



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 368**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778604 .6**

96 Fecha de presentación : **16.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1896016**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Procedimiento de solubilización del metronidazol.**

30 Prioridad: **17.06.2005 FR 05 06182**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.01.2011

73 Titular/es: **GALDERMA S.A.**
Zugerstrasse 8
6330 Cham, CH

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

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

[0001] La presente invención se relaciona con el campo de la formulación de principios activos con vistas a aplicaciones farmacéuticas, especialmente para vía
5 tópica.

[0002] La presente invención se relaciona en particular con un nuevo procedimiento de solubilización del metronidazol en el seno de una composición que asocia en fase acuosa al menos metronidazol, niacinamida, propilenglicol y un polietilenglicol. Esta asociación permite so-
10 lubilizar el metronidazol en dicha composición.

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

[0003] El metronidazol, o 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, es conocido desde hace mucho tiempo como
20 producto activo en el tratamiento de diversas afecciones, y en particular en el tratamiento de enfermedades debidas a diversos Protozoos. En aplicación tópica, el metronidazol es también utilizado en el tratamiento de afecciones dermatológicas diversas, entre ellas la rosácea (*acne ro-*
25 *saceae*), las úlceras bacterianas y la dermatitis perioral, como se describe en la patente EE.UU. 4.837.378. El metronidazol muestra igualmente una actividad antiinflamatoria cuando se utiliza tópicamente en el tratamiento de trastornos dermatológicos, como se describe en la pa-
30 tente EE.UU. 5.849.776. El metronidazol puede ser también utilizado en el tratamiento de la vaginosis bacteriana, como agente terapéutico intravaginal, como se describe en la patente EE.UU. 5.536.743.

[0004] Las composiciones que contienen metronidazol
35 para el tratamiento de trastornos dermatológicos están

disponibles en forma de crema, de gel o de loción. El NORITATE™ (Dermik Laboratories, Inc.) contiene un 1% de metronidazol disperso en una crema blanca. Galderma Laboratories, Inc. propone el MetroGel®, que contiene un 0,75% en masa con respecto a la masa total de la composición (m/m) de metronidazol solubilizado en un gel transparente, el MetroCream®, que contiene un 0,75% (m/m) de metronidazol solubilizado en el seno de una crema emoliente, y el MétroLotion®, que contiene un 0,75% (m/m) de metronidazol solubilizado en el seno de una loción.

[0005] En el marco de las aplicaciones tópicas, los productos que contienen el principio activo en forma solubilizada presentan con frecuencia una mejor biodisponibilidad que los productos en los que el principio activo está disperso.

[0006] Dada la baja solubilidad intrínseca del metronidazol en fase acuosa, que es del orden del 0,9% (m/m), las composiciones acuosas gelificadas actualmente disponibles en el mercado se limitan a una concentración del 0,75% (m/m) en metronidazol solubilizado en la formulación. Las formulaciones del metronidazol en forma de cremas presentan la ventaja con respecto a las formulaciones gelificadas actualmente disponibles de contener un 1% (m/m) de metronidazol.

[0007] En general, se puede aumentar la solubilidad de los principios activos en fase acuosa utilizando tensioactivos diversos no iónicos o iónicos, derivados lipídicos, como lecitinas, que permiten la formación de micelas lipídicas, o ciclodextrinas, como se describe con frecuencia en la literatura.

Las ciclodextrinas permiten aumentar la solubilidad en agua de diversos compuestos. Las ciclodextrinas se presentan en forma de jaula. La parte externa hidrofílica de esta jaula les confiere una cierta solubilidad en los medios acuosos. Su parte interna, más

hidrofóbica, permite la solubilización de moléculas anfifílicas o lipofílicas mediante la formación de complejos de inclusión. La solubilidad en agua de numerosas moléculas puede, por lo tanto, verse sensiblemente aumentada por la utilización de estas ciclodextrinas. Sin embargo, las ciclodextrinas presentan inconvenientes en cuanto a costes, solubilidad limitada, incompatibilidad con ciertos vehículos o excipientes o toxicidad local o sistémica potencial. Por otra parte, la formación de los complejos de inclusión, etapa de acomplexación, puede ser bastante larga, frecuentemente de varias horas, y tener incidencias sobre los costes y procedimientos de fabricación de las formulaciones.

