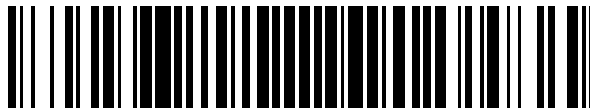


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 231**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010** **E 10720198 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013** **EP 2403480**

54 Título: **Un proceso para hacer crema de ácido fusídico**

30 Prioridad:

18.02.2009 IN MU03582009

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

18.09.2013

73 Titular/es:

VANANGAMUDI, SULUR SUBRAMANIAM
(100.0%)

SIDCO Garment Complex III Floor, Guindy Tamil
Nadu State
India, Chennai 600 032, IN

72 Inventor/es:

VANANGAMUDI, SULUR SUBRAMANIAM;
SRINIVASAN, MADHAVAN;
CHULLIEL, NEELAKANDAN NARAYANAN y
KUPPUSAMY, SENTHIL KUMAR

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 423 231 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

Un proceso para hacer crema de ácido fusídico.

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a las infecciones bacterianas primarias y secundarias y en particular se refiere al proceso para hacer una crema que sea útil para el tratamiento de estas infecciones, incorporando dicha crema ácido fusídico que ha sido creado in situ utilizando Fusidato de Sodio como el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA).

ANTECEDENTES 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 *Stafilococcus 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 Acido 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.

Como una alternativa al ácido fusídico, se sabe que se ha utilizado Fusidato de Sodio para medicamentos dermatológicos 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.

35 Son conocidos diversos aspectos de ácido Fusídico como un IFA:

- 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

45 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:

- 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.

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).

5 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.

OBJETIVOS Y VENTAJAS DE LA INVENCION

10 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.

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

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

- 15
- 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.
 - 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.
- 20
-

SUMARIO DE LA INVENCION

25 La invención 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. 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.

30

DESCRIPCION 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:

- 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.

40 - El Fusidato de Sodio no está considerado de ser intrínsecamente más estable como IFA que el Acido Fusídico.

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.

45 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%.

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 valoración 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:

Tabla 1: Resultados del Análisis del Acido Fusídico (IFA) De 3 Meses mediante el método de Indicación de Estabilidad HPLC y Método de Valoración

S.No	Condiciones	% * Inicial	Ensayo de Ácido Fusídico (%)		Porcentaje de goteo (%)		Comentarios
			Valoración	HPLC	Valoración	HPLC	
1	TA (Abierto)	100,6	99,21	92,93	1,39	7,67	IFA analizado Después de 3 Meses
2	TA (Cerrado)		99,02	94,37	1,58	6,23	
3	45°C (Abierto)		98,52	89,52	2,08	11,08	
4	45°C (Cerrado)		99,10	92,12	1,50	8,48	
Nombre de la Muestra: ÁCIDO FUSÍDICO BP							
Empaque: Caja de Petri Abierta y Cerrada							

10

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 Valoración

Nombre de la Muestra: Fusidato de Sodio BP							
Empaque: Caja de Petri Abierta y Cerrada							
S.No.	Condiciones	% * Inicial	Ensayo de Ácido Fusídico (%)		Porcentaje (%)		Comentarios
			Valoración	HPLC	Valoración	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	

15

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 Fusidato de Sodio (en vez de ácido Fusídico). Aunque el Fusidato de Sodio ha sido utilizado en aplicaciones dermaceúticas, 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 dermaceútica 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.

5 Por lo tanto, el solicitante sorpresivamente descubrió que a fin de lograr mayor estabilidad del IFA en una crema dermacéutica, 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.

10 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

15 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.

20

25 Los IFAs que se pueden emplear en el procedimiento de la presente invención, tal como los IFAs de partida son activos a base de ácido o sus sales ya bien conocidas en la técnica para el tratamiento de infecciones bacterianas primarias y secundarias. Ejemplos adecuados de sustancias activas a base de ácido o sus sales que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a Fusidato de Sodio.

Estos compuestos activos a base de ácido o sus sales requieren un componente de base a utilizar en la composición farmacéutica que utiliza los compuestos, ya que debido a su dureza los compuestos por sí mismos, no pueden ser depositados directamente sobre la piel humana.

30 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.

35 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.

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

Realización preferente 1

La realización preferente de la invención divulga un proceso para hacer la crema dermacéutica 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.

45 **Realización No. 2:**

En una realización 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 realización preferente No. 2 comprende los pasos de:

ES 2 423 231 T3

- 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,
- 5 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.
- 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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,
- 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 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,
- 30 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),
- 35 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,
- 40 k) Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla del paso j 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,
- 45 l) Apagar el agitador y el homogenizador y remover la mezcla del recipiente de la mezcla del paso k a un contenedor de almacenamiento.

Realización No. 2

En una realización de la presente invención, el co-solvente del paso h de la anterior realización no. 2 también sirve como un humectante. Sin embargo, en otra realización 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).

