácido Fusídico hecha utilizando el proceso de la presente invención ha sido manufacturada en un ambiente totalmente libre de oxígeno bajo depuración con gas inerte y aplicación de vacío, el gas inerte es preferentemente nitrógeno. Bajo estas condiciones, el Fusidato de Sodio se convierte in situ en el Ácido Fusídico. La crema de la presente invención es utilizada en los tratamientos de infecciones bacterianas en la piel.

Del estudio del arte previo es evidente que carece de diversos aspectos de las existentes formulaciones de tratamiento tópico en el campo de las medicaciones por prescripción. La técnica anterior no enseña o sugiere que:

- las formulaciones tópicas de la piel pueden curar la piel o regenerarla más allá de la actividad de los IFAs principales a fin de que se mejore el resultado terapéutico de los IFAs principales.
- La adición de los polímeros biológicamente activos (los también llamados biopolímeros) es un proceso complejo en el que la estabilidad de las formulaciones podría estar comprometida si no se selecciona el biopolímero correcto.
- La Incorporación de un excipiente polimérico funcionalmente bio-activo en la crema matriz mientras que se retiene la estabilidad funcional del IFA en un formato de una sola dosis de una crema dermatológica que involucra la resolución de los problemas específicos para la estabilidad física de la crema matriz.

Los ejemplos de los agentes antibacterianos tópicos adecuados, que pueden ser utilizados, incluyen pero no se limitan al, Sulfato de Neomicina, Fusidato de Sodio, Mupirocina de Calcio, Gentamicina, Sulfadiazina, Ciprofloxacino, Sulfato de Framicetina, Quinidoclor, Povidona yodada, Sisomicina, Nitrofuril y similares.

Los ejemplos del biopolímero adecuado, que puede ser utilizado, incluye pero no se limita al quitosano y similares.

QUITOSANO

El quitosano es un polisacárido lineal compuesto de $\text{ur}\beta$ -(1-4)- ligada D-glucosamina (unidad deacetilada) y N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada) distribuida al azar. Se sabe que tiene un número de usos comerciales en la agricultura y horticultura, tratamiento del agua, industria química, farmacéutica y biomédica.

Se sabe que las propiedades incluyen la coagulación acelerada de la sangre. Sin embargo, no es conocido por una persona experta en el arte que el comportamiento del quitosano con un ingrediente farmacéutico activo como lo es un agente antibacteriano o antifúngico necesita ser tratado con precaución.

Se sabe que tiene la formación de una película, mucoadhesiva y propiedades que incrementan la viscosidad, y ha sido utilizado como un aglutinante y agente desintegrante en las formulaciones de tabletas.

El quitosano generalmente absorbe la humedad de la atmosfera/ambiente y la cantidad absorbida depende del contenido de humedad inicial, la temperatura y la humedad relativa del ambiente.

Es referido como un material no tóxico y no irritante. Es biocompatible tanto con la piel infectada como la saludable y ha demostrado ser biodegradable ya que se deriva de camarones, calamares y cangrejos.

El quitosano debido a su propiedad física única, acelera la sanación y reparación de heridas. Está cargado positivamente y es soluble en solución ácida a neutra. El quitosano es bio-adhesivo y se une fácilmente a superficies cargadas negativamente como las membranas mucosas. El quitosano mejora el transporte de fármacos polares, a través de superficies epiteliales. Las propiedades del quitosano le permiten coagular

rápida mente la sangre, y esto recientemente obtuvo la aprobación en los EEUU para utilizarlo en vendas y otros agentes hemostáticos.

5 El quitosano es no alergénico, y tiene propiedades anti-bacterianas naturales, además apoya su uso. Como un biomaterial que forma una micro-película, el quitosano ayuda en la reducción de la amplitud de la herida, controla la permeabilidad del oxígeno en el lugar, absorbe la descarga de la herida y se degrada por las enzimas del tejido que son muy necesarias para la curación a un ritmo más rápido. También actúa como un humectante. También es útil en el tratamiento de cortaduras y heridas de menor importancia, quemaduras, queloides, úlceras diabéticas y úlceras venosas. El quitosano utilizado en la presente invención viene en diversos pesos moleculares que oscilan de 1kdal a 5000kdal.

10 El quitosano es discutido en el foro USP respecto a su categoría de excipiente funcional. Ya que el quitosano es básicamente un polímero, está disponible en diversos grados dependiendo del peso molecular. Los diversos grados de quitosano incluyen quitosano de cadena larga, quitosano de cadena mediana y quitosano de cadena corta, los grados de la cadena larga, mediana y corta corresponden directamente al peso molecular del quitosano.

15 Generalmente el grado de cadena larga tiene un peso molecular en el rango de 500, 000 – 5, 000, 000 Da, el grado de cadena mediana tiene un peso molecular en el rango de 1, 00, 000 – 2, 000, 000 Da, y el grado de cadena corta tiene un peso molecular en el rango de 50, 000 – 1, 000, 000 Da.

20 El peso molecular del quitosano juega un papel importante en la formulación. El quitosano de peso molecular más alto imparte una mayor viscosidad al sistema y el quitosano de peso molecular más bajo imparte una menor viscosidad al sistema. Sin embargo el quitosano de grado de cadena mediana da un nivel óptimo de viscosidad a la formulación. Ya que la forma de dosis es una crema, se requiere de niveles apropiados de viscosidad para lograr una buena extensibilidad sobre la piel.

25 Los inventores concluyeron que el quitosano grado de cadena mediana para la presente invención imparte las propiedades reológicas requeridas para la crema sin comprometer la actividad terapéutica tanto de los activos, por ejemplo, el Fusidato de Sodio como el activo de inicio y el quitosano. La concentración de quitosano grado de cadena mediana se llevo cuidadosamente en base a diversos ensayos internos y estudios preclínicos en animales para eficacia.

Antibacterianos Tópicos:

30 Los Antibacterianos tópicos son orientados a la piel para infecciones bacterianas causadas por Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus resistentes a la Metilicina (MRSA), etc.

Los Antibacterianos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular combinando con ribosomas bacterianos e interfiriendo con la combinación de mRNA ribosomal.

35 En otra hipótesis se cree que los antibacterianos inducen a los ribosomas a fabricar cadenas pépticas con aminoácidos malos, los que finalmente destruyen la célula bacteriana.

Fusidato de Sodio

40 El Fusidato de Sodio pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antibióticos.

Es utilizado para tratar infecciones bacterianas, tales como las infecciones de las articulaciones y hueso matando o deteniendo el crecimiento de la bacteria responsable.

45 La formula molecular del Fusidato de Sodio es C₃₁H₄₇, el nombre químico es ácido 16-acetato 3,11, 16β-trihidroxi 29-nor-8, 9β, 13, 14β-dammara-17(20) [10,21-cis], 24-dien-21-oico, sal de sodio. Es un polvo cristalino de color blanco soluble en una parte de agua a 20°C.

Farmacología y Mecanismo de Acción

50 El Fusidato de Sodio inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas interfiriendo con la transferencia de aminoácidos desde el aminoacil-sRNA hasta la proteína en las ribosomas. El Fusidato de Sodio puede ser bacteriostático o bactericida dependiendo del tamaño inóculo.

55 Aunque las células bacterianas se detienen dividiéndose al menos dentro de 2 minutos después del contacto con el antibiótico in Vitro, la síntesis del DNA y RNA continúa durante 45 minutos y de 1 a 2 horas, respectivamente. El Fusidato de Sodio es virtualmente inactivo contra las bacterias gram-negativas. Las diferencias en la actividad en contra los organismos gram-negativos y gram-positivos se cree que son debido a la diferencia de permeabilidad de la pared celular.

Las células de los mamíferos son mucho menos susceptibles a la inhibición de la síntesis de proteínas por Fusidato de Sodio que las células bacterianas sensibles. Estas diferencias se cree que son debidos principalmente a la diferencia de la permeabilidad de la pared celular.

60 Indicación: El Fusidato de Sodio es indicado para el tratamiento de infecciones primarias y secundarias en la piel causadas por cepas sensibles de S. aureus, especies de Streptococcus y C. minutissimum. Las infecciones primarias de la piel que se puede esperar que respondan al tratamiento con Fusidato de Sodio tópico incluyen: impétigo contagioso, eritrasma e infecciones secundarias en la piel como heridas infectadas y quemaduras infectadas.

65 Muchos de los productos tópicos son formulados ya sea en cremas o ungüentos. Una crema es una preparación tópica utilizada para aplicar sobre la piel. Las cremas son emulsiones semi-sólidas, las cuales son mezclas de

aceite y agua en las que los IFAs (Ingredientes Farmacéuticamente Activos) son incorporados. Estos se dividen en dos tipos: cremas aceite en agua (O/W) la cual se compone de pequeñas gotas de aceite disperso en una fase continua de agua, y cremas agua en aceite (W/O) las cuales se componen de pequeñas gotas de agua dispersas en una fase continua de aceite. Las cremas de aceite en agua son fáciles de usar y por lo tanto cosméticamente aceptables ya que son menos grasosas y más fáciles de lavar con agua. Un ungüento es una preparación semisólida viscosa que contiene IFAs que son utilizados tópicamente en una variedad de superficies de la piel. El vehículo de un ungüento es conocido como ungüento base. La elección de una base depende de la indicación clínica del ungüento, y los diferentes tipos de ungüentos bases normalmente utilizadas son:

- 10 • Hidrocarburos base, por ejemplo, vaselina dura, vaselina suave
- Bases de absorción, por ejemplo, grasa de lana, cera de abeja

Ambas bases anteriores son aceitosas y grasosas en la naturaleza y esto lleva a efectos no deseados como dificultad de aplicación y eliminación de la piel. Además esto también lleva a la coloración de la ropa. Muchos de los productos tópicos están disponibles como formulaciones en crema debido a su atractivo estético.

15 La escala de pH ácida es de 1 a 7, y la escala de pH básica de 7 a 14, el valor de pH de la piel humana se sitúa entre 4.5 y 6. El pH de la piel de un recién nacido está más cerca al neutro (pH 7), pero se vuelve rápidamente ácido. La naturaleza ha diseñado esto probablemente para proteger la piel de los niños, ya que la acidez mata las bacterias. Como la gente envejece, la piel llega a ser más y más neutra, y no se pueden matar más bacterias que antes. Esto es por que la piel se debilita y comienza a tener problemas. El valor de pH va más allá de 6 cuando una persona actualmente tiene un problema en la piel o una enfermedad en la piel. Esto demuestra que es necesario elegir tópicos que tengan un valor de pH cercano al de la piel de un adulto joven.

