



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 656**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/724** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61K 31/4174** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02778822 .3**

96 Fecha de presentación : **07.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1467744**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Composiciones acuosas que contienen metronidazol.**

30 Prioridad: **24.12.2001 US 33835**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.02.2011**

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

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

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 352 656 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

La invención pertenece al campo de las medicaciones aplicadas tópicamente para el tratamiento de trastornos de la piel y de las mucosas. En particular, la invención pertenece a las composiciones acuosas que contienen metronidazol como ingrediente activo.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Metronidazol, 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, es conocido desde hace tiempo como un fármaco efectivo en el tratamiento de diversos trastornos, y está especialmente acreditado en el tratamiento de varias enfermedades protozoarias. Como terapia tópica, metronidazol ha demostrado también ser útil en el tratamiento de varios trastornos de la piel, incluyendo el acné rosácea, las úlceras bacterianas y la dermatitis perioral. Ver Borgman, Patente EE.UU N° 4.837.378. Metronidazol ha demostrado tener actividad antiinflamatoria cuando se usa tópicamente en el tratamiento de trastornos dermatológicos. Ver Czernielewski, et al., Patente EE.UU N° 5.849.776. Metronidazol puede usarse también como agente terapéutico intravaginal para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Ver Borgman, Patente EE.UU N° 5.536.743.

Las composiciones conteniendo metronidazol para el tratamiento de trastornos dermatológicos están disponibles en forma de crema, loción y gel. Un producto en forma de crema de metronidazol, disponible en el comercio, NORITATE™ (Dermik Laboratories, Inc., Collegeville, PA 19426 EE.UU) contiene un 1% de metronidazol y el fármaco insoluble está en suspensión en la crema opaca. Un producto en forma de gel de metronidazol, disponible en el comercio, METROGEL® (Galderma Laboratories, Inc. Fort Worth, Texas, 76133 EE.UU), contiene un 0,75% de metronidazol solubilizado para formar un gel transparente.

Con frecuencia, en el tratamiento de muchos trastornos dermatológicos y de las mucosas, es preferible aplicar una formulación con base de agua, como es un gel, en lugar de una crema, loción o ungüento. Las cremas, lociones (típicamente emulsiones de aceite en agua) y ungüentos (típicamente composiciones basadas en vaselina) son frecuentemente comedogénicas, acnegénicas o no resultan cosméticamente atractivas para los pacientes. En general, los productos tópicos solubilizados son más biodisponibles que aquellos en los que el ingrediente activo es insoluble.

Las formulaciones de metronidazol en crema y ungüento con base de aceite presentan una ventaja respecto a las formulaciones basadas en gel, ya que las formulaciones con base de aceite pueden contener una concentración de metronidazol del 1%. Las composiciones de gel con base acuosa están limitadas a una concentración de metronidazol del 0,75%, debido a la escasa solubilidad del metronidazol en agua.

Las ciclodextrinas han demostrado aumentar la solubilidad de varios fármacos en soluciones acuosas. Un fármaco anfílico o lipofílico, como metronidazol, queda parcial o completamente encerrado en esta estructura de jaula, aumentando así la solubilidad del fármaco en medios acuosos. Pero las ciclodextrinas tienen ciertos inconvenientes, entre otros su coste, limitaciones de solubilidad de las ciclodextrinas, incompatibilidad con determinados vehículos y un potencial de toxicidad local y sistémica.

Varios autores han descrito el uso de beta-ciclodextrina (BCD) en combinación con metronidazol. Kata y Antal, Acta Pharmaceutica Hungarica, 54:116-122 (1984), informan de un marcado incremento en la velocidad de disolución de metronidazol, al disolverlo en una solución conteniendo BCD a 37°C. No se considera la estabilidad de las soluciones BCD/metronidazol. Problemas importantes que plantea el uso de BCD para solubilizar fármacos tales como metronidazol son que BCD tiene una hidrosolubilidad relativamente baja, y es un solubilizador relativamente ineficiente, en especial para fármacos lipofílicos o anfílicos, como metronidazol. Además, las ciclodextrinas, como BCD y sus derivados, son caras, y las formulaciones de fármacos conteniendo BCD como agente solubilizador resultan también caras. Es preciso encontrar una forma de aumentar la solubilidad de fármacos que requiera una concentración reducida de BCD.

