



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 316 308**

② Número de solicitud: 200801259

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **30.04.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

Fecha de la concesión: **27.01.2010**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
16.02.2009

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **15.02.2010**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
15.02.2010

⑰ Titular/es: **Fundación Universitaria San Pablo-CEU
Isaac Peral, 58
28040 Madrid, ES**

⑱ Inventor/es: **Río Álvarez, Luis Alberto del;
Pérez García, Marta;
Trives Lombardero, Carmen y
Salazar Sánchez, Nuria**

⑳ Agente: **Fuentes Palancar, José Julián**

⑳ Título: **Medicamento a base de Metronidazol y Ácido azelaico para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad Rosácea de mejor asimilación, y procedimiento de preparación.**

㉑ Resumen:

Medicamento a base de Metronidazol y Ácido azelaico para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad Rosácea de mejor asimilación, y procedimiento de preparación. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, basado en una asociación de Metronidazol al 1%, Ácido azelaico al 15% y un conjunto excipiente constituido por cosolventes y emolientes al 1-50%, humectantes al 0,1-10%, agentes tensioactivos al 0,2-5%, estabilizantes al 0,01-8%, y agentes gelificantes al 0,2-9%, incorporados en un vehículo hidrofílico formado por agua tamponada con sales a diversas fuerzas iónicas y un rango de pH entre 3,5 y 9,0, en una proporción hasta el 80% en peso sobre el peso total de la fórmula. (88) Este medicamento, preparado por nuevos procedimientos que aseguran que los parámetros de calidad sean los deseados, ofrece una asimilación orgánica mejorada con respecto a las composiciones existentes en base a dichos principios activos, en tanto que reduce notablemente los efectos secundarios de dicha enfermedad.

ES 2 316 308 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Medicamento a base de Metronidazol y Ácido azelaico para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad Rosácea de mejor asimilación, y procedimiento de preparación.

5

La presente invención tiene por objeto un nuevo medicamento en solución a base de Metronidazol y Ácido azelaico para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, con una asimilación orgánica mejorada con respecto a las composiciones basadas en dichos principios activos que se encuentran patentadas como mejor terapia contra la referida enfermedad, en tanto que reduce notablemente los efectos secundarios de las mismas, tales como sequedad e irritación de la piel, con sensación de escozor e, incluso, quemazón.

10

El secreto de este buen comportamiento terapéutico del medicamento en cuestión radica en una asociación novedosa de Metronidazol y Ácido azelaico en una alta concentración admitida de este segundo principio activo (al 15%), con un conjunto excipiente de agentes solubilizantes y alcalinizantes, además de otros ingredientes, que incorporados a un vehículo hidrofílico adecuado, implican una mayor permeabilidad de dichos principios activos a través de la membrana celular, con la consiguiente mejor absorción de los preparados a través de la piel.

15

Es objeto también de la invención los procedimientos de preparación del medicamento para que sus parámetros de calidad sean los satisfactorios.

20

El campo técnico en que se encuadra la invención es el de la industria farmacéutica y, en particular, el de la fabricación de medicamentos.

Estado de la técnica

25

La rosácea es una enfermedad crónica de la piel que afecta fundamentalmente a la cara aunque, también, pueden resultar afectadas otras zonas del cuerpo, como el cuello, la barbilla, la espalda y el cuero cabelludo. La rosácea no es solo una complicación estética, es una enfermedad en la que raramente se ha mencionado que revierta su progresión. Si bien puede aparecer a cualquier edad, predomina durante la tercera y cuarta década de la vida y alcanza su punto de máximo riesgo ente los 40 y los 50 años prevaleciendo en la mujer y más comúnmente en las personas de raza blanca. En un primer estadio, la rosácea se caracteriza por un eritema persistente y telangiectasias faciales, predominantemente en las mejillas. Cuando la enfermedad progresa aparecen pápulas y papulopústulas. En su estadio más avanzado puede darse una hiperplasia difusa del tejido conectivo y de las glándulas sebáceas. Esto puede causar una hipertrofia de la nariz, denominada rinofima.

30

Si la rosácea no se trata, empeora y se extiende. Las causas que la provocan todavía no han sido identificadas. Así, la respuesta terapéutica a antibióticos hizo sospechar la asociación de la afección con trastornos gastrointestinales y colonización digestiva por *Helicobacter pylori*, si bien se ha especulado con que los efectos sistémicos se generan al facilitar el microorganismo un aumento de la permeabilidad en la mucosa gástrica a los antígenos de origen alimentario. Por otro lado, su frecuente implantación en la menopausia favorece la idea de que mediadores vasoactivos jugarían un papel activador en la labilidad vasomotora. Es un hecho a resaltar que la colonización del ácaro *Demodex folliculorum*, comensal cutáneo, favorece el desarrollo de microorganismos anaerobios de forma similar al acné que provocan la aparición de pápulas y pústulas, así como se estimula el desencadenamiento de reacciones inflamatorias locales. Existen, además, una serie de factores que empeoran la afección tales como el estrés, algunos alimentos que facilitan la vasodilatación periférica (aliños, picantes, alcohol, etc), la sudoración, los cambios de temperatura que favorecen los episodios de eritema y el daño solar crónico que es capaz de aumentar la incidencia de esta patología.

35

Para mejorar esta patología, existen distintas alternativas de tratamiento encaminadas a modificar los factores desencadenantes, disminuir el eritema facial, reducir el número de pápulas y pústulas y mantener la remisión.

50

Un trabajo de Del Rosso JQ en Medical Treatment of Rosacea with Emphasis on Topical Therapies -publicado en Pharmacotherapy 2004; 5(1) : 5-13 - comprende una revisión bibliográfica del estado de la ciencia en cuanto a los preparados empleados para el tratamiento de la rosácea por vía tópica, poniéndose de manifiesto la existencia comercial de un escaso número de preparaciones.

55

Entre las pocas preparaciones existentes para el tratamiento farmacológico efectivo de la rosácea leve a moderada, la utilización a demanda de monoterapia tópica, por ejemplo a base de Metronidazol, Ácido azelaico y Sulfacetamida-azufre, ha resultado frecuentemente exitosa para lograr un control razonable de la enfermedad.

60

Entre los compuestos mencionados, Metronidazol reconocido como anaerobocida, antiparasitario y activo, también, contra células hipóxicas, resulta químicamente 2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol (de fórmula $C_6H_9N_3O_3$). Por vía tópica es considerado efectivo y seguro para el tratamiento de la rosácea aunque su mecanismo de acción no se comprenda claramente, actúa debido a sus propiedades anaerobocidas, antiinflamatorias y antioxidantes, según cita el mismo Del Rosso en la obra anteriormente mencionada.