20 Un pequeño cambio hacia el pH alcalino proporcionaría un mejor ambiente para que los microorganismos prosperen. Muchos de los productos tópicos están disponibles como cremas. Los componentes activos en las formulaciones en crema están disponibles en estado ionizado, mientras que en el caso de los ungüentos estos se presentan en estado no ionizado. Generalmente, las formulaciones en crema son la primera elección de los formuladores en diseño y desarrollo de formas de dosis tópicas, como las formulaciones en crema son cosméticamente elegantes, y también como el compuesto activo esta disponible en estado ionizado, y el fármaco puede penetrar rápido a la capa de la piel lo que hace una formulación totalmente amigable para el paciente.

30 El pH de la crema de quitosano con un agente antibacteriano -fusidato de sodio- de la presente invención es de alrededor de 3 a 6. Por otro lado, los ungüentos que están comercialmente disponibles son grasosos y cosméticamente no elegantes. Además, como el compuesto activo en un ungüento está en una forma no ionizada, la penetración en la piel es lenta.

35 Es importante que el fármaco activo penetre la piel para la eficacia bio-dérmica óptima. El tamaño de la partícula del fármaco activo juega un papel importante aquí. Es necesario que el fármaco activo este disponible en estado coloidal o en estado molecular disperso para que el producto sea altamente eficaz. Esto se logra también en un ambiente compatible del pH de la piel (4.0 a 6.0). Para lograr todo esto, es importante elegir los vehículos apropiados o co-solventes para la disolución o dispersión del fármaco. El producto de la presente invención es altamente eficaz debido a la actividad antibacteriana pronunciada y la curación de heridas de los ingredientes activos, que están disponibles en ultra micro tamaño, de forma coloidal, que logra mejorar la penetración de la piel.

45 **Razón Fundamental para la Combinación de ácido fusídico hecho con Fusidato de Sodio y Quitosano.**

Actualmente se utilizan numerosos tratamientos tópicos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Sin embargo no es efectivo en terapia de una sola dosis para proteger la piel, controlar sangrados superficiales, heridas y quemaduras. Para satisfacer esta necesidad y para terapia segura y asequible para el segmento de la población dispersa en todos los países/comunidades, se propone una terapia con una nueva crema con la única combinación de quitosano, un biopolímero con propiedades de rejuvenecimiento de la piel con Fusidato de Sodio.

50 El Fusidato de Sodio tópico tiene una profunda eficacia en infecciones bacterianas primarias y secundarias de la piel de etiología variada debido a sus propiedades antibacterianas. Un inconveniente de la monoterapia con cualquier antibacteriano tópico ha sido el comienzo relativamente lento del efecto

55 Mediante el uso de Fusidato de Sodio y quitosano en una formulación, las propiedades tanto de los antibacterianos y el quitosano son optimizados. Como el quitosano es en forma de película, biocompatible, material no alergénico ayuda a la protección de la piel actuando como una barrera. Además controla el sangrado superficial causado por rascarse y también detiene la movilidad de patógenos debido a su carga catiónica.

60 Las propiedades del Fusidato de Sodio y los aspectos regenerativos de la piel del quitosano son bien explotados en la presente invención y los beneficios terapéuticos máximos se pasan al paciente por lo que ayuda a la rápida curación. Esto asegura que el paciente será beneficiado por el tratamiento de heridas, quemaduras de la piel con infecciones bacterianas.

65 La inclusión del quitosano en la formulación se ocupa de muchos atributos, lo que se considera que es muy esencial en el tratamiento de enfermedades en la piel. La combinación del quitosano con Fusidato de Sodio es única y novedosa ya que éste no está disponible comercialmente en todo el mundo.

El concepto de la combinación es justificada mediante la consideración de las propiedades físicas, químicas y

terapéuticas del quitosano utilizado en combinación con ácido Fusídico hecho in situ a partir de Fusidato de Sodio.

Otro Aspecto Inventivo de la Presente Invención:

5

Otro aspecto inventivo de la presente invención es que la adición de un excipiente funcional en la crema base no es un proceso sencillo de mera adición. El inventor ha encontrado que la compatibilidad del excipiente funcional tal como el quitosano con otros agentes en la crema es de importancia crítica. Esto es debido a la incompatibilidad que comprometería la estabilidad del producto final. Como ejemplos, los inventores han encontrado que los excipientes bien conocidos como la goma xantana, y Carbopol que han sido utilizados en forma variada como agentes estabilizadores, no se pueden utilizar en combinación con los biopolímeros funcionales como el quitosano.

10

Los excipientes para formas de dosis tópicas incluyen polímeros, surfactantes, materiales de cera, emulsificantes, etc. Los polímeros son utilizados como agentes gelificantes, agentes suspensores, constructores de viscosidad, modificadores de liberación, diluyentes, etc. Los surfactantes son utilizados como agentes humectantes, emulsificantes, potenciadores de liberación, agentes de solubilidad, etc.

15

Generalmente los polímeros y los surfactantes pueden o no poseer carga iónica. Pueden ser aniónicos o catiónicos o no iónicos en la naturaleza. Si los excipientes aniónicos se incluyen en la formulación, estos interactúan con los excipientes catiónicos de la formulación y producen productos que no son homogéneos, estéticamente no atractivos y dan lugar a productos no deseados, posibles alérgenos, impurezas, sustancias tóxicas etc. debido a la incompatibilidad.

20

Ya que la dosis es para el tratamiento de pacientes enfermos, estas incompatibilidades en los productos no se pueden aceptar y estos añaden mayor complicación a los pacientes.

25

Los inventores seleccionaron cuidadosamente los excipientes que incluyen los polímeros y surfactantes para el desarrollo de la formulación. Se realizó un estudio a fondo después de la selección de los excipientes preseleccionados. Las posibles interacciones entre los excipientes se les dieron mucho más atención y se realizaron experimentos detallados.

30

Para citar algunos ejemplos acerca de la interacción aniónica – catiónica en la forma de dosificación en crema, los inventores hicieron algunas formulaciones de Fusidato de Sodio (ver tablas 3 – 7) que contienen Goma Xantana y quitosano, polímero del ácido acrílico y quitosano, Lauril Sulfato de Sodio y quitosano, Docusato de Sodio y quitosano y Goma Arábica y quitosano. Los resultados indican claramente la ocurrencia de interacciones que fueron muy visibles y se ve como bultos en el sistema completo. El producto final tampoco fue de apariencia estética sin homogeneidad. La figura 1 adjunta claramente explica la interacción entre el quitosano y los excipientes aniónicos no adecuados. En base a las observaciones y a través del conocimiento acerca de los excipientes, los inventores llegaron a una fórmula robusta sin ningún tipo de interacción posible.

35

Tabla 3: Crema con Ácido Fusídico incorporando Quitosano y Goma Xantana

M No.	Ingredientes	% p/p
1	Fusidato de Sodio (equivalente para hacer ácido Fusídico al 2%)	2.08
2	Quitosano	0.25
3	Ácido Láctico	0.1
4	Goma Xantana	1.0
5	Alcohol cetosteárilico	12.5
6	Vaselina Suave	12.5
7	Polisorbato 80	2
8	Propilenglicol	25
9	Ácido Benzoico	0.2
10	Butilhidroxitolueno	0.01
11	Edetato disódico	0.1
12	Solución de Acido Nítrico 1M	4
13	Ortofosfato de hidrógeno disódico	0.5
14	Agua Purificada	40

Tabla 4: Crema con Ácido Fusídico incorporando quitosano y polímero de ácido acrílico

M No.	Ingredientes	% p/p
1	Fusidato de Sodio (equivalente para hacer ácido fusídico al 2%)	2.08
2	Quitosano	0.25
3	Ácido Láctico	0.1
4	Polímero de Ácido Acrílico	1.0
5	Alcohol cetosteárico	12.5
6	Vaselina Suave	12.5
7	Polisorbato 80	2
8	Propilenglicol	25
9	Ácido Benzoico	0.2
10	Butilhidroxitolueno	0.01
11	Edetato disódico	0.1
12	Solución de Ácido Nítrico 1M	4
13	Ortofosfato de hidrógeno disódico	0.5
14	Agua Purificada	40

5

Tabla 5: Crema con ácido Fusídico incorporando quitosano y sodio lauril sulfato

M No.	Ingredientes	% p/p
1	Fusidato de Sodio (equivalente para hacer ácido fusídico al 2%)	2.08
2	Quitosano	0.25
3	Ácido Láctico	0.1
4	Lauril sulfato de sodio	1.0
5	Alcohol cetosteárico	12.5
6	Vaselina Suave	12.5
7	Polisorbato 80	2
8	Propilenglicol	25
9	Ácido Benzoico	0.2
10	Butilhidroxitolueno	0.01
11	Edetato disódico	0.1
12	Solución de Ácido Nítrico 1M	4
13	Ortofosfato de hidrógeno disódico	0.5
14	Agua Purificada	40

Tabla 6: Crema con ácido Fusídico incorporando quitosano y docusato de sodio

M No.	Ingredientes	% p/p
1	Fusidato de Sodio (equivalente para hacer ácido fusídico al 2%)	2.08
2	Quitosano	0.25
3	Ácido Láctico	0.1
4	Docusato de Sodio	1.0
5	Alcohol cetoestearílico	12.5
6	Vaselina Suave	12.5
7	Polisorbato 80	2
8	Propilenglicol	25
9	Ácido Benzoico	0.2
10	Butilhidroxitolueno	0.01
11	Edetato disódico	0.1
12	Solución de Acido Nítrico 1M	4
13	Ortofosfato de hidrógeno disódico	0.5
14	Agua Purificada	40

Tabla 7: Crema con Ácido Fusídico incorporando Quitosano y goma arábiga

M No.	Ingredientes	% p/p
1	Fusidato de Sodio (equivalente para hacer ácido fusídico al 2%)	2.08
2	Quitosano	0.25
3	Ácido Láctico	0.1
4	Goma Arábiga	1.0
5	Alcohol cetoestearílico	12.5
6	Vaselina Suave	12.5
7	Polisorbato 80	2
8	Propilenglicol	25
9	Ácido Benzoico	0.2
10	Butilhidroxitolueno	0.01
11	Edetato disódico	0.1
12	Solución de Acido Nítrico 1M	4
13	Ortofosfato de hidrógeno disódico	0.5
14	Agua Purificada	40

5

Los productos anteriores (tabla 3 a 7) son ejemplos de productos que no forman cremas homogéneas, sino que producen cremas no homogéneas del tipo ilustrado en la Figura 1. Sin embargo las proporciones declaradas en estos ejemplos son algunas cosas que una persona experta en el arte puede utilizar basado en los conocimientos actualmente disponibles. Solo después de un minucioso y extenso ensayo y error sería posible llegar a los tipos y proporciones correctos de excipientes.