Se han descrito agentes potenciadores de la solubilidad distintos a las ciclodextrinas. Yie W. Chien, Journal of Parenteral Science and Technology, 38(1):32-36 (Ene. 1984), informa de que la niacinamida es un agente potenciador de la solubilidad que puede aumentar la solubilidad en agua de MTZ. Chien demuestra además que las vitaminas hidrosolubles ácido ascórbico y piridoxina son agentes potenciadores de la solubilidad en soluciones acuosas. Chien demuestra que la solubilidad de metronidazol en agua aumenta linealmente en relación con la concentración de esas vitaminas hidrosolubles en la solución. El artículo anterior no aborda la combinación de ciclodextrinas, tales como BCD, con otros agentes potenciadores de la solubilidad, como niacinamida u otras vitaminas hidrosolubles.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto con sorpresa que la combinación de una ciclodextrina y un segundo agente potenciador de la solubilidad, como niacinamida o niacina, tiene un efecto sinérgico sobre la solubilidad acuosa de compuestos químicos anfílicos o lipofílicos, como metronidazol. El segundo agente potenciador de la solubilidad puede ser distinto de niacinamida o niacina. El efecto sinérgico producido por la combinación de ciclodextrina y el segundo agente potenciador de la solubilidad permite el empleo de concentraciones menores de ciclodextrinas de las que serían necesarias para alcanzar el nivel deseado de solubilidad del compuesto químico, en ausencia del segundo agente