[0008] Se han descrito agentes que aumentan la solubilidad distintos de las ciclodextrinas. Yie W. Chien, Journal of Parenteral Science and Technology, 38 (1): 32-36 (Enero 1984), muestra que la solubilidad del metronidazol en solución acuosa puede aumentar con ayuda de vitaminas hidrosolubles, como la niacinamida, el clorhidrato de piridoxina y el ácido ascórbico. Chien describe luego que la solubilidad del metronidazol en agua aumenta de forma lineal en relación a la concentración de estas vitaminas hidrosolubles en solución. En particular, Chien muestra que es necesario tener al menos 9 moles de niacinamida en solución para solubilizar un mol de metronidazol. En particular, Chien mostró que una combinación de niacinamida con metronidazol según una razón molar de 9 a 1 permite aumentar la solubilidad en fase acuosa del metronidazol. Así, para obtener una formulación que contenga un 1% (m/m) de metronidazol solubilizado en la fase acuosa, es necesario introducir un alto contenido en niacinamida del orden del 6,4% (m/m).

[0009] Y. Chang, G. Dow et al. protegieron en la patente EE.UU. 6.468.989, en base a los trabajos de Chien et al., la utilización de ciclodextrinas en combinación

con niacinamida con el fin de formular geles de metronidazol al 1% (m/m) con un contenido en niacinamida inferior al de la técnica anterior, a saber, del 1,25% (m/m) solamente. Demostraron un efecto sinérgico de la asociación niacinamida/ciclodextrinas sobre la solubilidad del metronidazol.

[0010] Sorprendentemente, la solicitante ha conseguido solubilizar, en la presente invención, el metronidazol en ausencia de los solventes clásicamente utilizados en la literatura. Más concretamente, la solicitante ha solubilizado el metronidazol en ausencia de ciclodextrina o de tensioactivo y en presencia de un bajo contenido en niacinamida.

[0011] El fin de la presente invención es proponer un nuevo procedimiento que permite solubilizar el metronidazol en fase acuosa. La presente invención se relaciona, pues, con un procedimiento de solubilización del metronidazol en el seno de una composición exenta de ciclodextrina o de tensioactivo y que tiene un bajo contenido en niacinamida.

[0012] La presente invención tiene igualmente por objeto una solución acuosa que contiene metronidazol, niacinamida, al menos dos cosolventes glicólicos, tales como el propilenglicol y un polietilenglicol, y agua.

[0013] Según un tercer aspecto, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que incluye la solución según la invención.

[0014] Según un cuarto aspecto de la invención, ésta tiene por objeto la utilización de una solución o de una composición farmacéutica según la invención tales como las definidas anteriormente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección dermatológica, especialmente la rosácea, el acné vulgar o la dermatitis seborreica, y preferentemente de la rosácea.

[0015] El procedimiento según la invención permite

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

[0016] El procedimiento de solubilización del metronidazol según la invención comprende, pues, una etapa que consiste en mezclar en fase acuosa el metronidazol con niacinamida, especialmente en baja cantidad, y compuestos solventes glicólicos, preferentemente al menos dos, en ausencia de ciclodextrina y/o de tensioactivo.

[0017] Por fase acuosa, se entiende una fase mayoritariamente compuesta por agua.

[0018] Por solubilización del metronidazol, se entiende una dispersión en el estado molecular en un líquido, no siendo visible cristalización alguna del metronidazol a simple vista ni incluso al microscopio óptico en polarización cruzada.

[0019] Según la invención, por metronidazol se entiende el metronidazol como tal, pero también en forma de sal con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también en forma de un éster. Como sal, se puede citar especialmente el clorhidrato de metronidazol. Por ésteres, se entienden especialmente el acetato, el benzoato, el miristato o también el monosuccinato de metronidazol.

[0020] Según la presente invención, la niacinamida es utilizable como tal o bien en forma de sales con un ácido farmacéuticamente aceptable.