10

Como hemos discutido anteriormente, en una terapia, el ácido Fusídico proporciona alivio contra las infecciones bacterianas. Sin embargo, los aspectos tales como la protección de la piel, sangrado en el sitio, movilidad de patógenos de un sitio a otro, etc., no se dirigen hasta ahora a una terapia de una sola dosis que incluye ácido Fusídico generado in situ a partir de Fusidato de sodio.

15

La presente invención con su aplicación de una sola dosis cubre esta diferencia incorporando quitosano y aprovechando los beneficios requeridos de la protección de la piel (mediante una propiedad que forma la película), deteniendo el sangrado (por medio de la propiedad que coagula la sangre) y la inmovilización de microbios patógenos (debido a su propiedad electrostática catiónica).

20

El valor terapéutico además por incorporación de un excipiente funcional en la forma de quitosano que es un biopolímero en la crema matriz es un subconjunto de los siguientes atributos funcionales del biopolímero:

- Formulación de una micro-película en la superficie de la piel
- Coagulación acelerada de la sangre comparada con las cremas que no contienen los biopolímeros que forman la película.
- 5 - Inmovilización electrostática de los microbios de la superficie debido a la carga catiónica del biopolímero
- Mejoramiento significativo de la epitelización o regeneración de la piel que es de particular ayuda en el daño de la piel causada por severas infecciones así como también heridas y quemaduras.

10 Los esfuerzos inventivos involucrados en el desarrollo de la tecnología de la plataforma cubren mediante incorporación de un biopolímero funcional en los productos de prescripción dermatológica son:

- en identificación del valor terapéutico complementario que dicha incorporación da.
- 15 - en identificación de problemas relacionados a la estabilidad físico-química del producto que resulta de la incorporación del polímero.
- en proporcionar un formato de una sola dosis donde la infección bacteriana ha sido identificada.

20 La importancia de un tratamiento de una sola dosis, particularmente en los países subdesarrollados no se puede exagerar. En la ausencia de acceso a un médico general en muchas partes del sur de Asia o África, y mucho menos de un especialista en piel, una formulación de una sola dosis dramáticamente aumenta las posibilidades de eliminar la causa raíz de la enfermedad de la piel mientras que también permite a la piel regenerarse.

25 Durante las condiciones dermatológicas, las terapias actualmente disponibles no abordan los problemas como la protección de la piel, detener el sangrado, etc. La única formulación innovadora de la presente invención toma cuidado en las condiciones de la piel tratándolos junto con el control del sangrado superficial en el sitio. Se entiende que si el sangrado superficial no es tratado, dará lugar a infecciones microbianas secundarias. La presente invención de manera ventajosa proporciona una solución a esta necesidad.

30 Además, con crecientes presiones sobre los sistemas de soporte médico y la escasez de asistencia / alto costo de la misma, existe una necesidad emergente en todo el mundo para dirigir los siguientes problemas en dichos casos —

- Los pacientes esperan mucho para el tratamiento
- Espera innecesariamente larga cuando van al hospital
- Tienen que regresar tanto como lo necesiten

35 La reducción del tiempo de espera es un problema subyacente fundamental a ser abordados en muchos casos. La presente invención con su terapia de una sola dosis reduce significativamente el tiempo de todo el tratamiento de una enfermedad seria en la piel.

40 **Detalles de la crema medicinal de la presente invención y proceso para fabricarla:**

Estos son proporcionados en la forma de varias representaciones que describen el producto de la presente invención y el proceso para manufacturarla.

45 **Representación preferente no. 1:** Una crema medicinal para el tratamiento tópico de infecciones bacterianas en la piel, y para la cicatrización de heridas relacionadas, caracterizada por que dicha crema comprende un agente antibacteriano, Fusidato de Sodio y un biopolímero proporcionados en una crema base, dicha crema base comprende al menos uno de los siguientes, un conservador, un emulsificante primario y secundario, un material de cera, un co-solvente, un ácido, y agua, preferentemente agua purificada.

50 Representación no. 1: Una crema medicinal como se divulga en la representación preferente No. 1, caracterizada por que dicha crema además comprende cualquiera de los del grupo que comprende un agente amortiguador, un antioxidante, un agente quelante, un humectante, o cualquier combinación del mismo.

Representación no. 2: Una nueva crema dermatológica como se divulga en la representación preferente No. 1 caracterizada por que:

- 55 - dicho ácido Fusídico esta presente en una cantidad entre alrededor de 0.1% p/p y alrededor de 25% p/p, más preferentemente entre 0.5 y 5.0% p/p; y más preferentemente alrededor de 2.00% (p/p), y en el que la cantidad de dicho Fusidato de sodio utilizado para formar in situ dicho ácido Fusídico se encuentra en el rango entre 0.1% (p/p) a alrededor de 25% (p/p), preferentemente desde alrededor de 0.5% (p/p) a alrededor de 5% (p/p) y más preferentemente alrededor de 2.08% (p/p), y
- 60 - dicho biopolímero es en la forma de quitosano, agregado en una cantidad entre alrededor de 0.01% p/p, y alrededor de 1% por peso, preferentemente desde alrededor de 0.01% p/p a alrededor de 0.5% p/p y más preferentemente alrededor de 0.25% p/p,
- dichos emulsificantes primarios y secundarios son seleccionados del grupo que comprende alcohol Cetostearílico, Cetomacrogol – 1000, Polisorbato—80, Span—80 y similares y
- 65 - agregados en una cantidad de alrededor de 1% (p/p) a 20% (p/p); dichos materiales de cera son seleccionados del grupo que comprende vaselina suave blanca, vaselina líquida, vaselina

5 dura, y similares, o cualquier combinación de la misma, y se agrega en una cantidad desde
 alrededor de 5% (p/p) a 30% (p/p); dicho co-solvente es seleccionado de un grupo que
 comprende Propilenglicol, Hexilenglicol, Polietilenglicol—400, Miristato de isopropilo y
 similares, o cualquier combinación de los mismos, y agregados en una cantidad desde
 10 alrededor de 5% (p/p) a 50% (p/p); dicho ácido es seleccionado de un grupo que comprende
 HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico y similares, o cualquier combinación del mismo, y agregados
 en una cantidad de alrededor de 0.005% (p/p) a 0.5 % (p/p); dicho conservador es
 seleccionado del grupo que comprende Metilparabeno, Propilparabeno, Clorocresol, Sorbato
 de potasio, ácido Benzoico y similares, o cualquier combinación del mismo, y agregado en una
 cantidad de alrededor de 0.05% (p/p) a 0.5% (p/p); dicha agua es agregada en la cantidad en
 el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 30% (p/p) a 50% (p/p), más
 preferentemente 35% (p/p) a 45% (p/p), preferentemente agua purificada.

15 Representación No. 3: Una nueva crema medicinal como se divulga en la representación preferente No. 1 y la
 representación No. 2, además comprende un agente amortiguador que es seleccionado del grupo que
 comprende Ortofosfato Hidrogeno Disodico, Ortofosfato Hidrogeno Sodico, y similares, o cualquier combinación
 del mismo, y agregado en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 1.00% (p/p).

20 Representación No. 4: Una nueva crema medicinal como se divulga en la representación preferente No. 1 y la
 representación No. 2 y 3, que además comprende un antioxidante que es seleccionado del grupo que
 comprende Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno, y similares, o cualquier combinación de los mismos, y
 agregados en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 1% (p/p).

25 Representación No. 5: Una nueva crema medicinal como se divulga en la representación preferente No. 1 y las
 representaciones No. 2 a 4, que además comprende un agente quelante que es seleccionado de un grupo que
 comprende EDTA Disodico, y similares, o cualquier combinación del mismo, y agregado en una cantidad de
 alrededor de 0.05% (p/p) a 1% (p/p).

30 Representación No. 6: Una crema novedosa como se divulga en la representación preferente No. 1 y las
 representaciones No. 2 a 5, que además comprende un humectante que es seleccionado de un grupo que
 comprende Glicerina, Sorbitol, Propilenglicol y similares, o cualquier combinación de los mismos, y agregado en
 una cantidad de alrededor de 5% (p/p) a 50% (p/p).

35 **Representación preferente 2:** La representación preferente de la invención divulga un proceso para hacer la
 crema dermatológica que contiene ácido Fusídico, dicho proceso comprende los pasos de utilizar Fusidato de
 sodio como materia prima del IFA y que lo convierte in situ en ácido Fusídico bajo un ambiente libre de oxígeno
 en una crema base.

40 Representación No. 7: En una representación de la presente invención, se divulga el proceso para hacer la
 composición, caracterizada porque el paso de conversión del Fusidato de sodio in situ a ácido Fusídico de la
 representación preferente No. 2 comprende los pasos de:

- 45 a) Calentar el agua purificada en el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 30% (p/p)
 a 50% (p/p), más preferentemente 35% (p/p) a 45% (p/p) en un recipiente para la fase acuosa
 de 70° C hasta 80° C,
- 50 b) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa un conservador, seleccionado del grupo que
 comprende Metilparabeno, Propilparabeno, Clorocresol, Sorbato de Potasio, ácido Benzoico y
 similares ya sean solos o en combinación con los mismos, en una cantidad entre 0.05% (p/p) a
 0.5 % (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.2% (p/p), más
 preferentemente ácido Benzoico.
- 55 c) Mezclar la mezcla utilizando un agitador de 10 hasta 50 RPM mientras que se mantiene la
 temperatura de la mezcla a 70° C hasta 80° C,
- 60 d) Agregar materiales de cera, seleccionados del grupo que comprende, vaselina blanca,
 vaselina líquida, vaselina dura y similares, ya sea sola o en cualquier combinación de la
 misma, en una cantidad entre de 5% (p/p) a 20% (p/p), preferentemente 15% (p/p), más
 preferentemente 12.5 % (p/p), en un recipiente para la fase oleosa y fundir dicha cera
 calentado de 70° C a 80° C,
- 65 e) Agregar a dicho recipiente para la fase oleosa un emulsificante primario, preferentemente en la
 forma de un surfactante no iónico, seleccionado del grupo que comprende alcohol
 cetosteárico, Cetomacrogol-1000, ya sea solo o cualquier combinación del mismo,
 preferentemente alcohol cetosteárico en una cantidad entre 1% (p/p) a 15% (p/p),
 preferentemente 15% (p/p), más preferentemente 12.5% (p/p), y opcionalmente un
 emulsificante secundario seleccionado del grupo que comprende polisorbato-80, Span-80 y
 similares, preferentemente Polisorbato-80, en una cantidad entre 1 a 5% (p/p), más
 preferentemente 2% (p/p) y mezclar la mezcla a fondo, preferentemente utilizando un agitador,
 de 10 a 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de 70° C hasta 80° C,
- f) Transferir al vacío en el rango de menos de 1000 a menos de 300 mm de mercurio y a 70° C a
 80° C los contenidos de los recipientes de la fase acuosa y de la fase oleosa al recipiente de la
 mezcla y mezclarla completamente, preferentemente utilizando un agitador, a 10 a 50 RPM
 para formar una emulsión,
- g) Enfriar dicha emulsión a 45° C preferentemente circulando agua fría, preferentemente de 8° C