- potenciador de la solubilidad. Como las ciclodextrinas son caras, tienen una limitada solubilidad acuosa y no están totalmente exentas de toxicidad, la invención proporciona una forma importante de reducir en gran manera los costes en la formulación y producción de preparaciones farmacéuticas, así como para aumentar la capacidad solubilizadora de ciclodextrinas tales como BCD, y obtener las concentraciones deseadas de compuestos farmacológicos minimizando al propio tiempo la cantidad de ciclodextrinas utilizada.
- Tal como se aplica aquí, el término “agente potenciador de la solubilidad” o “potenciador de solubilidad” significa un compuesto químico que cuando está presente en solución en un solvente, aumenta la solubilidad en el solvente de un segundo compuesto químico, como puede ser un ingrediente activo, pero cuyo compuesto químico no es en sí mismo un solvente para el segundo compuesto químico.
- Todas las concentraciones referidas en esta especificación son % p/p a menos que se indique lo contrario.
- La invención se describe a continuación con referencia a una ciclodextrina concreta, la BCD, y un compuesto químico específico, metronidazol. Pero se concibe que la invención es aplicable a otras ciclodextrinas, tanto cristalinas como no cristalinas, incluyendo alfa y gamma ciclodextrinas, y derivados cristalinos y no cristalinos de ellas, y otros compuestos químicos anfífilos y lipófilos aparte del metronidazol.
- Se pueden obtener soluciones acuosas físicamente estables de más del 0,75% de metronidazol (MTZ) combinando en la solución un primer agente potenciador de la solubilidad que es una ciclodextrina, como la beta-ciclodextrina (BCD), y un segundo agente potenciador de la solubilidad, como la niacinamida o la niacina. La combinación de la ciclodextrina y del segundo agente potenciador de la solubilidad produce un efecto sinérgico incrementando la solubilidad del MTZ en el agua. Estos descubrimientos permiten la producción de soluciones acuosas de MTZ, incluyendo soluciones que son geles, a niveles de un 1% de MTZ o superiores. A tales niveles, MTZ puede ser usado efectivamente como medicamento tópico.
- En una realización, la invención es una solución acuosa con una concentración de MTZ superior al 0,75% p/p, de preferencia en torno al 1% o más. La solución acuosa contiene una ciclodextrina, como la BCD, como primer agente potenciador de la solubilidad, y un segundo agente potenciador de la solubilidad, como la niacina o la niacinamida. De preferencia, el nivel de la ciclodextrina y del segundo agente potenciador de la solubilidad es inferior al que, en ausencia del otro agente potenciador de la solubilidad, proporcionaría una concentración disuelta de MTZ al nivel de la que se halla presente en la solución acuosa. Pero, si se desea, la solución puede contener un exceso del segundo agente potenciador de la solubilidad. Es preferible que la solubilidad incrementada de MTZ en la solución combinada sea superior a la suma de las solubilidades incrementadas de MTZ en dos soluciones, conteniendo cada una de ellas un único potenciador de la solubilidad a la concentración presente en la solución combinada. De preferencia, la solución carece sustancialmente de agentes potenciadores de la solubilidad acuosa distintos de una ciclodextrina y el segundo agente potenciador de la solubilidad. De preferencia, la solución es un gel acuoso.
- En otra realización, la invención es un método de producción de una solución acuosa de MTZ con una concentración superior al 0,75%, de preferencia de un 1,0% o mayor. El método incluye combinar MTZ y dos agentes potenciadores de la solubilidad, uno de los cuales es una ciclodextrina, como la BCD, en una solución con base de agua, donde la concentración en la solución acuosa final de MTZ es superior al 0,75%. De preferencia, el nivel de la ciclodextrina y del segundo agente potenciador de la solubilidad es inferior al que, en ausencia del otro agente potenciador de la solubilidad, proporcionaría una concentración disuelta de MTZ al nivel de la que se halla presente en la solución acuosa. Pero, si se desea, puede utilizarse un exceso del segundo agente potenciador de la solubilidad. Lo preferible es que la solubilidad incrementada de MTZ en la solución combinada sea superior a la suma de las solubilidades incrementadas de MTZ en dos soluciones, conteniendo cada una de ellas un único potenciador de solubilidad a la concentración presente en la solución combinada. De preferencia, se combina además en la solución un agente gelificante, preferentemente tras la adición de MTZ y los agentes potenciadores de la solubilidad.
- En otra realización, la invención describe un método para el tratamiento de un trastorno dermatológico o de las mucosas. El método comprende la aplicación tópica en las zonas afectadas de una solución acuosa de MTZ y una ciclodextrina, como la BCD, y un segundo agente potenciador de la solubilidad, como la niacina o la niacinamida, solución que tiene una concentración de MTZ superior al 0,75%, de preferencia de un 1,0% o superior. De preferencia, el nivel de la ciclodextrina y del segundo agente potenciador de la solubilidad es inferior al que, en ausencia del otro agente potenciador de la solubilidad, proporcionaría una concentración disuelta de MTZ al nivel de la que se halla presente en la solución acuosa. Pero, si se desea, la solución puede contener un exceso del segundo agente potenciador de la solubilidad. Es preferible que la solubilidad incrementada de MTZ en la solución combinada sea superior a la suma de las solubilidades incrementadas de MTZ en dos soluciones, conteniendo cada una de ellas un único potenciador de solubilidad a la concentración presente en la solución combinada. De preferencia, la solución acuosa es un gel.
- En otra realización, la invención es un kit para el tratamiento de un trastorno dermatológico o de las mucosas. El kit de la invención comprende un recipiente que contiene una solución acuosa de MTZ, solución acuosa que contiene un primer agente potenciador de la solubilidad, que es una ciclodextrina, como la BCD, y un segundo agente potenciador de la solubilidad como la niacina o la niacinamida. De preferencia, el nivel de la ciclodextrina y del segundo agente potenciador de la solubilidad es inferior al que, en ausencia del otro agente potenciador de la solubilidad, proporcionaría

una concentración disuelta de MTZ al nivel de la que se halla presente en la solución acuosa. Pero, si se desea, la solución puede contener un exceso del segundo agente potenciador de la solubilidad. Es preferible que la solubilidad incrementada de MTZ en la solución combinada sea superior a la suma de las solubilidades incrementadas de MTZ en dos soluciones, conteniendo cada una de ellas un único potenciador de solubilidad a la concentración presente en la solución combinada. De preferencia, la solución acuosa es un gel.

#### DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra una representación esquemática de una realización preferida del kit de la invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto inesperadamente que se pueden obtener soluciones acuosas estables de metronidazol (MTZ) de más del 0,75% p/p, e incluso del 1,0% o superiores, utilizando una combinación de agentes potenciadores de la solubilidad, en la que uno de los agentes potenciadores de la solubilidad es una ciclodextrina, como la BCD, y el segundo agente potenciador de la solubilidad es distinto de una ciclodextrina. Entre los ejemplos de segundos agentes potenciadores se incluyen la niacina y la niacinamida.

Tal como se aplica en esta especificación, el término “estable” se refiere a una estabilidad física, más que química. Según la invención, las soluciones de metronidazol de la invención son físicamente estables, o sea que sustancialmente no hay formación de cristales o precipitado de la solución cuando se conserva a temperaturas refrigeradas del 5°C durante por lo menos 7 días.

Las soluciones acuosas de metronidazol físicamente estables, a concentraciones superiores al 0,75%, se obtienen sin presencia sustancial de solventes orgánicos miscibles en agua, como el alcohol etílico o el propilenglicol, que puede ser irritante para la piel intacta o dañada, o las superficies de las mucosas. La eliminación de estos solventes orgánicos produce una solución terapéutica que tiene un menor potencial irritante, y hace que las soluciones resulten especialmente adecuadas para el tratamiento de trastornos dermatológicos tópicos, como el tratamiento de la rosácea, que puede empeorar por sustancias químicas irritantes presentes en una formulación terapéutica. No obstante, si se desea, tales solventes orgánicos pueden incluirse en la solución, hasta una concentración aproximada del 10%. En una realización preferida, las soluciones acuosas carecen sustancialmente de solventes orgánicos para MTZ.

Las soluciones acuosas de MTZ estables de la invención tienen una concentración de MTZ superior al 0,75% p/p. De preferencia, la concentración de MTZ en la solución de la invención es de aproximadamente un 1,0%. Según la invención, la concentración de MTZ en solución acuosa puede ser incluso superior, del 1,25%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, o mayor. A un nivel del 1% o superior de MTZ, la solución acuosa puede ser utilizada de forma terapéuticamente efectiva como formulación tópica.

La solución es preferiblemente en forma de gel. Por consiguiente, la solución acuosa de MTZ contiene preferiblemente un agente gelificante. Cualquier agente gelificante que sea dispersable en agua y forme un gel acuoso de una consistencia sustancialmente uniforme es adecuado para su uso en la solución de la invención, mientras el agente gelificante no interfiera sustancialmente con la solubilidad en el agua del MTZ, o con la eficacia terapéutica de la solución. “Interfiera sustancialmente” significa que la inclusión del agente gelificante reduzca la solubilidad del MTZ al 0,75% p/p o menos en solución acuosa. Un agente gelificante preferido es la hidroxietilcelulosa (NATROSOL™, Hercules Inc., Wilmington, DE, EE.UU). Ejemplos de otros agentes gelificantes adecuados son los polímeros de carboxivinilo, como el CARBOPOL® 934, 940, y 941 (Noveon, Inc., Akron, OH, EE.UU).

El nivel de la ciclodextrina en la solución puede variarse dependiendo de la concentración disuelta de MTZ deseada. En general, es preferible utilizar una concentración de ciclodextrina lo más baja posible, para conseguir la concentración de MTZ deseada, debido a que las ciclodextrinas son caras, de una solubilidad acuosa limitada, no carecen totalmente de toxicidad, y la presencia de una ciclodextrina puede resultar irritante para determinadas pieles, intactas o enfermas, y superficies mucosas. Según la invención, la concentración de ciclodextrina en solución acuosa puede situarse entre 0,1% y 20% o superiores. De preferencia, la concentración de ciclodextrina en la solución no es superior a aproximadamente un 5% p/p. En el caso de la beta-ciclodextrina, la concentración en solución acuosa está limitada por su solubilidad en el agua. Una solución acuosa, como un gel, de beta-ciclodextrina está saturada a una concentración de aproximadamente un 0,5% a 5°C (temperatura de frigorífico).