[0021] Preferentemente, la razón molar niacinamida/metronidazol utilizada en el procedimiento según la invención es estrictamente inferior a 9 y preferiblemente inferior o igual a 5,5.

[0022] Según la presente invención y de manera sorprendente, la solicitante demostró efectivamente que la

asociación de dos cosolventes glicólicos en presencia de niacinamida permite aumentar la solubilidad del metronidazol en fase acuosa.

[0023] Entre los solventes glicólicos utilizables según la presente invención, se pueden citar especialmente el propilenglicol, el butilenglicol, el etoxidiglicol, el butoxidiglicol y los polietilenglicoles (PEG).

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

[0024] Ventajosamente, se utiliza una asociación de dos cosolventes glicólicos, que consiste en una asociación de propilenglicol con un polietilenglicol (PEG). Los dos cosolventes preferidos para utilizar en asociación según la presente invención son el propilenglicol y el PEG 400.

[0025] En efecto, como muestran los resultados presentados en los ejemplos 1 y 2, en la combinación según la invención el propilenglicol, el PEG 400 y la niacinamida actúan en sinergia para aumentar la solubilidad acuosa y la estabilidad física de las soluciones de metronidazol. Además, la combinación propilenglicol/PEG 400 permite disminuir considerablemente la razón molar niacinamida/metronidazol.

[0026] Preferiblemente según la presente invención, se obtiene este aumento de solubilidad del metronidazol en fase acuosa por la asociación de dos cosolventes, preferentemente propilenglicol/PEG 400, según una razón másica de 1:1 en presencia de niacinamida. Según un modo preferido de realización, la razón molar niacinamida/metronidazol puede disminuir a 4. Según un modo aún preferido de realización, la combinación según la invención permite solubilizar el metronidazol al menos hasta una concentración del 1,56% (m/m), teniendo una razón mo-

lar niacinamida/metronidazol estrictamente inferior a 9.

[0027] Ventajosamente, el procedimiento de solubilización del metronidazol según la invención comprende especialmente las etapas siguientes:

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

b) introducción en la solución obtenida en a) de los cosolventes glicólicos, preferentemente en número de dos;

15 c) tras la homogeneización de la solución obtenida en b), adición de una cantidad definida de metronidazol. Esta cantidad va en función de la razón molar niacinamida/metronidazol previamente definida;

d) tras la disolución total del metronidazol,
20 filtración de la solución obtenida.

[0028] Se dosifica entonces el metronidazol con el fin de verificar el porcentaje solubilizado.

[0029] Preferiblemente, los dos cosolventes utilizados para la solubilización según la invención son el propilenglicol y el PEG 400.
25

[0030] De forma preferida y en modo alguno limitativa, se realiza la mezcla por agitación magnética, la filtración sobre filtro de 1 μm y la dosificación del metronidazol por medición de la densidad óptica por espectrofotometría UV a una longitud de onda de 327 nm.
30

[0031] Sin ciclodextrina, la técnica de solubilización según la invención es más ventajosa, puesto que no necesita etapa de complejación.

[0032] Sin tensioactivo necesario para la solubilización, la composición que contiene el metronidazol así
35

solubilizado presenta ventajosamente un riesgo disminuido de irritaciones o de alergias cutáneas.

[0033] La invención se relaciona igualmente con la solución acuosa de metronidazol susceptible de ser obtenida según el procedimiento antes definido.

[0034] La solución acuosa según la invención **se caracteriza por** incluir:

- metronidazol,
- niacinamida,
- al menos dos cosolventes glicólicos, preferentemente dos, que son preferentemente el propilenglicol y un polietilenglicol,
- agua.

[0035] Tal solución, que contiene el metronidazol en forma solubilizada, no contiene especialmente ciclodextrina.

[0036] En la solución según la invención, el metronidazol está presente en una concentración superior o igual al 0,75% (m/m), preferiblemente superior o igual al 1% (m/m).

[0037] La niacinamida en la solución según la invención está presente en una concentración tal que la razón molar niacinamida/metronidazol es estrictamente inferior a 9, preferiblemente inferior o igual a 5,5.