65

En diversos ensayos clínicos realizados a base de Metronidazol al 1% en peso con relación al total de la fórmula, caso concreto de las marcas comerciales Metrogel gel y Metrocream crema de los Laboratorios Galderma (EEUU),

en pacientes con rosácea inflamatoria se ha obtenido una capacidad de reducción de las lesiones inflamatorias en un 65% de los casos, presentándose una significativa reducción del eritema, demostrándose una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas del orden del 88%. En la patente norteamericana US 5849776 debida a Czernielewski se muestra la eficacia de Metronidazol tanto solo como en asociación con Clindamicina para pápulas y pústulas de la rosácea.

Por otro lado, el Ácido azelaico, tradicionalmente considerado por su actividad antibacteriana y comedolítica, es un ácido nonanodioico saturado, de cadena alifática y de fórmula 1,7-heptanodicarboxílico, (esquemáticamente $C_9H_{16}O_4$). Formulado en gel al 15% en peso en relación al total de la fórmula está aprobado por la Agencia norteamericana FDA, para el tratamiento de las pápulas y pústulas de la rosácea leve o moderada como además así afirman Frampton JE y Wagstaff AJ -Azelaic Acid 15% Gel In the Treatment of Papulopustular Rosacea. Am J Clin Derm 2004; 5(1):57-64. Su mecanismo de acción en enfermedades cutáneas es desconocido. Es posible que, además de tener acción antibacteriana y anticomedogénica inhiba la formación y la acción de especies reactivas de oxígeno (Carmichael AJ *et al.* - Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. J. Dermatol. Treatm. 4, suppl. 1: S19-S22, 1993). El fármaco también ejercería un efecto antiinflamatorio indirecto al suprimir los mediadores inflamatorios producidos por las bacterias foliculares. Sin embargo, la absorción percutánea, luego de la aplicación local de crema al 20%, es cercana al 3,6% dado el hecho de que los preparados que se encuentran comercializados en forma tópica contienen Ácido azelaico pero en forma de suspensión. Este es un problema de insuficiente desarrollo de una mejor formulación lo que puede comprometer la biodisponibilidad cutánea del principio activo frente a lo que fuera en estado molecular, en disolución. Por otro lado, la reacción adversa más frecuente, aproximadamente en un 5% de los casos, es prurito, escozor y sensación de quemazón que desaparece espontáneamente al continuar con el tratamiento pero que podría ser debido a las elevadas dosis de empleo en las fórmulas.

Si la monoterapia tópica con cada uno de los fármacos mencionados anteriormente falla, la experiencia clínica según menciona Del Rosso en su obra citada sugiere que la combinación de dos agentes tópicos de "primera línea" puede aportar un beneficio adicional significativo. Se sabe que, tanto Metronidazol como Ácido azelaico logran un control razonable de esta patología si se utilizan de forma constante. Así, en un ensayo a doble ciego se evaluó la eficacia del gel de Ácido azelaico al 15% comparada con la del gel de Metronidazol al 0.75% en 251 pacientes. Ambos agentes se aplicaron dos veces al día durante 15 semanas. La reducción media en el recuento de lesiones inflamatorias fue del 73% para el grupo del Ácido azelaico y del 56% para el grupo que recibió Metronidazol. Se evidenció, además, una reducción en el eritema facial en el 56% y 42% de los pacientes tratados con Ácido azelaico y gel de Metronidazol, respectivamente. Asimismo, en un ensayo comparativo entre Ácido azelaico al 15% y gel de Metronidazol al 0,75%, la tolerabilidad fue clasificada como buena o excelente en el 87% y el 96% de los pacientes respectivamente, no evidenciándose efectos adversos sistémicos.

Este tipo de preparados a base de Metronidazol y Ácido azelaico presentan una garantía de seguridad y son ampliamente utilizados en la práctica dermatológica como monofármaco. La dosis habitual no es mayor del 15 % en peso en relación con el total de la fórmula para Ácido azelaico y del 1% para Metronidazol.

De hecho existen algunas composiciones patentadas dentro de ese rango de concentraciones. Es el caso de solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO2006032759, cuya invención consiste en la utilización de una composición farmacéutica para la preparación de un medicamento contra la rosácea, que comprende un compuesto elegido entre Metronidazol al 1% (entre otras concentraciones) y una composición elegida entre Ácido azelaico en una concentración no superior al 8%. A esta patente hay que añadir las tres citadas como relevantes en el correspondiente IET, que manejan Metronidazol y Ácido azelaico en los señalados rangos; son las patentes de número de publicación WO2004108143, CN1393221 y WO2004022046, que más abajo se comentan.

Problema planteado y su solución

No obstante a lo anterior, es también un hecho comprobado que los medicamentos a base de Metronidazol y Ácido azelaico que actualmente se están utilizando como mejor terapia contra la rosácea, como los divulgados por las indicadas patentes, siguen produciendo resecciones e irritaciones en la piel en muchos de los pacientes que los consumen, que si bien, como arriba se ha comentado, se trata de una reacción dérmica pasajera, produce un molesto escozor y sensación de quemazón que, en todo caso, denota una deficiente asimilación del medicamento por parte del organismo.

Por tanto, existe la necesidad de una composición en base a dichos principios activos que disminuya los indeseables efectos secundarios del estado de la técnica anterior, y que a su vez sea más efectiva, siendo el satisfacer esta necesidad el objetivo de la presente invención.

Según los estudios realizados, el señalado problema de la mala asimilación dérmica de los medicamentos a base de Metronidazol y Ácido azelaico es debido a un insuficiente grado de permeabilidad de los principios activos a través de la membrana celular, que pasan más lentamente al flujo sanguíneo, lo que se traduce en una deficiente absorción por la piel en su aplicación, lo que a su vez esta relacionado con un bajo grado de solubilidad de dichos activos en el vehículo hidrofílico del medicamento, especialmente del Ácido azelaico, que es el incluido en mayor proporción.