- h) a 15° C desde una torre de enfriamiento en la cubierta del recipiente de la mezcla,
 En un recipiente para el IFA se agrega un co-solvente que es seleccionado de un grupo que comprende Propilenglicol, Hexilenglicol, Polietilenglicol 400 y similares, ya sea solo o en cualquier combinación con los mismos, en una cantidad de alrededor de 5% (p/p) a 40% (p/p), preferentemente 30% (p/p), más preferentemente 25% (p/p), preferentemente propilenglicol, sometiendo los contenidos de dicho recipiente para el IFA a una purga con gas inerte, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno, y se agrega el Fusidato de sodio a la mezcla, dicho Fusidato de sodio agregado en una cantidad entre 0.1%(p/p) a alrededor de 25%(p/p), presentemente desde alrededor de 0.5%(p/p) a alrededor de 5%(p/p) y más preferentemente alrededor de 2.08%(p/p) y disolviendo dicho Fusidato de Sodio en la mezcla,
- 5
- 10
- i) Ajustar el pH de la mezcla en el recipiente del IFA del paso h por debajo de 2 utilizando un ácido, seleccionado de un grupo que contiene ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente ácido nítrico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.25% (p/p),
- 15
- j) Transferir los contenidos del recipiente del IFA del paso i al recipiente de la mezcla del paso g con el continuo agitación a 10 hasta 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno,
- 20
- k) En un recipiente por separado se agrega un ácido, seleccionado del grupo que comprende ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente ácido láctico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.1% (p/p), y agua purificada desde alrededor de 0.1% (p/p) a 10 % (p/p), preferentemente 8% (p/p), más preferente 5% (p/p) para formar una mezcla y disolver dicho biopolímero, Quitosano en una cantidad entre 0.01% y alrededor de 1% por peso, preferentemente desde alrededor de 0.01 % (p/p) a alrededor de 0.5% (p/p) y más preferentemente alrededor de 0.25% (p/p).
- 25
- l) Transferir los contenidos de la mezcla de biopolímero del paso k al recipiente de la mezcla del paso g con agitación continuo de 10 a 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM bajo purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte preferentemente es nitrógeno.
- 30
- m) Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla de 30° C a 37° C utilizando circulación de agua fría desde una torre de enfriamiento de 8° C a 15° C en la cubierta del recipiente de la mezcla,
- 35
- n) Apagar el agitador y el homogenizador y remover la mezcla del recipiente de la mezcla del paso m a un contenedor de almacenamiento.

Representación No. 8: En una representación de la presente invención, el co-solvente del paso h de la anterior representación no. 7 también sirve como un humectante. Sin embargo, en otra representación de la invención, se puede agregar otro humectante adicional, seleccionado de un grupo que comprende Glicerina, Sorbitol, Propilenglicol y similares, ya sea solo o en combinación del mismo, para formar uno de alrededor de 5% (p/p) a 40% (p/p), preferentemente 30% (p/p), más preferentemente 25 % (p/p).

40

Representación No. 9: En otra representación de la presente invención el proceso descrito en la representación no. 8 además incorpora agregando un agente quelante seleccionado del grupo que comprende EDTA Disodico y similares, ya sea solo o en combinación del mismo, para formar uno de alrededor de 0.01 % (p/p) a 1 % (p/p), preferentemente 0.5 % (p/p), más preferentemente 0.1 % (p/p).

45

Representación No. 10: En otra representación de la presente invención, el proceso descrito en las representaciones no. 8 y 9 además se incorpora un agente amortiguador seleccionado del grupo que comprende Ortofosfato Hidrogeno Disodico, Ortofosfato Hidrogeno Sódico y similares de alrededor de 0.001% (p/p) a 1.00% (p/p), preferentemente 0.05% (p/p), más preferentemente 0.5% (p/p).

50

Representación No. 11: En otra representación más de la presente invención el proceso que se describe en las representaciones no. 8 a 10 además incorpora antioxidantes seleccionados del grupo que comprende Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno y similares, de alrededor de 0.001% (p/p) a 5% (p/p), preferentemente 0.1% (p/p), más preferentemente 0.01% (p/p).

55

Representación No. 12: Se divulga otro proceso de elaboración de la composición como por las representaciones preferentes, dicho proceso comprende los pasos de:

- a) Calentar el agua purificada en el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 30% (p/p) a 50% (p/p), más preferentemente 35% (p/p) a 45% (p/p) en un recipiente para la fase acuosa de 70° C hasta 80° C,
- 60
- b) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa un conservador, seleccionado del grupo que comprende Metilparabeno, Propilparabeno, Clorocresol, Sorbato de Potasio, ácido Benzoico y similares ya sean solos o en combinación con los mismos, en una cantidad entre 0.05% (p/p) a 0.5 % (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.2% (p/p), más preferentemente ácido Benzoico.
- 65
- c) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa del paso b, un agente quelante seleccionado

ES 2 404 156 T3

- del grupo que comprende EDTA disódico y similares, ya sea solo o en cualquier combinación con el mismo, en una cantidad entre 0.01%(p/p) a 1%(p/p), preferentemente 0.5% (p/p), más preferentemente 0.1% (p/p),
- 5 d) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa del paso c, un agente amortiguador seleccionado del grupo que comprende Ortofosfato Hidrogeno Disódico, Ortofosfato Hidrogeno Sódico y similares, en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 1.00 (p/p), preferentemente 0.05% (p/p), más preferentemente 0.5% (p/p).
- 10 e) Mezclar la mezcla del paso d utilizando un agitador de 10 hasta 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de 70° C hasta 80° C,
- f) Agregar materiales de cera, seleccionados del grupo que comprende, vaselina blanca, vaselina líquida, vaselina dura y similares, ya sea sola o en cualquier combinación de la misma, en una cantidad entre de 5% (p/p) a 20% (p/p), preferentemente 15% (p/p), más preferentemente 12.5 % (p/p), a un recipiente para la fase oleosa y fundir dicha cera calentado de 70° C a 80° C,
- 15 g) Agregar a dicho recipiente para la fase oleosa un emulsificante primario, preferentemente en la forma de un surfactante no iónico, seleccionado del grupo que comprende alcohol cetosteárico, Cetomacrogol-1000, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente alcohol cetosteárico en una cantidad entre 1% (p/p) a 15%(p/p), preferentemente 15%(p/p), más preferentemente 12.5%(p/p), y opcionalmente un emulsificante secundario seleccionado del grupo que comprende polisorbato-80, Span-80 y similares, preferentemente Polisorbato-80, preferentemente en una cantidad entre 1% (p/p), a 5% p/p, más preferentemente 2% (p/p) y mezclar la mezcla completamente, preferentemente utilizando un agitador, de 10 a 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla a 75° +/- 5 °C,
- 20 h) Transferir al vacío en el rango de menos de 1000 a menos de 300 mm de mercurio y a 75° +/- 5 °C los contenidos de las recipientes de la fase acuosa y la fase oleosa y mezclar la mezcla completamente preferentemente utilizando un agitador, de 10 a 50 RPM para formar una emulsión,
- 25 i) Enfriar dicha emulsión a 45° C preferentemente circulando agua fría, preferentemente de 8° C a 15° C desde una torre de enfriamiento en la cubierta del recipiente de la mezcla,
- 30 j) En un recipiente para el IFA se agrega un co-solvente, seleccionado de un grupo que comprende Propilenglicol, Hexilenglicol, Polietilenglicol 400 y similares, ya sea solo o en cualquier combinación con los mismos, en una cantidad entre 5% (p/p) a 40% (p/p), preferentemente 30% (p/p), más preferentemente 25% (p/p), preferentemente propilenglicol, y disolviendo un antioxidante, seleccionado del grupo que comprende Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno y similares, ya sea solos o en alguna combinación de los mismos, en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 5% (p/p), preferentemente 0.1% (p/p), más preferentemente 0.01% (p/p), preferentemente Butilhidroxitolueno en dicho glicol mezclando continuamente.
- 35 k) someter los contenidos de dicho recipiente del IFA a una purga de gas inerte, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno, y se agrega el Fusidato de sodio a la mezcla, dicho Fusidato de sodio agregado en una cantidad entre 0.1%(p/p) a alrededor de 25%(p/p), preferentemente desde alrededor de 0.5%(p/p) a alrededor de 5%(p/p) y más preferentemente alrededor de 2.08%(p/p) y disolviendo dicho Fusidato de Sodio en la mezcla,
- 40 l) Ajustar el pH de la mezcla en el recipiente del IFA del paso h por debajo de 2 utilizando un ácido, seleccionado de un grupo que comprende ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente ácido nítrico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.25% (p/p),
- 45 m) Transferir los contenidos del recipiente del IFA del paso l al recipiente de la mezcla del paso i con agitación continua de 10 hasta 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM bajo purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno,
- 50 n) En un recipiente por separado se agrega un ácido, seleccionado del grupo que comprende ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente ácido láctico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.1% (p/p), y agua purificada desde alrededor de 0.1% (p/p) a 10 % (p/p), preferentemente 8% (p/p), más preferente 5% (p/p) para formar una mezcla y disolver dicho biopolímero, Quitosano en una cantidad entre 0.01% y alrededor de 1% por peso, preferentemente desde alrededor de 0.01 % (p/p) a alrededor de 0.5% (p/p) y más preferentemente alrededor de 0.25% (p/p).
- 55 o) Transferir los contenidos de la mezcla de biopolímero del paso n al recipiente de la mezcla del paso i con agitación continua de 10 a 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM bajo purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte preferentemente es nitrógeno.
- 60 p) Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla del paso o de 30° C a 37° C utilizando
- 65

circulación de agua fría desde una torre de enfriamiento de 80° C a 15° C en la cubierta del recipiente de la mezcla,

- q) Apagar el agitador y el homogenizador y remover la mezcla del recipiente de la mezcla del paso n a un contenedor de almacenamiento.