Las soluciones, especialmente en formulación gel, no son pegajosas, se secan rápidamente y resultan cosméticamente elegantes. Las soluciones, incluyendo las formulaciones gel, son físicamente estables a 5°C (temperatura de frigorífico) o a temperatura ambiente durante al menos 7 días. No se observa formación de cristales o precipitación tras una semana a 5°C.

Es preferible que la solución acuosa de la invención carezca sustancialmente de compuestos farmacológicamente activos distintos del MTZ con una hidrosolubilidad incrementada por la presencia de ciclodextrinas. Estos otros compuestos pueden actuar como competidores por los puntos de captura dentro de la estructura de jaula de la ciclodextrina, y reducir el aumento de la solubilidad del MTZ por la ciclodextrina. Múltiples solutos cuya solubilidad es incrementada por las ciclodextrinas pueden utilizarse en las soluciones, mientras el nivel de ciclodextrina y el segundo

potenciador de solubilidad en la solución sea suficientemente alto como para resultar en la concentración disuelta deseada de MTZ, incluso en presencia del soluto competidor.

En una realización preferida de la invención, la cantidad de ciclodextrina en la solución es de un nivel inferior al que aumenta la solubilización de MTZ al nivel deseado, y un segundo potenciador de la solubilidad, como la niacinamida o la niacina, se incorpora a la solución a un nivel que permite alcanzar la concentración deseada de MTZ en solución acuosa. Por ejemplo, si se desea una solución acuosa al 1% de MTZ estable, puede utilizarse de 0,1% a 1,0% de BCD, y combinar una cantidad de niacinamida o niacina en la solución para llevar la solubilidad del MTZ al 1%. La cantidad de niacinamida a combinar en la solución es menor a la que, sin presencia de BCD en la solución, puede incrementar la solubilidad de MTZ suficientemente para obtener una solución de MTZ al 1%, o el nivel de MTZ que se desee. Según esta realización de la invención, para una solución acuosa de MTZ al 1%, es preferible una concentración de BCD % p/p en la solución a un nivel del 1,0% o inferior, y la concentración de niacinamida o niacina igual o superior a la de BCD.

Las soluciones acuosas, incluyendo los geles acuosos, de la invención pueden prepararse de cualquier forma que resulte en una concentración estable de MTZ superior al 0,75%, de preferencia de un 1,0% o mayor. Preferiblemente, los potenciadores de solubilidad y el MTZ se combinan en agua, o una solución de base acuosa, antes de la adición de un agente gelificante, o por lo menos antes de que se produzca la gelificación de la solución. Es preferible que los potenciadores de solubilidad se disuelvan en agua antes de la adición del MTZ.

En un método preferido de producción de la solución acuosa de la invención, se prepara una solución acuosa de BCD y niacinamida o niacina, en la que los niveles de BCD y niacinamida o niacina son como se ha descrito antes. Entonces se añade el metronidazol a la solución. La cantidad de metronidazol añadida a la solución puede ser una cantidad calculada para proporcionar la concentración deseada de MTZ, o puede ser una cantidad en exceso de MTZ. La solución se revuelve o agita preferiblemente a una temperatura elevada, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente o de frigorífico. Si se desea, se añade un agente gelificante, preferiblemente en cualquier momento tras la adición del MTZ a la solución. De preferencia, el agente gelificante se añade a la solución tras agitarla, durante el enfriamiento de la solución o después de éste.