ES 2 316 308 B1

Según cita Ritschel en su tratado sobre Mecanismos de absorción -Handbook of Basic Pharmacokinetics. 2nd edition. Hamilton Press Inc. Illinois, USA, 1980 - la absorción de fármacos en el hombre y otros mamíferos se lleva a cabo primordialmente por difusión pasiva, por lo que la velocidad de transporte o transferencia de los principios activos a través de la membrana es directamente proporcional al gradiente de concentración a ambos lados de ésta. Tanto las sustancias liposolubles como las insolubles en grasas (siempre que se encuentren en estado molecular, es decir, disueltas) pueden atravesar la membrana de manera que la velocidad depende de las propiedades físicas y químicas de la sustancia disuelta, del soluto y del gradiente de concentración. En este caso, si se provoca con diversos ingredientes farmacéuticos un aumento del flujo sanguíneo, los principios activos pasan más rápidamente de los capilares a la circulación, aumentando el gradiente de concentración entre la piel y los tejidos profundos, dando lugar a un aumento en la velocidad de absorción. Se puede afirmar que todos los principios activos deben tener cierto grado de solubilidad para penetrar la membrana celular por lo que la composición del vehículo utilizado, además de actuar como portador del principio activo, altera la permeabilidad de la barrera, ya sea por hidratación o por combinación con los lípidos naturales de la piel y que el pH del preparado, teniendo importancia para mantener el manto ácido natural de la piel y proteger la flora residente, afecta al grado de ionización de los electrolitos y a su disolución y posterior absorción.

De esta manera, para conocer el valor intrínseco de solubilidad de cada fármaco necesario para su formulación se añaden cantidades crecientes de soluto a un peso constante de solvente hasta que se corresponda con la última cantidad de soluto añadido que no presente turbidez en el medio. Una vez determinada la cantidad máxima de soluto que puede disolverse la Farmacopea norteamericana en su edición del año 2007 (The United States Pharmacopeia 30 & The National Formulary 25. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville MD, 2007) clasifica el compuesto en función de su solubilidad según lo establecido en la Tabla I lo que permite conocer el comportamiento más idóneo de los vehículos y cosolventes a emplear.

TABLA I

Partes de solvente requeridas por cada parte de compuesto	Términos descriptivos
Inferior a 1	Muy soluble
De 1 a 10	Fácilmente soluble
De 10 a 30	Soluble
De 30 a 100	Bastante soluble
De 100 a 1000	Poco soluble
De 1000 a 10000	Muy poco soluble
Más de 10000	Insoluble o prácticamente insoluble

Al efecto de consolidar una composición adecuada para el Ácido azelaico y Metronidazol se han elegido varios solventes que por su seguridad y perfil miscible en agua son los más apropiados. Dado que se suele preferir la incorporación de agua para mejorar compatibilidad fisiológica y abaratar los costes de los medicamentos se tienen en cuenta diversas mezclas en relaciones peso-peso que contienen agua tamponada, tal y como se muestran en la Tabla II (solubilidad de Ácido azelaico y Metronidazol en distintos solventes y mezclas a 25°C), expresándose las diferentes solubilidades de los dos fármacos, las partes de solvente que se requieren para solubilizar una parte del activo y la clasificación que resultaría según el criterio antes mencionado de la Farmacopea de los EE.UU.

ES 2 316 308 B1

TABLA II

Solvente	% Solubilidad		Ratio Solvente/Fármaco		Solubilidad (USP)	
	A. Azelaico	Metronidazol	A. Azelaico	Metronidazol	A. Azelaico	Metronidazol
Etol	27,9	1,2	3,7	86,2	Fácilmente soluble	Bastante soluble
Dietilenglicol monoetil éter	18,6	2,6	5,4	38,9	Fácilmente soluble	Bastante soluble
Tampón pH 6,4	0,3	0,9	384,6	112,3	Poco soluble	Poco soluble
Propilenglicol	11,1	1,9	9,0	54,1	Fácilmente soluble	Bastante soluble
Etol - Tampón pH 6,4 (10:1)	15,0	N/A	8,3	N/A	Fácilmente soluble	N/A
Etol - Tampón pH 6,4 (7:1)	0,0	N/A	>>	N/A	Insoluble	N/A
Etol - Dietilenglicol monoetil éter Tampón pH 6,4 (7:3:1)	15,0	N/A	8,3	N/A	Fácilmente soluble	N/A
Etol - Dietilenglicol monoetil éter Tampón pH 6,4 (5:2:1)	0,0	N/A	>>	N/A	Insoluble	N/A

Se observa que Metronidazol se disuelve en los solventes orgánicos en menor medida que el Ácido azelaico pero que su dosis terapéutica por lo mencionado con anterioridad es, al menos quince veces inferior a la del ácido azelaico, por lo que la elección de los solventes y resto de los ingredientes vendrá dada por los requerimientos de Ácido azelaico. En lo que respecta a este último, Ácido azelaico es fácilmente soluble en los solventes orgánicos pero la adición de agua para mejorar su aceptación dérmica debe ser muy limitada para conservar la disolución de dicho activo. Este hecho supone una dificultad para la dosis requerida de Ácido azelaico, hecho que no es contemplado en los ejemplos de la patentes WO2004108143 de Johannsen propiedad de Schering AG (Alemania) y de WO2004022046 de Babapour, en donde la invención hace referencia a composiciones entre el 0,25% al 1% en peso en relación al total de la fórmula de Ácido azelaico (15 veces menos la dosis habitual) y de Metronidazol, sin que se presenten las dificultades de su requerida disolución. Aunque se reivindican proporciones mayores de Ácido azelaico no se menciona el procedimiento, ni mucho menos la fórmula.

De igual modo, la patente WO 2006032759 de Pilgrim, propiedad de los Laboratorios Galderma (EE.UU) reivindica un contenido de Ácido azelaico no mayor del 8% en peso en relación al total de la fórmula y en los ejemplos no se supera la proporción del 7% sin poderse demostrar su solubilidad con medios de naturaleza acuosa.

El hecho de la insuficiente solubilidad del Ácido azelaico en agua requiere la preparación de sales de Ácido azelaico. La patente norteamericana US20010034321 debida a Hebert sintetizó sales solubles de Ácido azelaico combinada con quitosán pero su formación no resulta interesante para mejorar significativamente la solubilidad. Por nuestra parte, se ha comprobado tal y como se demuestra en la Tabla III (Medios para preparación de soluciones salinas de Ácido azelaico) que al disolver Ácido azelaico en diversas proporciones de agua con suficiente cantidad de un álcali fuerte como hidróxido sódico (químicamente NaOH) o bien suave como es el caso de trietanolamina y a su vez con distintas proporciones de Dietilenglicol monoetil éter como cosolvente, se puede obtener la sal de Ácido azelaico a un valor de pH de 5,5; pH que no produce irritación de la piel en los pacientes con rosácea. Se considera que la sal está formada cuando desaparece el Ácido azelaico suspendido en el medio y pasa al estado molecular, presentando la mezcla un aspecto totalmente transparente. La presencia de agua hace que se utilice más cantidad de base debido al carácter no solvente que ejerce el agua sobre Ácido azelaico, precipitándolo, si bien, a medida que se aumenta el porcentaje presente de Dietilenglicol monoetil éter se necesita menos cantidad de base para salificar al Ácido azelaico.