5

El co-solvente del paso j también sirve como un humectante. Sin embargo, en una representación de la invención, se puede agregar otro humectante adicional, seleccionado de un grupo que comprende Glicerina, Sorbitol, Propilenglicol y similares, ya sea solo o en combinación del mismo, para formar una de alrededor de 5% (p/p) a 40% (p/p), preferentemente 30% (p/p), más preferentemente 25 % (p/p).

10

La crema obtenida utilizando el proceso de la presente invención es blanca homogénea a color blanquecina y de consistencia viscosa. El pH del producto hecho utilizando el proceso de la presente invención es de alrededor de 3 a 6. Por otro lado, los ungüentos con Fusidato de Sodio que están comercialmente disponibles son grasosos y cosméticamente no elegantes.

15

Es importante que el fármaco activo penetre la piel para la eficacia bio-dérmica óptima. El tamaño de la partícula del fármaco juega un papel importante. Es necesario que el fármaco activo este disponible en una forma finamente dispersa para que el producto sea eficaz. También esto ha de lograrse en un ambiente de pH seguro y compatible con la piel (4.0 a 6.0). Para lograr todo eso, es importante elegir los vehículos o co-solventes correctos para la disolución o dispersión del fármaco.

20

El análisis del tamaño de partícula se llevo a cabo en la crema hecha utilizando el proceso de la presente invención y algún producto comercialmente disponible (muestras A, C, D, F, G y K). Se evaluó el tamaño máximo o mínimo de las partículas, el tamaño medio de la partícula y la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Tabla 8: Análisis del tamaño de la partícula

	Tamaño mínimo de la Partícula (m)	Tamaño máximo de la Partícula (m)	Tamaño medio de la Partícula (m)	Desviación Estándar	Coficiente de Variación
Presente Invención	2.33	16.30	10.01	3.982	0.397
A	7.23	39.58	18.09	9.251	0.511
C	6.07	32.69	14.11	6.692	0.474
D	9.8	27.52	18.48	4.98	0.269
F	7.93	19.90	14.82	4.033	0.272
G	7.29	29.48	15.25	6.065	0.398
K	5.75	32.63	16.80	8.112	0.483

25

Los resultados del análisis de distribución del tamaño de partícula en la Tabla 8 indicaron claramente la presencia de acido Fusídico de tamaño de partícula fina en el producto de la presente invención, el tamaño que es ventajosamente más reducida que la de los productos convencionales. Esta se atribuye al hecho de que el producto instantáneo esta hecho utilizando Fusidato de Sodio utilizado la conversión in situ del Fusidato de sodio a acido Fusídico en una forma finamente dispersa. Todo lo de los parámetros medidos son mejores que los que se encontraron en las cremas comercialmente disponibles que contienen acido Fusídico. Esta es otra clara ventaja del producto divulgado en la presente sobre los productos comercialmente disponibles.

30

El producto de la presente invención es eficaz debido a la actividad antibacteriana marcada del acido Fusídico regenerado el cual esta disponible en una partícula de tamaño reducido que los productos convencionales, y en una forma finamente dispersa.

35

El inventor ha filtrado diferentes co-solventes como el Propilenglicol, Hexilenglicol, Polietilenglicol 400 y similares y disuelto el Fusidato de Sodio en uno de los anteriores co-solventes que varían de alrededor de 5% (p/p) a 40% (p/p) bajo purga de gas inerte y al vacío y convertido a ácido Fusídico in situ agregando un ácido como HCl, H₂SO₄, HNO₃. El ácido láctico y similares de alrededor de 0.005% (p/p) a alrededor de 0.5% (p/p) bajo agitación y obteniendo ácido Fusídico con mayor estabilidad y en forma de solución, que hace que nuestro producto final en una crema base la cual penetra fácilmente la piel y de alta eficacia, y también altamente derma-compatible teniendo un pH de alrededor de 3.0 a alrededor de 6.0.

40

La estabilidad del producto es confirmada por los estudios de estabilidad realizados durante 6 meses según las guías ICH y la comparación de los estudios sobre el estrés hechos para el producto en casa con los de los productos disponibles comparables.

45

Datos Experimentales:

50

Los experimentos de estabilidad de los IFAs se llevaron a cabo (ver tablas 10-15) utilizando los productos de la presente invención y los productos comercialmente disponibles. Las pruebas se llevaron a cabo para observar (o

medir, como fuera apropiado) la apariencia física del producto, el valor del pH y el ensayo del IFA por un periodo de tiempo. Las pruebas también se llevaron a cabo para evaluar la estabilidad sometiendo el producto a estudios de estrés tales como prueba de autoclave y prueba de degradación oxidativa. Además, los estudios in Vitro de la zona de inhibición antimicrobiana y los estudios pre-clínicos tales como los estudios de coagulación de la sangre y estudios de sanación de heridas y quemaduras también se llevaron a cabo por un periodo de tiempo. Cada gramo del producto de la presente invención utilizado para las pruebas contenía Fusidato de Sodio como materia prima inicial en la cantidad requerida para producir aproximadamente 2% (p/p) de ácido Fusídico en el producto final.

El producto utilizado para las pruebas de los Estudios de Estabilidad, pruebas de autoclave y degradación Oxidativa contenía aproximadamente 10% extra de IFA (exceso). El producto de la presente invención utilizado para los estudios contenía crema con ácido Fusídico preparada utilizando Fusidato de sodio como material inicial. Se empaço en un tubo de aluminio colapsible y cada gramo del producto contenía 20.8 mg de Fusidato de Sodio (de conformidad con BP), que es equivalente a 20 mg de ácido Fusídico (conforme a BP). Los detalles del análisis en los productos comparables comercialmente disponibles (cremas con Ácido Fusídico) se proporcionan en las tablas 14 y 15 como sea apropiado.

Es evidente de las tablas 10 – 12 que en todas las cuentas el valor de pH, la apariencia física, y la estabilidad, el producto de la presente invención es muy bueno. La Tabla 13 proporciona fechas de referencia para las muestras A-I que se tomaron de las cremas comercialmente disponibles de ácido Fusídico y utilizadas para los análisis.

La presente invención será elucida con referencia a los ejemplos que lo acompañan que contiene los datos de los estudios de estabilidad y composición que sin embargo, su objetivo es de ninguna forma limitar la invención.

La composición de la crema final se da en la siguiente tabla 9.

Ejemplo--: Tabla 9 – Crema de ácido Fusídico (equivalente a 2.08% de Fusidato de sodio p/p) + con Quitosano 0.25% (p/p)

No. M	Ingredientes	Especificación	Cntd para 350 kg	% p/p
1	Fusidato de SODIO (equivalente para hacer ácido fusídico al 2%)	BP	7.28 kg	2.08
2	Quitosano	USP/NF	0.875 kg	0.25
3	Ácido Láctico	IP	0.350 kg	0.1
4	Alcohol Cetostearílico	IP	43.75 kg	12.5
5	Vaselina Suave Blanca	IP	43.75 kg	12.5
6	Polisorbato 80	IP	7.0 kg	2
7	Propilenglicol	IP	87.5 kg	25
8	Ácido Bezoico	IP	0.7 kg	0.2
9	Butilhidroxitolueno	IP	0.035 kg	0.01
10	Edetato Disódico	IP	0.35 kg	0.1
11	Solución de ácido Nítrico 1M	IP	14.0 l	4
12	Ortofosfato hidrógeno disódico	IP	1.75 kg	0.5
13	Agua Purificada	IP	142.7	40.77

30 PRODUCTO: CREMA CON FUSIDATO DE SODIO

EMPAQUE: tubo de aluminio colapsible

Composición: Cada gr. contiene Fusidato de Sodio BP equivalente a Ácido Fusídico BP 2.0%

35 Tabla 10: Prueba de Descripción, Lote No. SCC-41

Parámetro medido: Apariencia Física

Mejor valor del parámetro medido: Crema blanca homogénea a blanquecina viscosa

Método de medición: Observación a simple vista

Condiciones	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses
40°C 75% HR	Crema Blanca Homogenea a Blanquecina Viscosa	Mismo como inicial	Mismo como inicial	Mismo como inicial	Mismo como inicial
30°C 65% HR		Do	Do	Do	Do
25°C 60% HR		Do	Do	Do	Do
Ciclo de Temp		Do	-	-	-
Congelación y Descongelación		Do	-	-	-

Tabla 11: Prueba de pH, Lote No. SCC-41

5

Parámetro medido: pH; límites de parámetro medido: 3-6
Método de medición: Medidor de pH digital

Condiciones	Inicial	1er Mes	2do Mes	3er Mes	6to Mes
40°C 75% HR	4.32	4.31	4.31	4.30	4.29
30°C 65% HR	-	4.32	4.31	4.30	4.30
25°C 60% HR	-	4.32	4.32	4.31	4.30
Ciclo de Temperatura	-	4.28	-	-	-
Congelación y descongelación	-	4.29	-	-	-

10

Tabla 12: Prueba de Ensayo (%), Lote No. SCC-41

Parámetro Medido: Ensayo (%); Límites de parámetro medido: 90-110
Método de medición: Método HPLC

Condiciones	Inicial	1er Mes	2do Mes	3er Mes	6to Mes
40°C 75% HR	109.10	108.86	108.66	108.21	108.05
30°C 65% HR	-	108.73	108.71	108.58	108.31
25°C 60% HR	-	108.89	108.75	108.64	108.45
Ciclo de Temperatura	-	108.13	-	-	-
Congelación y descongelación	-	108.22	-	-	-

15

Tabla 13

Número de Muestra	Fecha de Manufactura	Fecha de Vencimiento
Presente Invención	Oct'09	Sep'11
Muestra A	Ago'09	Jul'11
Muestra B	Ago'09	Jul'11
Muestra C	Jul'09	Jun'11
Muestra D	Jul'09	Jun'11
Muestra E	Ago'09	Jul'11
Muestra F	Ago'09	Jul'11
Muestra G	Ago'09	Jul'11
Muestra H	Jul'09	Jun'11
Muestra I	Dic '09	Nov-11

5

Tabla 14: Prueba de Análisis de (%) Autoclave

Parámetro Medido: Ensayo (%); Límites de parámetro medido: 90-110
Método de medición: Método HPLC