Las soluciones de la invención, incluyendo los geles, pueden ser utilizadas para el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos o de las mucosas que respondan a la terapia con metronidazol. Según la invención, una solución acuosa estable, conteniendo metronidazol a una concentración superior al 0,75% p/p, preferiblemente del 1% o superior, se aplica tópicamente a la piel o las superficies de mucosas que requieran tal terapia. La solución aplicada contiene preferiblemente una ciclodextrina como la BCD, como se ha descrito antes, en combinación con niacina o niacinamida, como se ha descrito antes.

El método terapéutico de la invención puede aplicarse para tratar cualquier trastorno que responda, o responda potencialmente, a la terapia con metronidazol. Son ejemplos de trastornos que pueden tratarse adecuadamente según la invención las lesiones inflamatorias de la piel, la mucosa oral, la mucosa vaginal, las úlceras de pie diabético y determinadas enfermedades infecciosas que pueden ser tratadas tópicamente. En una realización preferida, el método de la invención se utiliza para tratar la rosácea.

A concentraciones de aproximadamente el 1% o superiores, es preferible que la solución de metronidazol se aplique sólo una vez al día. La solución se aplica diariamente, una o más veces al día, durante el tiempo suficiente para obtener la mejoría o curación del trastorno. En determinados trastornos crónicos, la solución puede aplicarse una o más veces al día durante un periodo de tiempo prolongado para impedir que el trastorno empeore.

En otra realización de la invención, se proporciona un kit (Figura 1) para el tratamiento tópico de trastornos de la piel o de las mucosas. El kit incluye un tarro **101** u otro recipiente adecuado para contener una solución acuosa de metronidazol como se describe aquí, e instrucciones (no ilustradas) para la aplicación tópica de la solución a zonas afectadas de la piel o la superficie de las mucosas. De ilustradas, la solución de metronidazol tiene una concentración de aproximadamente un 1% o superior, y las instrucciones indican una única aplicación diaria de la solución de metronidazol a las zonas afectadas. El tarro **101** va envasado preferiblemente en una caja **102**, sobre la que se puede escribir información adicional, como instrucciones.

#### Ejemplo 1

Todas las soluciones de los siguientes ejemplos contienen los componentes indicados como fórmula genérica o vehículo de gel en la Tabla 1.

COMPONENTE	% p/p
Metilparabeno	0.15
Propilparabeno	0.05

Fenoxetanol	0.7
Edetato sódico	0.05
Hidroxietil celulosa (HEC)	1.25
Beta-ciclodextrina (BCD)	Como se muestra en Tablas 2 a 6
Niacinamida o niacina	Como se muestra en Tablas 2 a 6
Agua purificada	CS 100,00

Tabla 1

Se prepararon distintas soluciones según la Tabla 1 con concentraciones diferentes de beta-ciclodextrina (BCD). Las soluciones de BCD se mantuvieron a 5°C, controladas semanalmente durante dos semanas, respecto a signos de formación de cristales o precipitado. Los resultados se presentan en la Tabla 2. Los datos muestran que la solubilidad de BCD saturada en las soluciones acuosas a 5°C es de aproximadamente el 0,5%.

BCD % p/p	Resultados tras conservación a 5°C
0.5	Clara tras 2 semanas
0.6	Formación de cristales tras 2 semanas
0.7	Cristales tras una semana
0.9	Cristales tras una semana
1.0	Cristales tras una semana
1.2	Cristales tras una semana
1.4	Cristales tras una semana
1.5	Cristales tras una semana

Tabla 2

## Ejemplo 2

Se prepararon distintas concentraciones de metronidazol con el vehículo de gel del Ejemplo 1, conteniendo BCD al 0,5%. Las soluciones de metronidazol (MTZ)/BCD se mantuvieron a 5°C durante una semana. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

BCD % p/p	MTZ % p/p	Resultado a 5°C, 1 semana
0.5	0.9	Formación de cristales
0.5	0.8	Clara
0.5	0.7	Clara

Tabla 3

Según este estudio, se estableció que la solubilidad estable de metronidazol en el vehículo de gel conteniendo BCD al 0,5%, a 5°C, era de aproximadamente el 0,8% p/p.