[0038] Según la invención, se utilizan preferentemente dos cosolventes glicólicos. El conjunto de los dos cosolventes glicólicos, preferentemente el propilenglicol y un polietilenglicol, totaliza una concentración comprendida entre el 2 y el 50% (m/m), preferentemente entre el 5 y el 20%, y más preferiblemente igual al 10% (m/m), entendiéndose que están presentes en una razón másica de 1:1. Preferiblemente según la invención, el propilenglicol y el polietilenglicol están presentes en una razón másica de 1:1, a una concentración del 5% (m/m) cada uno.

[0039] Preferentemente, la solución según la inven-

ción comprende todas las características siguientes:

- metronidazol en proporción superior o igual al 1%;

- niacinamida en proporción tal que la razón molar niacinamida/metronidazol es estrictamente inferior a 9, y preferiblemente inferior o igual a 5,5;

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

10 **[0040]** La presente invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que incluye la solución según la invención. Tal composición contiene metronidazol en cantidad superior o igual al 0,75% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente superior o igual al 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

[0041] Según la presente invención, se entiende por composición una composición farmacéutica más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las mucosas y que puede presentarse en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, de cremas, de leches, de pomadas, de polvos, de tampones embebidos, de syndets, de soluciones, de lociones, de geles, de sprays, de espumas, de suspensiones, de barras, 25 de champús o de bases de lavado. Puede igualmente presentarse en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos o gelificados que permiten una liberación controlada.

30 **[0042]** La invención se relaciona igualmente con la solución y/o la composición que contienen el metronidazol así solubilizado a modo de medicamento.

[0043] Más particularmente, la invención se relaciona con la utilización de la solución y/o de la composición que contienen el metronidazol así solubilizado para 35

la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección dermatológica, especialmente la rosácea, el acné vulgar o la dermatitis seborreica. Preferiblemente, la afección dermatológica es la rosácea.

5 **[0044]** La invención se relaciona finalmente con la utilización de una asociación de niacinamida y de al menos dos cosolventes glicólicos para solubilizar el metronidazol en una composición que tiene una fase acuosa substancialmente exenta de ciclodextrina.

10 Por fase acuosa substancialmente exenta de ciclodextrina, se entiende una fase acuosa que no contiene ciclodextrina.

[0045] A continuación, se presentan, de forma no exhaustiva, ejemplos de solución según la invención, el
15 procedimiento de obtención de soluciones de metronidazol y resultados de estabilidad, así como ejemplos de composición que contiene la solución según la invención.

Ejemplo 1: Preparación de las soluciones

[0046] En este ejemplo, se realizan todos los ensayos de solubilidad del metronidazol a partir de una solución de niacinamida al 10% (m/m).

Caso de las soluciones al 1% (m/m) de metronidazol sin cosolvente: (soluciones 1 a 3)

[0047] Se fija el contenido en metronidazol al 1%
25 (m/m).

 En función de la razón molar fijada de niacinamida/metronidazol, se pesa una cantidad de solución al 10% de niacinamida y se añade a la cantidad de metronidazol pesada previamente y se completa luego el conjunto al
30 100% por adición de agua destilada. Después de 12 horas de agitación magnética, se filtra la solución obtenida sobre 1 μm y se dosifica por UV a una longitud de onda de 327 nm.

Caso de las soluciones al 1% (m/m) de metronidazol con cosolvente: (soluciones 4 a 6)

[0048] Se fija el contenido en metronidazol al 1% (m/m), así como la razón molar de niacinamida/metronidazol a 4. A la cantidad de solución de niacinamida al 10% (m/m) correspondiente a la razón molar previamente definida, se añaden, según el caso, propilenglicol o PEG 400 solos o en asociación. Se pesa entonces el metronidazol y se añade a la solución obtenida. Se añade luego una cantidad de agua para completar hasta el 100%.

Tras 12 horas de agitación magnética, se filtra la solución obtenida sobre 1 μm y se dosifica por UV a una longitud de onda de 327 nm.

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

[0049] Se fija el contenido en metronidazol al 2% (m/m).