No. Ser	Nombre de los productos y Detalles	Análisis-I (%)			Análisis-II (%)			Desecenso medio del Análisis-I y Análisis-II
		Inicial	Después de Autoclave	% de Caída	Inicial	Después de Autoclave	% de Caída	
1	Presente Invención	110.47	104.61	5.86	110.62	104.86	5.76	5.81
2	Muestra A	101.81	91.79	10.02	100.93	91.65	9.28	9.65
3	Muestra B	92.69	83.54	9.15	91.13	83.08	8.05	8.6
4	Muestra C	110.47	98.56	11.91	110.2	99.21	10.99	11.45
5	Muestra D	101.3	94.84	6.46	102.13	94.65	7.48	6.97
6	Muestra E	100.99	94.51	6.48	100.21	93.51	6.70	6.59
7	Muestra F	96.33	84.15	12.18	95.88	85.12	10.76	11.47
8	Muestra G	104.75	93.19	11.56	103.25	93.12	10.13	10.84
9	Muestra H	101.26	88.35	12.91	100.86	87.98	12.88	12.89
10	Muestra I	101.58	87.06	14.52	100.61	88.01	12.6	13.56

10

Tabla 15: Prueba de Análisis de Degradación Oxidativa (%)

Parámetro Medido: Ensayo (%);
Límites de parámetro medido: NA
Método de medición: Método HPLC

15

No. Ser	Nombre de los Productos y Detalles	Análisis (%)		
		Inicial	Después de Oxidación	% de Degradación
1	Presente Invención	110.47	106.75	3.72
2	Muestra A	101.81	95.63	6.18
3	Muestra B	92.69	83.15	9.54
4	Muestra C	110.47	101.93	8.54
5	Muestra D	101.3	93.25	8.05
6	Muestra E	100.99	95.47	5.52
7	Muestra F	96.33	90.70	5.63
8	Muestra G	104.75	96.46	8.29
9	Muestra H	101.26	94.53	6.73
10	Muestra I	101.58	88.92	12.66

Inferencia de la Tabla 14: Los resultados del ensayo de los análisis autoclave (121 °C aplicados durante 15 Minutos) indican que las muestras comercialmente disponibles de las cremas con ácido Fusídico (No. Sr 2-10) muestran mayor porcentaje de caída en el contenido de IFA que la del producto de la presente invención (No. Sr 1).

Inferencia de la Tabla 15: Los resultados del anterior ensayo del análisis de degradación oxidativa (30% de Solución de peróxido de hidrógeno durante un periodo de 12 horas) indicaron que las diversas muestras en el Mercado de las Cremas con ácido Fusídico (Sr. Nos 2—10) muestran significativamente mayor degradación del IFA (indicado por el porcentaje de caída en el contenido del IFA) que la del producto de la presente invención (Sr. No. 1).

De los datos anteriores, es evidente que el producto de la presente invención es más estable en condiciones ambientales y también a temperaturas elevadas y condiciones de almacenamiento húmedas. También los estudios de autoclave y estudios de degradación oxidativa además confirmaron la estabilidad del producto. Esto es una principal ventaja de sobre las cremas con ácido Fusídico disponibles. La estabilidad del producto se ve determinado por la predicción de vida útil de la formulación utilizando gráficas de Arrhenius de degradación empleando Nova-LIMS software.

La actividad microbiana/antibacteriana del producto es confirmada por los estudios in vitro la Zona de Inhibición antimicrobiana para el producto contra el *Staphylococcus aureus*. Los detalles de los estudios se detallan a continuación en la Tabla 16.

Tabla 16

No. S	Muestra	Dosis	Rango del Diámetro de la Zona (mm)	Inferencia
1	Estándar de Referencia (ácido Fusídico)	10mcg	21 – 33	Sensible
		20mcg	20 – 30	Sensible
		50mcg	25 – 32	Sensible
2	Control Positivo (Penicilina G)	10 Unidades	21 – 27	Resistente
3	Control Negativo (DMSO 1%)	NA	NIL	NIL
4	Muestra (Sustancia de Prueba) -producto de la presente invención 2%)	10mcg	21 – 23	Sensible
		20mcg	24 – 26	Sensible
		50mcg	21 – 24	Sensible

De los datos anteriores es evidente que el producto tiene adecuada actividad antimicrobiana/antibacteriana para

tratar infecciones bacterianas primarias y secundarias.

Una comparación de la tabla 9 con las tablas 3 a 7 ilustrara la diferencia en los productos que se basarían en el diseño del fármaco convencional y el estudio inventivo en la presente invención.

5 **Método de Aplicación de la Crema:**

La crema es aplicada después de la limpieza profunda y secado del área afectada. Se aplicará suficiente crema para cubrir la piel afectada rodeando el área. La crema se podrá aplicar de 2 a 4 veces por día dependiendo de las condiciones de la piel para completar el periodo del tratamiento, a pesar de haber mejorado.

10

Experimentos.

Se llevaron a cabo los experimentos con la crema en laboratorio así como también se utilizaron los modelos adecuados de animales infligidos con heridas de escisión. Se probaron cuatro aspectos – contracción de la herida, epitelización, tiempo de coagulación de la sangre, y formación de película. Estos aspectos juntos sugieren que los microbios fueron inmovilizados por lo tanto lo conduce a la efectiva sanación de heridas.

15

A. Contracción de la Herida

20

La actividad de sanación de heridas de escisión de la crema de la presente invención se determino a través de la experimentación con animales. Una herida de escisión de 2.5 cm de diámetro se provoco cortando todo el espesor de la piel. La cantidad de contracción de la herida observada durante un periodo indico que la crema de la presente invención proporciona significativamente más mejoras en la contracción de la herida que las que se lograron con la aplicación de una crema convencional.

25

B. Periodo de Epitelización

La epitelización de las heridas ocurrió en menos días utilizando la crema de la presente invención comparado con los días que se llevan para la epitelización utilizando las cremas convencionales. Por lo tanto un beneficio de la crema de la presente invención es que facilita la epitelización más rápida de la piel que cuando se utilizan cremas convencionales.

30

C. Coagulación de la Sangre

35

El tiempo de coagulación de la sangre se observo en ambos grupos de animales; el grupo control no tratado, y el grupo control tratado con el producto de la presente invención. Se observó una disminución estadísticamente significativa en el tiempo de coagulación de la sangre, en animales tratados cuando se comparó con los animales del grupo control. Se observo el porcentaje medio de reducción de 35-45% para el tiempo de coagulación de la sangre que utiliza el producto de la presente invención.

40

Propiedades de Formación de Película:

Es evidente de la figura 1 que el quitosano no pierde su propiedad de formación de película en la presencia de los excipientes utilizados para la preparación de la crema en la presente invención.

45

Resultados y Discusión:

Es evidente que las propiedades del quitosano cuando se utiliza en las formulaciones contiene los excipientes utilizados en la invención actual no son comprometidos de ninguna forma. Esto se ha logrado a través de la cuidadosa selección de los excipientes. Por ejemplo, nuestros experimentos muestran que los excipientes ampliamente utilizados como goma xantana o Carbopol precipitan en combinación con el quitosano debido a sus interacciones catiónicas, aniónicas.

50

El impacto terapéutico, como se observo en la prueba en animales, de la adición de quitosano a agentes antibacterianos del Fusidato de Sodio, se muestra en la siguiente tabla considerando diversos aspectos de la cura terapéutica de una condición de piel comprometida:

55

Tabla 17

Aspecto Terapéutico	Cremas existentes	Productos de la presente invención
1. Tiempo de Coagulación de la sangre	Ninguna reclamada explícitamente	Reducción estadísticamente significativa en el tiempo de coagulación como es evidente mediante los ensayos pre-clínicos en animales
2. Inmovilización de los microbios	Ninguna reclamada explícitamente	Se espera inmovilizar los microbios de la superficie debido a la carga catiónica del quitosano
3. Soporte de crecimiento epidérmico	Ninguna reclamada explícitamente	Es bien sabido que el quitosano posee propiedades que tienen una acción complementaria en el crecimiento epidérmico. Este aspecto funcional del quitosano es preservado en el producto de la presente invención.
4. Formación de Micro-película	Ninguna reclamada explícitamente	Si (véase figura 2)
5.Efecto medicinal de curación sobre toda la herida	Estándar como los productos existentes	Proporciona propiedades de curación superiores

5

Tabla 18: Propiedades de sanación de heridas de la presente invención

Criterio de Medición	Grupos	Media +/- SE (Días)	Valor p	Significancia Estadística
Periodo de epitelización	Control	21.75 +/- 0.25	-	
	Presente Invención	17.25 +/- 1.5	0.042	Importante
% de contracción de la herida (media +/- SEM) el día 4 después de la inflicción de la herida	Control	0.028 +/- 3.76	-	
	Presente Invención	34.03 +/- 5.66	0.004	Importante
% de contracción de la herida (media +/- SEM) el día 8 después de la inflicción de la herida	Control	15.63 +/- 4.24		
	Presente Invención	53.4 +/- 3.9	0.0001	Importante
% de contracción de la herida (media +/- SEM) el día 12 después de la inflicción de la herida	Control	23.4 +/- 3.44		
	Presente Invención	71.6 +/- 7.67	0.0001	Importante
% de contracción de la herida (media +/- SEM) el día 16 después de la inflicción de la herida	Control	58.1 +/- 8.4		
	Presente Invención	92.4 +/- 7.5	0.0001	Importante

Los estudios de sanación de la herida se llevaron acabo en animales y se utilizo la crema de la presente invención. Los resultados se incorporaron en la Tabla 18.

5 Es evidente que la habilidad de formación de película del quitosano incorporado en la crema permite mejor acceso del agente antibacterial, Fusidato de sodio, al área infectada y resulta en un mejor funcionamiento de los IFAs.

10 La eficacia terapéutica de la crema aplicada de forma tópica de la presente invención es debido a la actividad antibacteriana pronunciada del Fusidato de sodio contra los organismos responsables de las infecciones de la piel, a la habilidad exclusiva de los activos para penetrar la piel intacta y a sanar heridas y a las propiedades calmantes del quitosano.

Es evidente de la tabla 18 que la habilidad de la crema de la presente invención de lograr un nivel estadísticamente significativo de epitelización así como la contracción de la herida es sorpresivamente mayor a la de las terapias actualmente disponibles.

15 Es evidente de la discusión anterior que la presente invención ofrece las siguientes ventajas y los aspectos exclusivos sobre las composiciones dermaceuticas actualmente disponibles para infecciones bacterianas y para la curación de heridas de la piel:

20 1. La crema de la presente invención incorpora un biopolímero amigable para la piel en la forma de quitosano proporciona resultados terapéuticos mejorados. Es evidente la reducción del tiempo de coagulación, efecto epitelial incrementado, y alivio más rápido de la infección e inflamación y contracción de la herida.

25 2. La crema de la presente invención incorpora un biopolímero sin comprometer la estabilidad de la crema matriz y sin afectar adversamente el funcionamiento de los ingredientes farmacéuticos conocidos. Esto se ha logrado a través de la cuidadosa selección de excipientes funcionales para omitir los aspectos no deseados de la compatibilidad/estabilidad físico-química y bio-liberación.