Realización No. 3

- 5 En otra realización de la presente invención el proceso descrito en la realización no. 2 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).

Realización No. 4

- 10 En otra realización de la presente invención, el proceso descrito en las representaciones no. 2 y 3 además se incorpora un agente amortiguador seleccionado del grupo que comprende Ortofosfato Hidrogeno Disodico, Ortofosfato Hidrogeno Sódico y similares de alrededor de 0,01% (p/p) a 1,00% (p/p), preferentemente 0,5% (p/p), más preferentemente 0,05% (p/p).

Realización No. 5

- 15 En otra realización más de la presente invención el proceso que se describe en las representaciones no. 2 a 4 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).

Realización No. 6

- 20 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 35% (p/p) a 50% (p/p), más preferentemente 40% (p/p) a 43% (p/p) en un recipiente para la fase acuosa de 70° C hasta 80° C,
- 25 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,
- 30 c) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa del paso b, un agente quelante seleccionado del grupo que comprende EDTA disodico 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),
- d) Agregar a dicho recipiente para la fase acuosa del paso c, un agente amortiguador seleccionado del grupo que comprende Ortofosfato Hidrogeno Disodico, Ortofosfato Hidrogeno Sodico 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),
- 35 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 liquida, 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,
- 40 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 cetosteárilico, Cetomacrogol-1000, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente alcohol cetosteárilico 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,
- 45

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,

5 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,

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,

10 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,

15 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,

20 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),

25 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,

n) Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla del paso m de 30° C a 37° C utilizando circulación de agua fría desde una torre de enfriamiento de 80° C a 15° C en la cubierta del recipiente de la mezcla,

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

35 El co-solvente del paso i también sirve como un humectante. Sin embargo, en una realización 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).

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.

40 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.

45 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 3

	Tamaño mínimo de la Partícula (µm)	Tamaño máximo de la Partícula (µm)	Tamaño medio de la Partícula (µm)	Desviación Estándar	Coefficiente 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	27,27	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

5 Los resultados del análisis de distribución del tamaño de partícula en la Tabla 8 indicaron claramente la presencia de ácido 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 está hecho utilizando Fusidato de Sodio utilizado la conversión in situ del Fusidato de sodio a ácido 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 ácido Fusídico. Esta es otra clara ventaja del producto divulgado en la presente sobre los productos comercialmente disponibles.

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

15 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.

20 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.

Datos Experimentales:

25 Los experimentos de estabilidad de los IFAs se llevaron a cabo (ver tablas 4-9) 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.

35 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 empaco 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 13A y 14 como sea apropiado.

40

Tabla 4: Prueba de Descripción, Lote No. ASF-09

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 ^{er} Mes	2 ^{do} Mes	3 ^{er} Mes	6 ^{to} Mes
40°C 75% HR	Crema blanca homogénea a blanquecina viscosa	Mejor valor posible	Mejor valor posible	Mejor valor posible	Mejor valor posible
30°C 65% HR		Hacer	Hacer	Hacer	Hacer
25°C 60% HR		Hacer	Hacer	Hacer	Hacer
Ciclo de Temperatura		Hacer	-	-	-
Congelación y descongelación		Hacer	-	-	-

Tabla 5: Prueba de pH, Lote No. ASF-09

Parámetro medido: pH; límites de parámetro medido: 3-6

5 Método de medición: Medidor de pH digital

Condiciones	Inicial	1er Mes	2do Mes	3er Mes	6to Mes
40 °C 75 % RH	4.22	4,21	4,22	4,20	4,19
30 °C 65% RH		4,20	4,21	4,21	4,20
25 °C 60 % RH		4,21	4,21	4,20	4,19
Cicio de Temperatura		4,22	-	-	-
Congelación y descongelación		4,21	-	-	-

Tabla 6: Prueba de Ensayo (%), Lote No. ASF-09

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 % RH	108.60	108,56	108,26	108,11	108,05
30 °C 65% RH		108,53	108,36	108,28	108,11
25 °C 60 % RH		108,59	108,45	108,39	108,26
Cicio de Temperatura		108,53	-	-	-
Congelación y descongelación		108,01	-	-	-

Es evidente de las tablas 4 – 6 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 7 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.

5 **Tabla 7**

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

Tabla 8: 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 – I (%)			Descenso 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	8,60
4	Muestra C	110,47	98,56	11,91	110,20	99,21	10,99	11,45
5	Muestra D	101,30	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	12,60	13,56

Tabla 9: Prueba de Análisis de Degradación Oxidativa (%)

Parámetro Medido: Ensayo (%); Límites de parámetro medido: NA Método de medición: Método HPLC				
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	101,30	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

5 **Inferencia de la Tabla 8:** 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 9: 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).

10 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.

15

La actividad microbiana/antibacteriana del producto es confirmada por los estudios in vitro la Zona de Inhibición antimicrobiana para el producto contra el *Estafilococcus aureus*. Los detalles de los estudios se detallan a continuación en la Tabla 15.