TABLA III

Solvente/s	Álcali neutralizante	Relación Álcali / Ácido azelaico	pH
Dietilenglicol monoetil éter 10% aq.	NaOH 10% aq.	4,3	6,3
Dietilenglicol monoetil éter 20% aq.	NaOH 10% aq.	3,2	5,8
Dietilenglicol monoetil éter 30% aq.	NaOH 10% aq.	2,8	5,5
Dietilenglicol monoetil éter 30% aq.	Trietanolamina 40% aq.	2,3	5,6
Dietilenglicol monoetil éter 30% aq.	Trietanolamina	0,5	5,6

Un aspecto a considerar es la compatibilidad de los excipientes a incluir en la fórmula puesto que los estudios de estabilidad consumen tiempo y son caros. La determinación de incompatibilidades proporciona la base racional para seleccionar excipientes que sean compatibles con el activo, no tengan ningún impacto sobre la estabilidad del activo y estabilicen al medicamento. Las reacciones en estado sólido son generalmente heterogéneas y ocurren sólo en los puntos de contacto entre el fármaco y los excipientes hecho que, sin embargo, sucede de forma más crítica en las preparaciones líquidas como es el caso que acontece para la presente invención por lo que incluir un agente estabilizante para interponerse en los puntos de contacto puede parecer bastante simplista. Se debe asignar un nivel de riesgo relativo a cada excipiente dentro de su clase funcional y por medio de un diseño de experimentos establecer formulaciones prototipo, mezclas binarias de ingredientes a relaciones extremas con exposición a condiciones extremas. Predecir racionalmente la estabilidad del producto desde la estructura química es posible cualitativamente pero cuantitativamente es todavía difícil puesto que existen demasiados factores afectando a la estabilidad del producto farmacéutico durante su vida. Desarrollar una formulación estable requiere una profunda investigación en la fase de preformulación con estudios térmicos o frente a la luz, el agua o la oxidación.

En la presente invención, para la detección de posibles incompatibilidades entre los ingredientes se realizan diversas mezclas en viales para observar el color de las mismas y así conocer, visual y cualitativamente, cuál es el material susceptible de degradación. Los ingredientes que presentan interacción química serán aquellos cuya mezcla origina al menos un color diferente al esperado, como se expone en la Tabla IV (compatibilidad de ingredientes). Así, el aspecto de las soluciones que contienen tanto Dietilenglicol monoetil éter con una mezcla de parabenos es conforme, presentando el color amarillo típico del cosolvente. El aspecto de la mezcla Dietilenglicol monoetil éter e Hipromelosa 2910 es conforme en cuanto a su color pero no a su limpidez. No se trata de una incompatibilidad y es debido a que Hipromelosa 2910 no es bastante soluble en Dietilenglicol monoetil éter a temperatura ambiente. En la mezcla de Dietilenglicol monoetil éter con Trietanolamina, Ácido azelaico y Metronidazol el aspecto resultante es amarillo claro, por lo que no aparentan ser incompatibles. La mezcla Dietilenglicol monoetil éter y sosa diluida en agua al 10% presenta un aspecto rojo anaranjado por lo que se trata de la aparición de una incompatibilidad entre estos dos componentes, hecho que no sucede con la combinación de los dos álcalis considerados bien sea con Ácido azelaico o con Metronidazol. La sustitución de la sosa por trietanolamina es un imperativo categórico en la presente invención cuando se quiere aprovechar el potencial solubilizante del poliol, la idónea capacidad de gelificación de los hidrogeles y el pH menos ácido posible que así salifica y disuelve mayor cantidad de Ácido azelaico.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 316 308 B1

TABLA IV

	Mezclas (w/w)	Resultado
5	Dietilenglicol monoetil éter – Metilparaben - Propilparaben (30:0,1:0,01)	No incompatible (amarillo)
10	Dietilenglicol monoetil éter - Hipromelosa 2910 (30:1)	No incompatible (amarillo)
	Dietilenglicol monoetil éter - Trietanolamina (30:7)	No incompatible (amarillo)
	Dietilenglicol monoetil éter – Acido azelaico (2:1)	No incompatible (amarillo)
15	Dietilenglicol monoetil éter – Metronidazol (30:1)	No incompatible (amarillo)
	Dietilenglicol monoetil éter - NaOH 10% aq. (3:7)	Incompatible (rojo)
20	NaOH 10% aq. - Acido azelaico (10:3)	No incompatible (incoloro)
	NaOH 10% aq. - Metronidazol (40:1)	No incompatible (incoloro)
	Trietanolamina - Acido azelaico (1:2)	No incompatible (incoloro)
25	Trietanolamina - Metronidazol (7:1)	No incompatible (incoloro)

La invención

El resultado de todos estos estudios y experimentaciones ha sido un nuevo medicamento contra la rosácea en base a Metronidazol y Ácido azelaico, que satisface la comentada necesidad de reducir los indeseables efectos secundarios de las composiciones actuales basada en dichos principios activos, y que es a su vez más efectivo, lo cual se acoge a la filosofía del ordenamiento legislativo español (Real Decreto 1338/2006, de 21 de noviembre), que consideraría al medicamento como innovación galénica de interés terapéutico.

Este nuevo medicamento de asimilación dérmica mejorada es, en esencia, una nueva formulación de Metronidazol y Ácido azelaico en combinación con diversos agentes solubilizantes y otros ingredientes, que incorporados a un vehículo hidrofílico adecuado suponen una mejora sinérgica, y está elaborado por un procedimiento apropiado para que los parámetros de calidad sean los deseados; procedimiento que también se reivindica de propia invención.

En concreto, el medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea objeto de la presente invención está basado en una asociación de Metronidazol al 1%, Ácido azelaico al 15% y un conjunto excipiente incorporado a un vehículo hidrofílico de agua tamponada con sales, formado por cosolventes, emolientes, humectantes, agentes tensioactivos, estabilizantes y agentes gelificantes.

Metronidazol y Ácido azelaico se presentan respectivamente al 1% y 15% en peso sobre el total del peso de la fórmula, siendo el 15% para el Ácido azelaico una concentración elevada dentro del rango de las admisibles para los medicamentos en solución contra la rosácea, lo que hace la aumentar su eficacia.