3. La crema de la presente invención proporciona un tratamiento integrado de uni-dosis o dosis única hasta el momento no disponible en prescripción de formulaciones dermacéuticas.

30 4. La crema novedosa de la presente invención es adecuadamente estable/eficaz en condiciones ambientales y no requiere control de temperatura especial durante el transporte/almacenamiento – por lo tanto, hay un largo camino en la consecución de estos objetivos sociales.

35 De acuerdo a otra representación de la presente invención, también se proporciona un proceso para el tratamiento de infecciones bacterianas en la piel, y sanación de heridas que involucran la piel humana con la composición anteriormente divulgada.

40 Si bien la descripción anterior contiene mucha especificidad, no debe construirse como limitación en el ámbito de la invención, sino más bien como una ejemplificación de las representaciones preferentes de la misma. Debe tenerse en cuenta que son posibles las modificaciones y variaciones de la invención en base a lo posible en la divulgación dada anteriormente sin apartarse del espíritu y ámbito de la invención. En consecuencia, el ámbito de la invención no debe determinarse por las representaciones ilustradas sino por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes legales.

REIVINDICACIONES

1. Una crema medicinal para el tratamiento tópico de las infecciones bacterianas en la piel y para la sanación de heridas relacionadas, caracterizada porque dicha crema contiene ácido Fusídico, y un biopolímero, preferentemente quitosano, caracterizada por que dicho ácido fusídico se hace in situ bajo un ambiente libre de oxígeno utilizando Fusidato de Sodio, caracterizada porque la crema comprende ácido Fusídico hecho in situ mediante una conversión de Fusidato de sodio, y un biopolímero proporcionado en una crema base, dicha crema base comprende al menos uno de los siguientes, un emulsificante primario y secundario, un material de cera, un co-solvente, un ácido, y agua.
2. Una crema medicinal como se indica en la reivindicación 1, caracterizada porque dicha crema base comprende un conservador, un ácido, un co-solvente, un emulsificante, y un material de cera junto con agua, preferentemente agua purificada.
3. Una nueva crema medicinal como se indica en la reivindicación 1, caracterizada por que
- dicho ácido Fusídico esta presente en una cantidad entre alrededor de 0.1% p/p y alrededor de 25% p/p, más preferentemente entre 0.5 y 5.0% p/p; y más preferentemente alrededor de 2.00% (p/p), y en el que la cantidad de dicho Fusidato de sodio utilizado para formar in situ dicho ácido Fusídico se encuentra en el rango entre 0.1% (p/p) a alrededor de 25% (p/p), preferentemente desde alrededor de 0.5% (p/p) a alrededor de 5% (p/p) y más preferentemente alrededor de 2.08% (p/p), y
 - dicho biopolímero es en la forma de quitosano, agregado en una cantidad entre alrededor de 0.01% (p/p), y alrededor de 1% (p/p), preferentemente desde alrededor de 0.01% p/p a alrededor de 0.5% p/p y más preferentemente alrededor de 0.25% p/p,
 - dichos emulsificantes primarios y secundarios son seleccionados del grupo que comprende alcohol Cetosteárilico, Cetomacrogol – 1000, Polisorbato—80, Span—80 y similares y agregados en una cantidad de alrededor de 1% (p/p) a 20% (p/p);
 - dichos materiales de cera son seleccionados del grupo que comprende vaselina suave blanca, vaselina líquida, vaselina dura, y similares, o cualquier combinación de la misma, y agregados en una cantidad desde alrededor de 5% (p/p) a 30% (p/p);
 - dicho co-solvente es seleccionado de un grupo que comprende Propilenglicol, Hexilenglicol, Polietilenglicol—400, Miristato Isopropílico y similares, o cualquier combinación de los mismos, y agregados en una cantidad desde alrededor de 5% (p/p) a 50% (p/p); -dicho ácido es seleccionado de un grupo que comprende HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico y similares, o cualquier combinación del mismo, y agregados en una cantidad de alrededor de 0.005% (p/p) a 0.5 % (p/p); -dicho conservador es seleccionado del grupo que comprende Metilparabeno, Propilparabeno, Clorocresol, Sorbato de potasio, ácido Benzoico y similares, o cualquier combinación del mismo, y agregado en una cantidad de alrededor de 0.05% (p/p) a 0.5% (p/p);
 - dicha agua es agregada en la cantidad en el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 30% (p/p) a 50% (p/p), más preferentemente 35% (p/p) a 45% (p/p), preferentemente agua purificada.
4. Una nueva crema medicinal como se indica en las reivindicaciones 1 y 3 que además comprende un agente amortiguador que es seleccionado del grupo que comprende Ortofosfato Hidrogeno Disodico, Ortofosfato Hidrogeno Sodico y similares o en cualquier combinación del mismo, y agregado en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 1.00% (p/p),
5. Una nueva crema medicinal como se indica en las reivindicaciones 1, 3 y 4 que además comprende un antioxidante que es seleccionado del grupo que comprende Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno y similares, o en alguna combinación de los mismos, y agregado en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 1% (p/p),
6. Una nueva crema medicinal como se indica en las reivindicaciones 1 y 3 a 5 que además comprende un agente quelante que es seleccionado del grupo que comprende EDTA Disodico y similares o en combinación del mismo y agregado en una cantidad de alrededor 0.05 % (p/p), más preferentemente 1 % (p/p).
7. Una nueva crema medicinal como se indica en las reivindicaciones 1 y 3 a 6 que además comprende un humectante que es seleccionado del grupo que comprende Glicerina, Sorbitol, Propilenglicol y similares, ya sea solo o en combinación del mismo, y agregado en una cantidad de alrededor de 5% (p/p) a 50% (p/p).
8. Un proceso para hacer crema con ácido Fusídico, dicho proceso comprende los pasos de utilizar Fusidato de sodio como la materia prima del ingrediente farmacéutico activo y convertir dicho Fusidato de sodio in situ en ácido Fusídico bajo un ambiente libre de oxígeno en una crema base.
9. Un proceso para hacer crema con ácido Fusídico como se indica en la reivindicación 8 caracterizado porque el paso de utilizar Fusidato de sodio como la materia prima del ingrediente farmacéutico activo y la conversión de dicho Fusidato de sodio in situ en ácido Fusídico bajo un ambiente libre de oxígeno en una crema base comprende los pasos de:

- 5 a) Calentar el agua purificada en el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 30% (p/p) a 50% (p/p), más preferentemente 35% (p/p) a 45% (p/p) en un recipiente para la fase acuosa de 70° C hasta 80° C,
- 10 b) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa un conservador, seleccionado del grupo que comprende Metilparabeno, Propilparabeno, Clorocresol, Sorbato de Potasio, ácido Benzoico y similares ya sean solos o en combinación con los mismos, en una cantidad entre 0.05% (p/p) a 0.5 % (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.2% (p/p), más preferentemente ácido Benzoico.
- 15 c) Mezclar la mezcla utilizando un agitador a 10 hasta 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de 70° C hasta 80° C,
- 20 d) Agregar materiales de cera, seleccionados del grupo que comprende, vaselina blanca, vaselina líquida, vaselina dura y similares, ya sea sola o en cualquier combinación de la misma, en una cantidad entre de 5% (p/p) a 20% (p/p), preferentemente 15% (p/p), más preferentemente 12.5 % (p/p), a una recipiente para la fase oleosa y fundir dicha cera calentado de 70° C a 80° C,
- 25 e) Agregar a dicho recipiente para la fase oleosa un emulsificante primario, preferentemente en la forma de un surfactante no iónico, seleccionado del grupo que comprende alcohol cetosteárico, Cetomacrogol-1000, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente alcohol cetosteárico en una cantidad entre 1% (p/p) a 15%(p/p), preferentemente 15%(p/p), más preferentemente 12.5%(p/p), y opcionalmente un emulsificante secundario seleccionado del grupo que comprende polisorbato-80, Span-80 y similares, preferentemente Polisorbato-80, en una cantidad entre 1 a 5% (p/p), más preferentemente 2% (p/p) y mezclar la mezcla completamente, preferentemente utilizando un agitador, de 10 a 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de 70° C hasta 80 °C,
- 30 f) Transferir al vacío en el rango de menos de 1000 a menos de 300 mm de mercurio y a 70° C a 80° C los contenidos de los recipientes de la fase acuosa y la fase oleosa a un recipiente de la mezcla y mezclar la mezcla completamente, preferentemente utilizando un agitador, de 10 a 50 RPM para formar una emulsión,
- 35 g) Enfriar dicha emulsión a 45° C preferentemente circulando agua fría, preferentemente de 8° C a 15° C desde una torre de enfriamiento en la cubierta del recipiente de la mezcla,
- 40 h) En un recipiente para el IFA se agrega un co-solvente que es seleccionado de un grupo que comprende Propilenglicol, Hexilenglicol, Polietilenglicol 400 y similares, ya sea solo o en cualquier combinación con los mismos, en una cantidad de alrededor de 5% (p/p) a 40% (p/p), preferentemente 30% (p/p), más preferentemente 25% (p/p), preferentemente propilenglicol, sometiendo los contenidos de dicho recipiente para el IFA a una purga de gas inerte, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno, y se agrega el Fusidato de sodio una cantidad entre 0.1%(p/p) a alrededor de 25%(p/p), preferentemente desde alrededor de 0.5%(p/p) a alrededor de 5%(p/p) y más preferentemente alrededor de 2.08%(p/p) y disolviendo dicho Fusidato de Sodio en la mezcla,
- 45 i) Ajustar el pH de la mezcla en el recipiente del IFA del paso h por debajo de 2 utilizando un ácido, seleccionado de un grupo que comprende ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente ácido nítrico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.25% (p/p),
- 50 j) Transferir los contenidos del recipiente para el IFA del paso i al recipiente de la mezcla del paso g con agitación continua de 10 hasta 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM bajo purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno,
- 55 k) En un recipiente por separado se agrega un ácido, seleccionado del grupo que comprende ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente ácido láctico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.1% (p/p), y agua purificada desde alrededor de 0.1% (p/p) a 10 % (p/p), preferentemente 8% (p/p), más preferente 5% (p/p) para formar una mezcla y disolver dicho biopolímero, Quitosano en una cantidad entre 0.01% y alrededor de 1% p/p, preferentemente desde alrededor de 0.01 % (p/p) a alrededor de 0.5% (p/p) y más preferentemente alrededor de 0.25% (p/p).
- 60 l) Transferir los contenidos de la mezcla de biopolímero del paso k al recipiente de la mezcla del paso g con agitación continua de 10 a 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM bajo purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte preferentemente es nitrógeno.
- 65 m) Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla de 30° C a 37° C utilizando circulación de agua fría desde una torre de enfriamiento de 8° C a 15° C en la cubierta del recipiente de la mezcla,
- m) Apagar el agitador y el homogenizador y remover la mezcla del recipiente de la mezcla del paso m a un contenedor de almacenamiento.
10. Un proceso para hacer una crema con ácido Fusídico como se indica en la reivindicación 9 caracterizado porque además se agrega un humectante al recipiente de la mezcla del paso a en la reivindicación 9, dicho humectante es seleccionado del grupo que comprende Glicerina, Sorbitol, Propilenglicol y similares, ya

sea solo o en combinación del mismo, para formar uno de alrededor de 5% (p/p) a 40% (p/p), preferentemente 30% (p/p), más preferentemente 25 % (p/p).