A la cantidad de principio activo previamente pesada, se añaden propilenglicol y PEG 400 según una razón másica de 1:1. Según el caso, se añade niacinamida en solución al 10% de manera que se respete la razón molar de niacinamida/metronidazol de 4. Se añade entonces una cantidad de agua necesaria para completar hasta el 100%. Después de 12 horas de agitación magnética, se filtra la solución obtenida sobre 1 μm y se dosifica por UV a una longitud de onda de 327 nm.

Se prepararon, por lo tanto, las soluciones siguientes:

TABLA I

Soluciones	Composición	Contenido (% m/m)	Razón molar niacina- mida/metronidazol	Concentración medida (% m/m)
N° 1	Metronidazol	1,0	10	1,016
	Niacinamida 10%	71,3		
	Agua destilada	27,7		
N° 2	Metronidazol	1,0	8	0,989
	Niacinamida 10%	57,0		
	Agua destilada	42,0		
N° 3	Metronidazol	1,0	4	1,023
	Niacinamida 10%	28,5		
	Agua destilada	70,5		
N° 4	Metronidazol	1,0	4	1,172
	Niacinamida 10%	28,5		
	PEG 400	5,0		
	Agua destilada	65,5		
N° 5	Metronidazol	1,0	4	1,185
	Niacinamida 10%	28,5		
	Propilenglicol	5,0		
	Agua destilada	65,5		
N° 6	Metronidazol	1,0	4	1,03
	Niacinamida 10%	28,5		
	Propilenglicol	5,0		
	PEG 400	5,0		
	Agua destilada	60,5		
N° 7	Metronidazol	2,0	ND	0,998
	Propilenglicol	5,0		
	PEG 400	5,0		
	Agua destilada	88,0		

N° 8	Metronidazol	2,0	4	1,565
	Niacinamida 10%	57,0		
	Propilenglicol	5,0		
	PEG 400	5,0		
	Agua destilada	31,0		
-: sin datos				

Ejemplo 2: Estudio de estabilidad

[0050] Se hizo un seguimiento de las soluciones preparadas según el ejemplo 1 en cuanto a estabilidad a lo largo de un período de 8 semanas a temperatura ambiente y a +4°C. Al ser esta última condición más drástica, permite evidenciar más rápidamente los fenómenos de recristalización potenciales del metronidazol. Los resultados obtenidos son los siguientes:

TABLA II

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

Conclusiones:

[0051] La comparación de las soluciones 1 y 2 permitió confirmar los resultados de Chien et al., mostrando que es necesario introducir niacinamida en las soluciones acuosas de metronidazol para aumentar su solubilidad y su estabilidad física en fase acuosa. La razón molar de niacinamida/metronidazol debe ser superior a 8 con el fin de obtener una solución al 1% (m/m) de metronidazol estable físicamente durante 8 semanas a temperatura ambiente y a +4°C.

[0052] La comparación de las soluciones 3, 4, 5 y 6 muestra que es necesario introducir propilenglicol y PEG 400 en combinación según una razón másica preferente de 1:1, con el fin de obtener una solución estable durante 8 semanas a +4°C y a temperatura ambiente. Gracias a esta asociación, se ha podido disminuir la razón molar de niacinamida/metronidazol a 4.

[0053] La comparación de las soluciones 7 y 8 muestra la necesidad de introducir niacinamida en la mezcla ternaria de agua/propilenglicol/PEG 400 con el fin de obtener una solución estable durante un período de 8 semanas a +4°C y a temperatura ambiente.

[0054] La presencia de la niacinamida en una solución saturada de metronidazol permite aumentar la solubilidad del principio activo al menos hasta el 1,5% (m/m) sin recristalización (solución 8).

[0055] Como complemento de los trabajos de Chien et al., este estudio muestra también que la razón molar de niacinamida/metronidazol inicialmente de 9 puede disminuir en un factor de 2 en presencia de propilenglicol y de PEG 400 asociados preferentemente según una razón másica de 1:1.

[0056] Los resultados de este estudio permiten, pues, considerar la formulación del metronidazol solubilizado al 1% (m/m) con un contenido en niacinamida muy

inferior al 6,4% (m/m) sin la utilización de ciclodextrinas ni de tensioactivos suplementarios en la composición.