El *vehículo hidrofílico* empleado es el agua de calidad farmacéutica tamponada con sales a diversas fuerzas iónicas y pH en rangos que oscilan desde el valor de pH 3,5 a los 9,0, preferiblemente de 5,0 a 7,5 y en proporciones hasta el 80% en peso sobre el total de la fórmula. Su presencia evita el efecto deshidratante de alguno de los restantes ingredientes considerados en la presente invención.

La adición de *cosolventes*, entre el 1 al 50% en peso de la fórmula, permite obtener mezclas con suficiente capacidad solubilizante y a la vez hidromiscible por lo que se emplean alcoholes sencillos del tipo del alcohol de 96° (o etanol), glicoles y polioles como glicerina (o propano-1,2,3-triol), propilenglicol (o propano-1,2-diol) y Dietilenglicol monoetil éter, de nombre comercial Transcutol, que en este caso no produce la marcada vasodilatación en los capilares sanguíneos que provoca el alcohol, entre otros.

La formulación de *emolientes*, entre el 1 al 50% en peso de la fórmula, mejora la rehidratación de la piel tratada y, por lo tanto la absorción de los fármacos en la zona. Ejemplos de emolientes suelen ser vaselinas y aceites minerales, siliconas, triglicéridos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres alquílicos de ácidos grasos, ceras y ésteres de polioles, entre otros.

ES 2 316 308 B1

Los *humectantes*, entre el 0,1 al 10% en peso sobre el total de la fórmula, incrementan la hidratación de la piel, como por ejemplo polioles como la glicerina, sorbitol y diversas series de macrogol y propilenglicol así como sus ésteres. Su acción también favorece la penetración de los fármacos debido al efecto solvente requerido para pasar al estado molecular al fármaco y así ser mejor absorbido.

Otro tipo de constituyente del excipiente son los *agentes tensioactivos*, en proporciones del 0,2 al 5% en peso sobre el total, con efecto además de solubilizante, emulgente favorecedor de la estabilidad de las emulsiones, tanto del tipo de los ésteres de ácidos grasos con sorbitano, sus derivados polioxietilenados o polisorbatos y aquellas formas aniónicas como las sales sódicas de laurilsulfato y de dioctilsulfosuccinato.

Para mejorar la estabilidad química del preparado se pueden incluir agentes secuestrantes como el ácido etilendiamino tetraacético y sus sales sódicas, así como el ácido cítrico y el ácido tartárico, y antioxidantes como los derivados del tocoferol, todos ellos a proporciones que van desde el 0.1% al 5%. Para su estabilidad microbiológica, los conservantes empleados son los parabenos y sus sales y mezclas, el alcohol bencílico, bronopol y el fenoxietanol, entre otros, a proporciones desde el 0.01% al 3%.

Los *gelificantes* son derivados del carbómero, en donde se prefieren los polímeros del ácido acrílico en enlaces cruzados con éteres alílicos de sacarosa, con un contenido de un 56 al 68% de grupos carboxílicos para producir típicamente, una vez neutralizados, a proporciones ente el 0,1% al 4% una viscosidad adecuada tanto para lociones como geles y cremas. Como *derivados celulósicos*, por lo general se prefiere hipromelosa (The Dow Chemical Company, EEUU) como éter de propilenglicol con metilcelulosa con un tipo de sustitución según la farmacopea de los Estados Unidos en su 30ª revisión de 2910 en base a un 28-30% de contenido en grupos metoxilo, y del 7-12% de contenido en grupos hidroxipropilo para un grado de viscosidad apropiado a proporciones del 0,1% al 5% sobre el total de la fórmula. Otros compuestos son del tipo de los poloxameros y las poliacrilamidas (por ejemplo, de marcas Sepigel 305 y diversos copolímeros con acriloldimetiltaurato o Simulgel 600, ambas registradas por la Sociedad Seppic SA, Francia) en proporciones del 0,1 al 10% en peso sobre el total del peso de la fórmula.

Adicionalmente se puede considerar la inclusión de perfumes, filtros solares, protectores de la piel como alantoína y autobronceadores como DHA en proporciones que no superan cada uno de ellos el 3% en peso sobre el total de la fórmula.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el estado en dispersión molecular o disolución es una condición *sine qua non* para la absorción de una sustancia y, por lo tanto, para que los fármacos ejerzan su efecto esperado. La novedad de la invención radica en la adecuada mezcla y sinergia de cosolventes de la formulación en donde tiene que encontrarse disuelto el fármaco. Es por ello por lo que la invención abarca una forma farmacéutica por vía tópica para el tratamiento de la rosácea utilizando conjuntamente Metronidazol y Ácido azelaico, en donde la dispersión de ambos tiene lugar en forma de solución, para así conseguir una mejora de la eficacia y una mayor seguridad por la frente a otros preparados ya comercializados.

Las composiciones del medicamento en cuestión se pueden presentar, por tanto, bajo todas las formas farmacéuticas en forma de solución utilizadas para la vía tópica, como lociones hidroalcohólicas, geles y emulgeles, emulsiones de características líquidas o semilíquidas cremas del tipo de las leches obtenidas por dispersión de una fase interna grasa en una fase externa mayoritaria acuosa (del tipo denominado O/A) así como su opuesta (del tipo A/O), microemulsiones y de dispersiones vesiculares del tipo de los liposomas tanto iónicos como no iónicos.

Conforme al medicamento inventado, el aspecto que presentan los preparados a través de la observación macroscópica es el de una solución viscosa, transparente, libre de partículas extrañas, de olor y tacto adecuados para lograr la aceptación farmacéutica y, además, indicativo de la calidad y estabilidad del preparado. La sensación dérmica es tal que al tomar una cantidad suficiente del producto, asegurándose que se encuentra a una temperatura igual a la ambiente, extendida sobre la piel en unos 9 cm² de la cara interior de la muñeca y no retirada hasta transcurridos 30 minutos, es agradable, no reseca ni provoca irritación dérmica. Asimismo, la viscosidad resulta apropiada al tipo de forma farmacéutica elegida al medirse en condiciones previas de reposo del preparado, durante 24 horas a temperatura entre 20 a 25°C con un husillo adecuado y ajustada la velocidad en r.p.m. para obtener la medida de viscosidad con el mayor porcentaje de sensibilidad posible.

En la formulación de los medicamentos de la presente invención para vía tópica habitualmente se requiere del vehículo y de diversos agentes solubilizantes, además de los otros ingredientes, pero también de un procedimiento de fabricación apropiado para que sus parámetros de calidad sean satisfactorios.

Se han propuesto dos procedimientos de preparación del nuevo medicamento que cumplen con dicho requerimiento.