- 5 11. Un proceso para hacer crema con ácido Fusídico según se indica en cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado porque además se agrega un agente quelante al paso a de la reivindicación 10, dicho agente quelante es seleccionado del grupo que comprende EDTA disódico y similares, ya sea solo o en cualquier combinación con el mismo, para formar uno de alrededor de 0.01%(p/p) a 1%(p/p), preferentemente 0.5%(p/p), más preferentemente 0.1%(p/p),
- 10 12. Un proceso para hacer una crema con ácido Fusídico según se indica en cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, y 11 caracterizado porque además se agrega un agente amortiguador al paso a de la reivindicación 10, dicho agente amortiguador es seleccionado del grupo que comprende Ortofosfato Hidrogeno Disódico, Ortofosfato Hidrogeno Sódico y similares, de alrededor de 0.001% (p/p) a 1.00 (p/p), preferentemente 0.05% (p/p), más preferentemente 0.5% (p/p).
- 15 13. Un proceso para hacer una crema con ácido Fusídico según se indica en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque además se agrega un antioxidante al paso h de la reivindicación 10, dicho antioxidante es seleccionado del grupo que comprende Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno y similares, de alrededor de 0.001% (p/p) a 5% (p/p), preferentemente 0.1% (p/p), más preferentemente 0.01% (p/p).
- 20 14. Un proceso para hacer una crema con ácido Fusídico según se indica en la reivindicación 8, caracterizado porque el paso de utilizar Fusidato de sodio como materia prima del ingrediente farmacéutico activo y la conversión de dicho Fusidato de sodio in situ en ácido Fusídico bajo un ambiente libre de oxígeno en una crema base que comprende los pasos de:
- 25 a) Calentar el agua purificada en el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 30% (p/p) a 50% (p/p), más preferentemente 35% (p/p) a 45% (p/p) en un recipiente para la fase acuosa de 70° C hasta 80° C,
- 30 b) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa un conservador, seleccionado del grupo que comprende Metilparabeno, Propilparabeno, Clorocresol, Sorbato de Potasio, ácido Benzoico y similares ya sean solos o en combinación con los mismos, en una cantidad entre 0.05% (p/p) a 0.5 % (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.2% (p/p), más preferentemente ácido Benzoico.
- 35 c) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa del paso b, un agente quelante seleccionado del grupo que comprende EDTA disódico y similares, ya sea solo o en cualquier combinación con el mismo, en una cantidad entre 0.01%(p/p) a 1%(p/p), preferentemente 0.5%(p/p), más preferentemente 0.1%(p/p),
- 40 d) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa del paso c, un agente amortiguador seleccionado del grupo que comprende Ortofosfato Hidrogeno Disódico, Ortofosfato Hidrogeno Sódico y similares, en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 1.00 (p/p), preferentemente 0.05% (p/p), más preferentemente 0.5% (p/p).
- e) Mezclar la mezcla del paso d utilizando un agitador de 10 hasta 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla a 70° C hasta 80° C,
- 45 f) Agregar materiales de cera, seleccionados del grupo que comprende, vaselina blanca, vaselina líquida, vaselina dura y similares, ya sea sola o en cualquier combinación de la misma, en una cantidad entre de 5% (p/p) a 20% (p/p), preferentemente 15% (p/p), más preferentemente 12.5 % (p/p), a un recipiente para la fase oleosa y fundir dicha cera calentado de 70° C a 80° C,
- 50 g) Agregar a dicho recipiente para la fase oleosa un emulsificante primario, preferentemente en la forma de un surfactante no iónico, seleccionado del grupo que comprende alcohol cetosteárico, Cetomacrogol-1000, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente alcohol cetosteárico en una cantidad entre 1% (p/p) a 15%(p/p), preferentemente 15%(p/p), más preferentemente 12.5%(p/p), y opcionalmente un emulsificante secundario seleccionado del grupo que comprende polisorbato-80, Span-80 y similares, preferentemente Polisorbato-80, en una cantidad entre 1%(p/p), a 5% p/p, más preferentemente 2% (p/p) y mezclar la mezcla completamente,
- 55 preferentemente utilizando un agitador, de 10 a 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla a 75° +/- 5°C,
- h) Transferir al vacío en el rango de menos de 1000 a menos de 300 mm de mercurio y a 70° C a 80° C los contenidos de los recipientes de la fase acuosa y la fase oleosa al recipiente de la mezcla y mezclar la mezcla completamente, preferentemente utilizando un agitador, de 10 a 50 RPM para formar una emulsión,
- 60 i) Enfriar dicha emulsión a 45° C preferentemente circulando agua fría, preferentemente de 8° C a 15° C desde una torre de enfriamiento en la cubierta del recipiente de la mezcla,
- j) En un recipiente para el IFA se agrega un co-solvente que es seleccionado de un grupo que comprende Propilenglicol, Hexilenglicol, Polietilenglicol 400 y similares, ya sea solo o en cualquier combinación de los mismos, en una cantidad entre 5% (p/p) a 40% (p/p), preferentemente 30% (p/p), más preferentemente 25% (p/p), preferentemente propilenglicol, y disolviendo un antioxidante,
- 65

seleccionado del grupo que comprende Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno y similares, ya sea solos o en alguna combinación de los mismos, en una cantidad de alrededor de 0.001% (p/p) a 5% (p/p), preferentemente 0.1% (p/p), más preferentemente 0.01% (p/p), preferentemente Butilhidroxitolueno en dicho propilenglicol mezclando continuamente.

5 k) someter los contenidos de dicho recipiente para el IFA a una purga de gas inerte, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno, y se agrega el Fusidato de sodio en una cantidad entre 0.1%(p/p) a alrededor de 25%(p/p), preferentemente desde alrededor de 0.5%(p/p) a alrededor de 5%(p/p) y más preferentemente alrededor de 2.08%(p/p) y disolviendo dicho Fusidato de Sodio en la mezcla,

10 l) Ajustar el pH de la mezcla en el recipiente del IFA del paso k por debajo de 2 utilizando un ácido, seleccionado de un grupo que contiene ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación de los mismos, preferentemente ácido nítrico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.25% (p/p),

15 m) Transferir los contenidos del recipiente para el IFA del paso l al recipiente de la mezcla del paso i con agitación continua de 10 hasta 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM bajo purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte es preferentemente nitrógeno,

20 n) En un recipiente por separado se agrega un ácido, seleccionado del grupo que comprende ácidos tales como HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido Láctico y similares, ya sea solo o cualquier combinación de los mismos, preferentemente ácido láctico en una cantidad de alrededor de 0.005 % (p/p) a 0.5% (p/p), preferentemente 0.3% (p/p), más preferentemente 0.1% (p/p), y agua purificada desde alrededor de 0.1% (p/p) a 10 % (p/p), preferentemente 8% (p/p), más preferente 5% (p/p) para formar una mezcla y disolver dicho biopolímero, Quitosano en una cantidad entre alrededor de 0.01% y alrededor de 1% por peso, preferentemente desde alrededor de 0.01 % (p/p) a alrededor de 0.5% (p/p) y más preferentemente alrededor de 0.25% (p/p).

25 o) Transferir los contenidos de la mezcla de biopolímero del paso n al recipiente de la mezcla del paso i con agitación continua de 10 a 50 RPM y homogenizando la mezcla de 1000 a 3000 RPM bajo purga de gas inerte y al vacío de menos 1000 a menos 300 mm de mercurio, dicho gas inerte preferentemente es nitrógeno.

30 p) Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla del paso o de 30° C a 37° C utilizando circulación de agua fría desde una torre de enfriamiento de 8° C a 15° C en la cubierta del recipiente de la mezcla,

q) Apagar el agitador y el homogenizador y remover la mezcla del recipiente de la mezcla del paso n a un contenedor de almacenamiento.

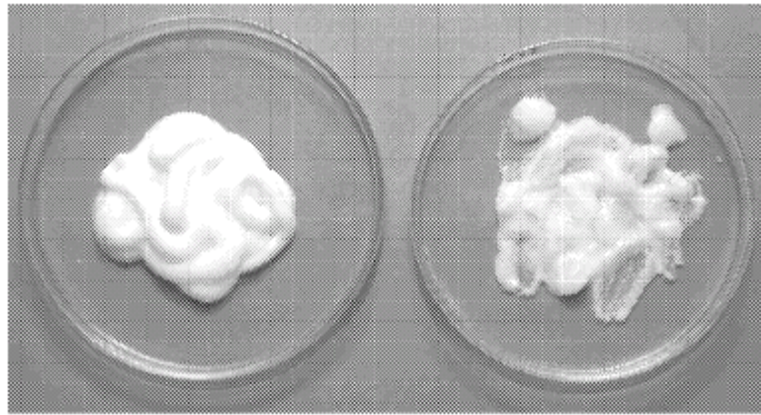


Fig. 1

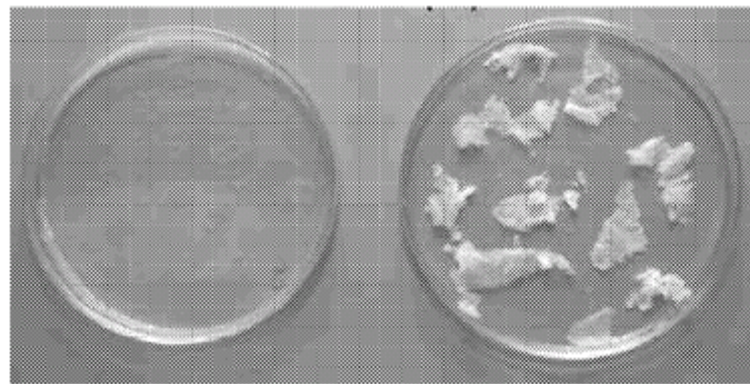


Fig. 2