## Ejemplo 3

Un estudio similar, utilizando varias concentraciones de niacinamida, demostró que la concentración de niacinamida requerida para obtener una solución acuosa de gel estable al 1,0% de metronidazol es de aproximadamente el 3%. Varias soluciones de gel de la Tabla 1 se prepararon con una concentración del 1,0% de metronidazol, y conteniendo BCD al 0,5% o 1,0% y distintas concentraciones de niacinamida. Los geles se mantuvieron a 5°C durante una semana para observar la formación de precipitado o cristales. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

BCD % p/p	Niacinamida % p/p	Metronidazol % p/p	Resultados a 5°C, 1 semana
0.5	0.5	1.0	Formación de cristales
0.5	1.0	1.0	Clara
0.5	2.0	1.0	Clara
1.0	0.5	1.0	Formación de precipitado
1.0	1.0	1.0	Clara
1.0	2.0	1.0	Clara

Tabla 4

Los resultados de la Tabla 4 muestran que se pueden utilizar conjuntamente soluciones de BCD y niacinamida tan bajas como del 0,5% y 1,0%, respectivamente, para obtener una solución de gel acuosa estable de metronidazol al 1,0%.

#### 5 Ejemplo 4

Varias soluciones de gel de la Tabla 1 fueron preparadas con una concentración del 1,0% de metronidazol y varias concentraciones de niacina. El pH se ajustó a 5,0 +/- 0,15 con trolamina. Las soluciones se mantuvieron a 5°C durante una semana para observar evidencia de precipitación o formación de cristales.

Los resultados se presentan en la Tabla 5.

10

Niacina % p/p	MTZ % p/p	Resultados, 5°C, 1 semana
2.0	1.0	Clara
1.8	1.0	Clara
1.5	1.0	Clara
1.2	1.0	Clara
1.0	1.0	Clara
0.75	1.0	Clara
0.5	1.0	Clara/ Formación de cristales*
0.25	1.0	Formación de cristales
0.25	1.0	Formación de cristales
0.15	1.0	Formación de cristales
0.10	1.0	Formación de cristales

\* - siete de ocho muestras presentaron formación de cristales

Tabla 5

Los resultados de la Tabla 5 muestran que la concentración mínima de niacina requerida para obtener una solución de gel de metronidazol al 1,0% es superior al 0,5% y de preferencia de aproximadamente un 0,75%.

#### 15 Ejemplo 5

Varias soluciones, según la Tabla 1, con metronidazol al 1%, niacina al 0,5%, pH ajustado a 5,0 +/- 0,15 y distintas concentraciones de BCD. Las soluciones se mantuvieron a 5°C durante una semana para observar la formación de precipitado o cristales. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

BCD % p/p	Niacina % p/p	MTZ % p/p	Resultados, 5°C, 1 semana
0.2	0.5	1.0	Formación de cristales
0.3	0.5	1.0	Formación de cristales
0.5	0.5	1.0	Clara

Tabla 6

Como se muestra en la Tabla 6, con una combinación de niacina al 0,5% y BCD al 0,5%, se preparó una solución de gel acuosa estable de metronidazol al 1,0%.