Tabla 10

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

20

ES 2 423 231 T3

De los datos anteriores es evidente que el producto tiene adecuada actividad antimicrobiana/antibacteriana para tratar infecciones bacterianas primarias y secundarias.

La composición de la crema final se da en la siguiente tabla 11.

Tabla 11

5

No. M	Ingredientes	Especificación	Cntd para 350 kg	UOM	% p/p
1	fusidato sodio (equivalente para hacer ácido fusídico 2%)	BP	7,28	Kg	2,08
2	cetoestearílico Alcohol	IP	43,75	Kg	12,5
3	Vaselina Suave blanca	IP	43,75	Kg	12,5
4	Polisorbato-80	IP	7,0	Kg	2
5	Propilenglicol	IP	87,5	Kg	25
6	ácido Benzoico	IP	0,7	Kg	0,2
7	butilhidroxitolueno	IP	0,035	Kg	0,01
8	Edatato disódico	IP	0,35	Kg	0,1
9	Solución de ácido Nítrico 1M	IP	14,0	Lit	4
10	Ortofosfato Hidrógeno disódico	IP	0,175	Kg	0,05
11	Agua Purificada	IP	145,46	Kg	41,56

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para hacer crema de ácido fusídico, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de usar fusidato de sodio como el ingrediente farmacéutico activo en bruto y convertir dicho fusidato de sodio in situ en ácido fusídico en un entorno libre de oxígeno en una base de crema donde la fase oleosa y la fase acuosa de la base de crema se combinan bajo un vacío.
- 10 2. Un proceso para hacer crema de ácido fusídico como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicha base de crema comprende un conservante, un ácido, un co-disolvente, un emulsionante y un material de cera junto con el agua, preferiblemente agua purificada.
- 15 3. Un proceso para hacer crema con ácido Fusídico como se reivindica en la reivindicación 1 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 donde la fase oleosa y la fase acuosa de la base de crema se combinan bajo un vacío comprende los pasos de:
- 20 a. Calentar el agua purificada en el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 35% (p/p) a 50% (p/p), más preferentemente 40% (p/p) a 43% (p/p) en un recipiente para la fase acuosa de 70° C hasta 80° C,
- 25 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.
- 30 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,
- 35 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,
- 40 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 cetosteárilico, Cetomacrogol-1000, ya sea solo o cualquier combinación del mismo, preferentemente alcohol cetosteárilico 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,
- 45 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,
- 50 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,
- 55 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,
- 60 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),
- 65 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,

5 k. Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla del paso j 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,

l. Apagar el agitador y el homogenizador y remover la mezcla del recipiente de la mezcla del paso k a un contenedor de almacenamiento.

10 4. Un proceso para hacer una crema con ácido Fusídico como se reivindica en la reivindicación 2 caracterizado porque además se agrega un humectante al recipiente de la mezcla del paso a en la reivindicación 2, 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
15 preferentemente 25 % (p/p).

5. Un proceso para hacer crema con ácido Fusídico como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado porque además se agrega un agente quelante al paso a de la reivindicación 2 y 3, dicho agente quelante es seleccionado del grupo que comprende EDTA disódico y similares, ya sea solo o en cualquier
20 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),

6. Un proceso para hacer una crema con ácido Fusídico como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, y 5 caracterizado porque además se agrega un agente amortiguador al paso a de la reivindicación 2 a 5, dicho
25 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).

7. Un proceso para hacer una crema con ácido Fusídico como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 5, y 6, caracterizado porque además se agrega un antioxidante al paso h de la reivindicación 2 a 5, dicho
30 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).

8. Un proceso para hacer crema de ácido fusídico como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicha base de crema comprende un conservante, un ácido, un co-disolvente, un emulsionante y un material de cera junto con el
35 agua, preferiblemente agua purificada, y un ingrediente adicional seleccionado de un grupo que comprende un agente tampón, un antioxidante, un agente quelante, y un humectante, o cualquier combinación de los mismos.

9. Un proceso para hacer crema con ácido Fusídico como se reivindica en la reivindicación 1 caracterizado porque el
40 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 donde la fase oleosa y la fase acuosa de la base de crema se combinan bajo un vacío comprende los pasos de:

45 a. Calentar el agua purificada en el rango de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferentemente 35% (p/p) a 50% (p/p), más preferentemente 40% (p/p) a 43% (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. 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),

60 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 0,01% (p/p) a 1,00 (p/p), preferentemente 0,5% (p/p), más preferentemente 0,05% (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,

65 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 una recipiente para la fase oleosa y fundir dicha cera calentado de 70° C a 80° C,

5 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, preferentemente utilizando un agitador, de 10 a 50 RPM mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla a 75° +/- 5°C,

15 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 las 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,

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,

20 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, 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.

30 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,

35 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),

40 m. Transferir los contenidos de la mezcla de biopolímero del paso l 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.

45 n. Enfriar los contenidos del recipiente de la mezcla del paso m 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,

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