Uno de los procedimientos comprende esencialmente, las siguientes etapas:

- 1) Calentamiento a 70°C de una mezcla del 60% del agua total con un cosolvente en reactor con termoagitador y baño. Como cosolvente se recomienda Dietilenglicol monoetil éter.
- 2) Disolución de Metronidazol y Ácido azelaico con agitación, que se ve favorecida por el aumento de calor.

ES 2 316 308 B1

- 3) Enfriamiento de la mezcla hasta alcanzar una temperatura de 40°C
- 4) Disolución de un cosolvente, como etanol, y un polímero gelificante, como carbonero 934, con agitación.
- 5) Neutralización de la mezcla con una base suave, como Trietanolamina, diluida en el 40% de agua restante.
- 6) Control del gel o loción resultante por la salificación completa de Ácido azelaico; control en aspecto, pH, sensación dérmica y viscosidad.

El otro procedimiento de preparación del medicamento comprende esencialmente, las siguientes etapas:

- 1) Gelificación de polímero y alcalinización del medio en un primer reactor, mediante base suave, como Trietanolamina, hasta un valor de pH entre 8,5 y 11, dependiendo del polímero gelificante.
- 2) Disolución en un segundo reactor de productos conservantes, preferentemente Metil y Propilparaben, con un cosolvente adecuado, como es el Dietilenglicol monoetil éter.
- 3) Disolución de Metronidazol y de Ácido azelaico con agitación en el segundo reactor.
- 4) Adición de la mezcla resultante sobre la base del primer reactor con agitación suave, con la consiguiente disolución completa de los dos activos; y
- 5) Control del gel o loción resultante, en aspecto, pH, sensación dérmica y viscosidad.

Dibujos

Para una mejor comprensión de los procesos de preparación del nuevo medicamento propuesto, que se concretan a continuación con ejemplos prácticos para varias formulaciones, se acompaña en el apartado de dibujos los correspondientes diagramas de flujo.

La Figura 1 muestra el diagrama de flujo del primer proceso, correspondiente a la formulación del ejemplo 1.

La Figuras 2 y 3 muestran los diagramas de flujo del segundo proceso en dos de sus variantes, correspondientes a la formulaciones de los ejemplos 2 y 3.

Forma de elaboración

Con el conocimiento técnico desprendido de los resultados presentados en las tablas anteriores, se presentan a continuación los procedimientos de preparación de una serie de formulaciones que atienden al carácter de Metronidazol y Ácido azelaico en solución con diversos agentes gelificantes, solubilizantes y vehículos. Tales objetos y ventajas de la invención son solo ejemplos y no son limitantes de la misma.

Ejemplo 1

La composición de la fórmula se muestra en la Tabla V, y el proceso de fabricación responde al diagrama de flujo de la Figura 1.

El procedimiento tiene por objeto la preparación de un medicamento empleando Carbomero 934 como agente gelificante, agua como vehículo mayoritario y etanol y Dietilenglicol monoetil éter, ambos como cosolventes, según se define en la Tabla V. La neutralización se consigue con una base suave y diluida como es Trietanolamina. El método consiste en atemperar en un reactor apropiado a 70°C Agua y Dietilenglicol monoetil éter. Se añaden Metronidazol y Ácido azelaico asegurando la disolución de todos los componentes mediante agitación, favorecida por el aumento de calor. Se deja enfriar hasta que se alcanza una temperatura de 40°C y se añade etanol y seguidamente el polímero gelificante poco a poco y en agitador de turbina para mejorar su humectación y dispersión. A dicha temperatura se produce la precipitación de Ácido azelaico y que no cambia éste su aspecto hasta las sucesivas adiciones de Trietanolamina hasta un valor de pH de 6,2 que origina un preparado transparente por salificación completa del Ácido azelaico.

ES 2 316 308 B1

TABLA V

Materias Primas	%	Lote de 35 Kg
Ácido azelaico	15	5,250 Kg
Metronidazol	1	0,350 Kg
Carbomero 934	1	0,350 Kg
Dietilenglicol monoetil éter	10	3,500 Kg
Etanol 96%	10	3,550 Kg
Trietanolamina	19,6	6,860 Kg
Agua desmineralizada	43,4	15,190 Kg

5

10

15

20

Como resultado se obtiene una solución transparente de baja viscosidad (medida con husillo R2 a 200 r.p.m. en un Visco Tester VT5 Haake, Alemania) en torno a 160 mPa s. Este fenómeno es debido a que Carbomero 934 se encuentra en un medio donde el Ácido azelaico está salificado. La elevada carga de electrolitos a consecuencia de la alta dosis de Ácido azelaico disuelto y su competencia por el agua, frente al polímero, provoca la deshidratación de este último y lo hace idóneo para la preparación de típicas lociones, farmacéuticas ya que resulta hidroalcohólica y de viscosidad baja. El medicamento está exento de conservantes por la función antimicrobiana esperada de los cosolventes orgánicos y se puede acondicionar en frascos de 75 mL fabricados en Polietileno de baja densidad.

30 Ejemplo 2

La composición de la fórmula se muestra en la Tabla VI, y el proceso de fabricación responde al diagrama de flujo de la Figura 2.

35 En la elaboración de esta otra formulación se añaden en un reactor adecuado a temperatura ambiente, un 60% del agua total de la fórmula y Carbomero 934 a la vez que se agita hasta que las partículas del polímero estén correctamente humectadas y disueltas. A continuación se añade Trietanolamina con el resto de agua a fin de evitar pérdidas sobre la mezcla anterior a la vez que se agita mediante turbina y se produce la gelificación del Carbomero a un valor de pH de 8,7. En otro reactor se añade Dietilenglicol monoetil éter y los conservantes metil y propilparaben hasta disolución completa de estos últimos y seguidamente Metronidazol y Ácido azelaico. Se añade esta mezcla sobre la base anterior con agitación suave para evitar que incorpore aire. Se consigue entonces disolver completamente a los dos fármacos y como consecuencia su aspecto es el de una solución transparente con un pH de 5,5 y una viscosidad con husillo R2 a 200 r.p.m. de 65 mPa s que se dosifica a razón de 100 mL en frascos fabricados en material de Tercphtalato de polietileno, conocido ampliamente como PET.

45

TABLA VI

Materias Primas	%	Lote de 55 Kg
Ácido azelaico	15	8,250 Kg
Metronidazol	1	0,550 Kg
Carbomero 934	1	0,550 Kg
Dietilenglicol monoetil éter	30	16,500 Kg
Metilparaben	0,09	0,0495 Kg
Propilparaben	0,01	0,0055 Kg
Trietanolamina	7	3,850 Kg
Agua desmineralizada	45,9	25,245 Kg

50

55

60

65

ES 2 316 308 B1

Ejemplo 3

La composición de la fórmula se muestra en la Tabla VII, y el proceso de fabricación responde al diagrama de flujo de la Figura 3.