- 5 Los datos anteriores de los Ejemplos 1 a 5 muestran que la BCD, a su concentración acuosa soluble máxima, eleva la solubilidad estable del MTZ en una solución acuosa, como un gel, a 5°C, en un 0,1%; es decir, del 0,7% al 0,8%. Se requiere una concentración del 3% para aumentar la solubilidad acuosa del MTZ en un 0,3% al 1%. Así, la niacinamida a aproximadamente el 3%, aumenta la solubilidad físicamente estable del MTZ en gel acuoso, en una cantidad aproximada de 3 veces el incremento proporcionado por la concentración soluble máxima de BCD.
- 10 Cuando se utilizan tanto BCD como niacinamida en la solución, los dos compuestos actúan sinérgicamente para aumentar la solubilidad de MTZ en agua. Los datos de los Ejemplos 1 a 5 muestran que cuando se añade BCD a una solución acuosa, en una cantidad que se espera que produzca un aumento del 0,1%, y se añade niacinamida a un nivel que sea un tercio de la cantidad de niacinamida que puede aumentar en un 0,3% la solubilidad del MTZ, esta combinación tiene como resultado una solubilidad del MTZ que es un 0,3% mayor que su solubilidad sin ayuda.
- 15 Se obtuvieron resultados similares con una concentración del 0,5% de niacina, una concentración que es inferior a la que produce una solución estable al 1% de metronidazol. Cuando se combinó esta concentración de niacina con BCD al 0,5%, una concentración que produce solamente un incremento del 0,1% de la solubilidad acuosa del MTZ al 0,8%, la solubilidad del MTZ aumentó sinérgicamente al 1% a un pH de aproximadamente 5.
- 20 Varias modificaciones de la invención descrita más arriba serán evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede utilizar más de una ciclodextrina, como beta-diclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina. De forma similar, el segundo agente potenciador de la solubilidad pueden ser diversos agentes potenciadores de la solubilidad, como niacina y niacinamida. Se pretende que tales modificaciones se incluyan en el ámbito de aplicación de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una solución acuosa de metronidazol con una concentración superior al 0,75%, comprendiendo metronidazol, beta-ciclodextrina (BCD), y niacina o niacinamida, solución que es físicamente estable durante por lo menos una semana a 5°C.
2. La solución acuosa de la reivindicación 1, en la que la concentración de metronidazol es del 1,0% o superior.
3. La solución acuosa de la reivindicación 1 o 2, en la que BCD es BCD cristalina.
4. La solución acuosa de cualquier reivindicación precedente que comprenda niacinamida y carezca sustancialmente de niacina.
- 10 5. La solución acuosa de la reivindicación 4, en la que la solución comprende niacinamida y la concentración de BCD en la solución es del 1,0% o inferior, y la concentración de niacinamida es del 1,0% o superior.
6. La solución acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprenda niacina y carezca sustancialmente de niacinamida.
- 15 7. La solución acuosa de la reivindicación 6, en la que la solución comprende niacina y la concentración de BCD en la solución es del 1,0% o inferior, y la concentración de niacina es del 0,5% o superior.
8. La solución acuosa de cualquier reivindicación precedente que sea un gel.
9. Un método para preparar una solución acuosa según cualquier reivindicación precedente, comprendiendo la combinación de metronidazol, beta-diclodextrina (BCD) y niacina o niacinamida en una solución acuosa.
- 20 10. Un método para aumentar la solubilidad de metronidazol en líquido acuoso, a una concentración superior al 0,75% p/p, comprendiendo la combinación de metronidazol, beta-diclodextrina y niacinamida o niacina en un líquido acuoso.
11. Un método para incrementar el efecto potenciador de la beta-ciclodextrina sobre la solubilidad de metronidazol a una concentración superior al 0,75% p/p en líquido acuoso, comprendiendo la combinación de niacina o niacinamida con la beta-ciclodextrina en el líquido acuoso.
- 25 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que se añade metronidazol al agua después de que la BCD y la niacina o la niacinamida se disuelvan en el agua.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 que comprende además, tras la combinación de metronidazol, BCD y la niacina o la niacinamida, la adición de un agente gelificante.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en donde se combina niacinamida pero no niacina.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en donde se combina niacina pero no niacinamida.
- 30 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 en donde la concentración de metronidazol es del 1,0% o superior.
17. Una solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en un método para el tratamiento de un trastorno dermatológico o de las mucosas, que comprende la aplicación tópica de una cantidad efectiva de dicha solución sobre la zona del trastorno, y permitiendo al metronidazol tratar el trastorno.
- 35 18. El método de la reivindicación 17, en donde la aplicación es una vez al día.
19. La solución de la reivindicación 17, en donde el trastorno es la rosácea.
20. Un kit para el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos o de la mucosa, comprendiendo un recipiente y una solución acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