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

5 a) Loción al 1% (m/m):

[0057]

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

[0058] Se prepara la loción según el modo operativo siguiente:

Fase acuosa:

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

2) Tras la total disolución del metronidazol, añadir la glicerina, el Carbomer 981 y el Steareth 21.

3) Calentar la fase acuosa a 70°C.

Fase grasa:

1) En un vaso de precipitados, pesar el alcohol estearílico, el aceite mineral y el Arlacel 165FL.

2) Calentar a 70°C y agitar en el desfloculador (300 rpm).

Emulsificación:**[0059]**

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

2) Tras la introducción, dejar bajo agitación durante 10 minutos.

3) Dejar enfriar a temperatura ambiente bajo agitación más suave (300 rpm) e introducir la ciclometicona, el alcohol bencílico y el sorbato de potasio.

4) Ajustar el pH con una solución de hidróxido de sodio al 10% (m/m) si es necesario.

5) Completar con agua y homogeneizar si se produce evaporación del agua durante la emulsificación.

b) Gel al 1% (m/m):

[0060]

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

[0061]

Se prepara el gel según el modo operativo si-

guiente:

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

2) Tras la total disolución del metronidazol, añadir el Carbomer 980NF y el EDTA, calentar a 60°C y homogeneizar con el desfloculador (600 rpm).

3) Dejar enfriar a temperatura ambiente y
10 añadir los parabenes y homogeneizar hasta la total disolución (600 rpm).

4) Ajustar el pH con ayuda de una solución de hidróxido de sodio al 10% (m/m) si es necesario.

5) Completar con agua y homogeneizar si se
15 produce evaporación.

c) Crema al 1% (m/m):

[0062]

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

20 **[0063]** Se prepara la crema según el modo operativo siguiente:

Fase acuosa:

1) En un vaso de precipitados, pesar el agua e introducir bajo agitación con el desfloculador (300

rpm) la niacinamida, el Macrogol 400, el propilenglicol y el metronidazol.

2) Tras la total disolución del metronidazol, añadir la glicerina.

5 3) Calentar la fase acuosa a 70°C.

Fase grasa:

1) En un vaso de precipitados, pesar el miristato de isopropilo y el Polawax NF.

10 2) Calentar a 70°C y agitar con el desfloculador (300 rpm).

Emulsificación:

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

15 2) Tras la introducción, dejar bajo agitación durante 10 minutos.

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

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

5) Completar con agua y homogeneizar si se produce evaporación del agua durante la emulsificación.

d) Spray al 1% (m/m):

25 **[0064]**

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

[0065] Se prepara el spray según el modo operativo siguiente:

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

2) Tras la total disolución del metronidazol, añadir la goma xantano, calentar a 60°C y dejar homogeneizar (600 rpm).

3) Tras la total disolución de la goma xantano, dejar enfriar a temperatura ambiente y añadir el etanol y el alcohol bencílico.

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

Ejemplos 4: Ejemplos de composiciones que contienen metronidazol a concentraciones superiores al 1% (m/m):

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

[0066]

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

20

[0067] Se prepara el gel al 1,5% (m/m) según el mismo protocolo que el gel al 1% (m/m).

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

[0068]

Ingredientes	Fórmula (% m/m)
Metronidazol	1,50
Niacinamida	5,70
Propilenglicol	5,00
Macrogol 400 (PEG 400)	5,00
Metilcelulosa	0,30
Goma xantano	0,30
Estearato de PEG-40	3,00
Polisorbato 80	1,00
Monoestearato de glicerilo	0,50
Metilparabén	0,15
Propilparabén	0,05
Fenoxietanol	1,00
Aceite mineral	6,00
Ácido esteárico	1,00
Mygliol	6,00
Agua purificada	55,7
Gas propulsor	Csp 100,00

[0069] Se prepara la espuma según el modo operativo siguiente:

Fase acuosa:

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

2) Tras la total disolución del metronidazol, calentar la fase acuosa a 70°C y añadir la goma xantano y la metilcelulosa, el estearato de PEG-40, el polisorbato 80 y el monoestearato de glicerilo.

3) Manteniendo la temperatura y la agitación, añadir el metilparabén.

Fase grasa:

1) En un vaso de precipitados, pesar el ácido esteárico y el aceite mineral.

2) Dejar fundir al baño maría a 70°C y homogeneizar manteniendo la agitación.

Emulsificación:

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

2) Dejar enfriar a temperatura ambiente bajo agitación más suave (300 rpm) hasta una temperatura inferior a 50°C.

3) Añadir el fenoxietanol y dejar enfriar a temperatura ambiente bajo agitación suave.

4) Completar con agua y homogeneizar si se produce evaporación del agua durante la emulsificación.

Acondicionamiento:

[0070] Se introduce la emulsión de aceite en agua así obtenida en un acondicionamiento aerosol. Después de obturar el recipiente, se introduce el gas propulsor.

Reivindicaciones

1. Procedimiento de solubilización del metronidazol, **caracterizado por** comprender una etapa consistente en mezclar en fase acuosa dicho metronidazol con
5 niacinamida o sus sales y al menos dos cosolventes glicólicos, en ausencia de ciclodextrina.

2. Procedimiento de solubilización según la reivindicación 1, **caracterizado por** ser la proporción de metronidazol en masa con respecto a la masa total de la
10 solución superior o igual al 0,75%.

3. Procedimiento de solubilización según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por** ser la proporción de metronidazol en masa con respecto a la masa total de la solución superior o igual al 1%.

15 4. Procedimiento de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** ser la razón molar de niacinamida/metronidazol estrictamente inferior a 9.

20 5. Procedimiento de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por** ser la razón molar de niacinamida/metronidazol inferior o igual a 5,5.

25 6. Procedimiento de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por** ser los cosolventes glicólicos el propilenglicol y al menos un polietilenglicol.

7. Procedimiento de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por** ser el polietilenglicol el PEG 400.

30 8. Procedimiento de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por** utilizar dos cosolventes glicólicos.

35 9. Procedimiento de solubilización según la reivindicación 8, **caracterizado por** estar presentes los cosolventes glicólicos en una razón másica de 1:1.

10. Procedimiento de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por** comprender las etapas siguientes:

5 a) preparación de una solución de niacinamida en agua hasta la total disolución de la niacinamida,

b) introducción en la solución obtenida en a) de los cosolventes glicólicos,

10 c) tras la homogeneización de la solución obtenida en b), adición de una cantidad definida de metronidazol,

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

11. Solución acuosa de metronidazol, **caracterizada por** ser susceptible de ser obtenida según el procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Solución acuosa que contiene metronidazol y niacinamida susceptible de ser obtenida según el procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada por** incluir al menos dos cosolventes glicólicos.

13. Solución según la reivindicación 12, **caracterizada por** estar solubilizado el metronidazol y por estar la solución exenta de ciclodextrina.

14. Solución según una de las reivindicaciones 12 ó 13, **caracterizada por** incluir:

1) metronidazol en proporción superior o igual al 1%,

2) niacinamida en proporción tal que la razón molar de niacinamida/metronidazol es estrictamente inferior a 9,

3) propilenglicol y un polietilenglicol en una razón másica de 1:1.

15. Solución según una de las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizada por** ser la razón molar de nia-

cinamida/metronidazol inferior o igual a 5,5.

16. Solución según una de las reivindicaciones 12 a 15, **caracterizada por** incluir propilenglicol y polietilenglicol 400.

5 **17.** Composición farmacéutica, **caracterizada por** incluir la solución según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16.

10 **18.** Utilización de una asociación de niacina-
mida y de al menos dos cosolventes glicólicos para solu-
bilizar el metronidazol en una composición que tiene una
fase acuosa substancialmente exenta de ciclodextrina.

15 **19.** Utilización de una solución según una
cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16 para la fabri-
cación de un medicamento destinado al tratamiento de una
afección dermatológica.

20. Utilización según la reivindicación 19
para la fabricación de un medicamento destinado al trata-
miento de la rosácea.

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

22. Utilización según la reivindicación 21
para la fabricación de un medicamento destinado al trata-
miento de la rosácea.