Se prepara empleando Hipromelosa 2910 al 1% cuya gelificación es independiente del pH del medio y Trietanolamina como base neutralizante para obtener un valor de pH de 5,5 valor que no produce irritación de la piel de los pacientes que sufren rosácea y que aumenta la relación de fracción no ionizada (de mejor absorción) de fármaco. La formulación está adecuadamente preservada con la inclusión de una mezcla sinérgica de conservantes del tipo de los parabenos como se muestra en la Tabla VII, adecuada a lotes más pequeños según necesidades.

TABLA VII

Materias Primas	%	Lote de 2000 g
Ácido azelaico	15	300,0 g
Metronidazol	1	20,0 g
Hipromelosa 2910	1	20,0 g
Dietilenglicol monoetil éter	30	600,0 g
Metilparaben	0,09	1,8 g
Propilparaben	0,01	0,2 g
Trietanolamina	7	140,0 g
Agua desmineralizada	45,9	918,0 g

Para su elaboración se añaden a un reactor cilíndrico encamisado Trallero & Schlee (Barcelona, España), el agua desmineralizada y trietanolamina y se atempera a 80°C con un equipo Tectron 200 (Barcelona, España). Se añade Hipromelosa 2910 y se dispersa por medio de un sistema de agitación Ika Eurostar (Alemania) con varilla de agitación en ánora sumergida a 1 cm del fondo hasta que las partículas de celulosa estén humectadas y dispersas y el pH se encuentra entre 9-11. En otro recipiente se añade a temperatura ambiente Dietilenglicol monoetil éter y seguidamente los conservantes metil y propilparaben con agitación hasta la disolución completa de los mismos. A continuación se añade Metronidazol y seguidamente Ácido azelaico y se vierte la mezcla sobre el gel atemperado y con agitación evitando la incorporación de aire. El preparado presenta un aspecto transparente amarillento, el valor de pH obtenido es de 5,5 y su viscosidad de 1500 mPa s (husillo R4, 200 r.p.m.) lo que asegura la correcta dosificación del preparado ya sea en forma de loción o como gel en envases de polietileno de baja densidad.

Ejemplo 4

La composición de la fórmula se muestra en la Tabla VIII en donde se encuentra al doble la proporción del agente gelificante para la obtención de un gel. El método de fabricación es el mismo que el de la fórmula del ejemplo 3 así como su diagrama de flujo (Figura 3).

En este caso el preparado presenta un aspecto transparente amarillento con un valor de pH adecuado para las formulaciones destinadas al tratamiento de la piel a una viscosidad de 9900 mPa s lo que lo hace idóneo para un gel. En su acondicionamiento no se presentan problemas específicos, eligiéndose tubos para 100 g de preparado constituidos en aluminio con revestimiento interior epoxídico.

ES 2 316 308 B1

TABLA VIII

Materias Primas	%	Lote de 20 Kg
Ácido azelaico	15	3,000 Kg
Metronidazol	1	0,200 Kg
Hipromelosa 2910	2	0,400 Kg
Dietilenglicol monoetil éter	30	6,000 Kg
Metilparaben	0,09	0,018 Kg
Propilparaben	0,01	0,002 Kg
Trietanolamina	7	1,400 Kg
Agua desmineralizada	44,9	8,980 Kg

Una vez descrito el medicamento desarrollado para el tratamiento por vía tópica de la rosácea, con los correspondientes ejemplos de formulaciones y procedimientos de preparación, se declara como nuevo y de propia invención, haciéndose la salvedad de que sus composiciones, procedimientos de elaboración y aplicaciones, podrán ser modificados respecto a lo descrito y representado en la presente memoria, siempre dentro de la esencialidad inalteradas que queda resumida en las siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, basado en una asociación de Me-
5 tronidazol, Ácido azelaico y un conjunto excipiente, esencialmente **caracterizado** por incluir Metronidazol en una
concentración del 1% en peso, Ácido azelaico en una concentración del 15% en peso y como conjunto excipiente, los
siguientes tipos de productos en las siguientes concentraciones en peso sobre el peso total de la fórmula: cosolventes y
emolientes entre el 1 y 50%, humectantes entre 0,1 y 10%, agentes tensioactivos entre 0,2 y 5%, estabilizantes entre el
10 0,1 y 5%, y agentes gelificantes entre 0,1 y 4%, incorporados en un vehículo hidrofílico formado por agua tamponada
con sales a diversas fuerzas iónicas y un rango de pH entre 3,5 y 9,0, en una proporción hasta el 80%.

2. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **ca-
racterizado** porque como cosolventes se emplean alcoholes sencillos del tipo del alcohol de 96°, o etanol, glicoles y
15 polioles como glicerina, o propano-1,2,3-triol, propilenglicol, o propano-1,2-diol, y/o dietilenglicol monoetil éter.

3. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **ca-
racterizado** porque como emolientes se emplean vaselinas, aceites minerales, siliconas, triglicéridos, ácidos grasos,
alcoholes grasos, ésteres alquílicos de ácidos grasos, ceras, y ésteres de polioles.

4. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **ca-
racterizado** porque como humectantes se emplean polioles como la glicerina, sorbitol y derivados del macrogol y
20 propilenglicol, así como sus ésteres.

5. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **ca-
racterizado** porque como agentes tensioactivos se emplean ésteres de ácidos grasos con sorbitano, sus derivados
25 polioxietilenados o polisorbatos, y/o formas aniónicas como las sales sódicas de laurilsulfato y de dioctilsulfosuccina-
to.

6. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **ca-
racterizado** porque como estabilizantes de la actividad química se emplean agentes secuestrantes como el ácido
30 etilendiamino tetraacético y sus sales sódicas, así como el ácido cítrico y el ácido tartárico, y antioxidantes como los
derivados del tocoferol, todos ellos a proporciones desde el 0,01 al 5% en peso sobre el total del peso de la fórmula.

7. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **ca-
racterizado** porque como estabilizantes de la actividad microbiológica se emplean conservantes tipo parabenos y sus
35 sales y mezclas, el alcohol bencílico, bronopol y el fenoxietanol, a proporciones desde el 0,01% al 3% en peso sobre
el total del peso de la fórmula.

8. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **carac-
terizado** porque como agentes gelificantes se emplean derivados del carbómero y derivados celulósicos.

9. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según reivindicación 8, **caracteri-
zado** porque los derivados del carbómero son polímeros del ácido acrílico en enlaces cruzados con éteres alílicos de
45 sacarosa, con un contenido de un 56 al 68% de grupos carboxílicos, neutralizados a proporciones ente el 0,1% al 4%
en peso sobre el total del peso de la fórmula.

10. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según reivindicación 8, **caracteri-
zado** porque los derivados celulósicos son hipromelosa como éter de propilenglicol con metilcelulosa a proporciones
50 del 0,1% al 5%, o bien poloxameros o poliacrilamidas, en proporciones del 0,1 al 10% en peso sobre el total del peso
de la fórmula.

11. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según primera reivindicación, **ca-
racterizado** porque el conjunto excipiente puede incluir adicionalmente perfumes, filtros solares, protectores de la
55 piel y autobronceadores en proporciones que no superan cada uno de ellos el 3% en peso sobre el total de la fórmula.

12. Medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea, según reivindicaciones anteriores,
caracterizado por presentarse bajo todas las formas farmacéuticas utilizables en solución, como lociones hidroalcohó-
licas, geles y emulgeles, emulsiones de características líquidas o semilíquidas, cremas, microemulsiones y dispersiones
60 vesiculares.

13. Procedimiento para la preparación del nuevo medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad
rosácea objeto de la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas: 1) Calentamiento a 70°C de una mezcla del
65 60% del agua total con un cosolvente en reactor con termoagitador y baño; 2) disolución de Metronidazol y de Ácido
azelaico con agitación; 3) enfriamiento de la mezcla a 40°C; 4) disolución de cosolvente y polímero gelificante con
agitación; 5) neutralización de la mezcla con una base suave; y 6) control del gel o loción resultante de la salificación
completa de Ácido azelaico, en aspecto, pH, sensación dérmica y viscosidad.

ES 2 316 308 B1

14. Procedimiento para la preparación del nuevo medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea según reivindicación 13, **caracterizado** por emplear dietilenglicol monoetil éter y etanol como cosolventes, carbonero 934 como polímero gelificante y trietanolamina como base suave.

5 15. Procedimiento para la preparación del nuevo medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea objeto de la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas: 1) gelificación de polímero en un primer reactor, mediante mezcla y disolución con agitación en agua alcalinizada con una base suave, hasta un valor de pH entre 8,5 y 11, dependiendo del polímero gelificante; 2) disolución de productos conservantes con un cosolvente adecuado en un segundo reactor; 3) disolución de Metronidazol y de Ácido azelaico con agitación en este segundo
10 reactor; 4) adición de la mezcla resultante sobre la base del primer reactor con agitación suave, con la consiguiente disolución completa de los dos activos; y 5) control del gel o loción resultante, en aspecto, pH, sensación dérmica y viscosidad.

15 16. Procedimiento para la preparación del nuevo medicamento para el tratamiento por vía tópica de la enfermedad rosácea según reivindicación 15, **caracterizado** por emplear Carbomero 934 e Hipromelosa 2910 como polímeros gelificantes, Trietanolamina como base suave, Dietilenglicol monoetil éter como cosolventes, y Metil y Propilparaben como conservantes.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

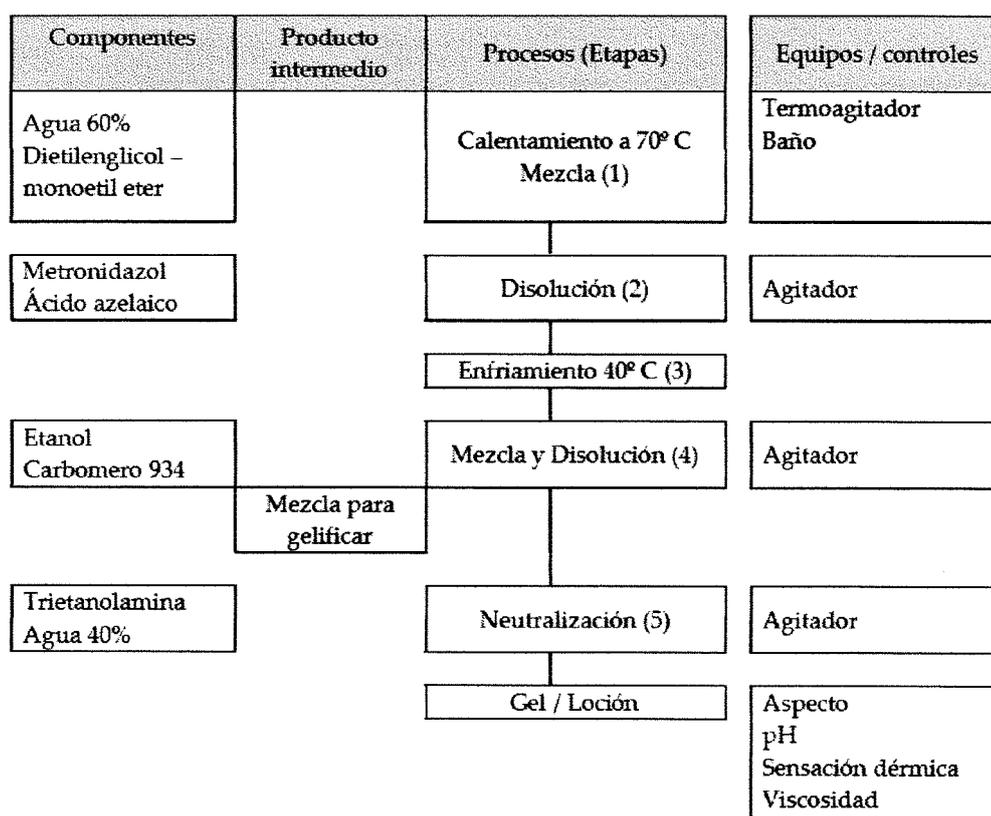


Figura 1

ES 2 316 308 B1

Componentes	Productos intermedios	Procesos (Etapas)	Equipos / Controles
Agua 60% Carbomero 934		Mezcla y disolución del polímero (1)	Agitador
Trietanolamina Agua 40%		Gelificación (2)	Agitador pH
	Base (A)		
Dietilenglicol - monoetil eter Metilparaben Propilparaben		Disolución (5)	Agitador
Metronidazol Ácido azelaico		Dispersión (6)	Agitador
	Mezcla (B)		
Base (A) Mezcla (B)		Adición de (B) sobre (A) Solubilización de los activos (7)	Agitador
		Gel / Loción	Aspecto pH Sensación dérmica Viscosidad

Figura 2

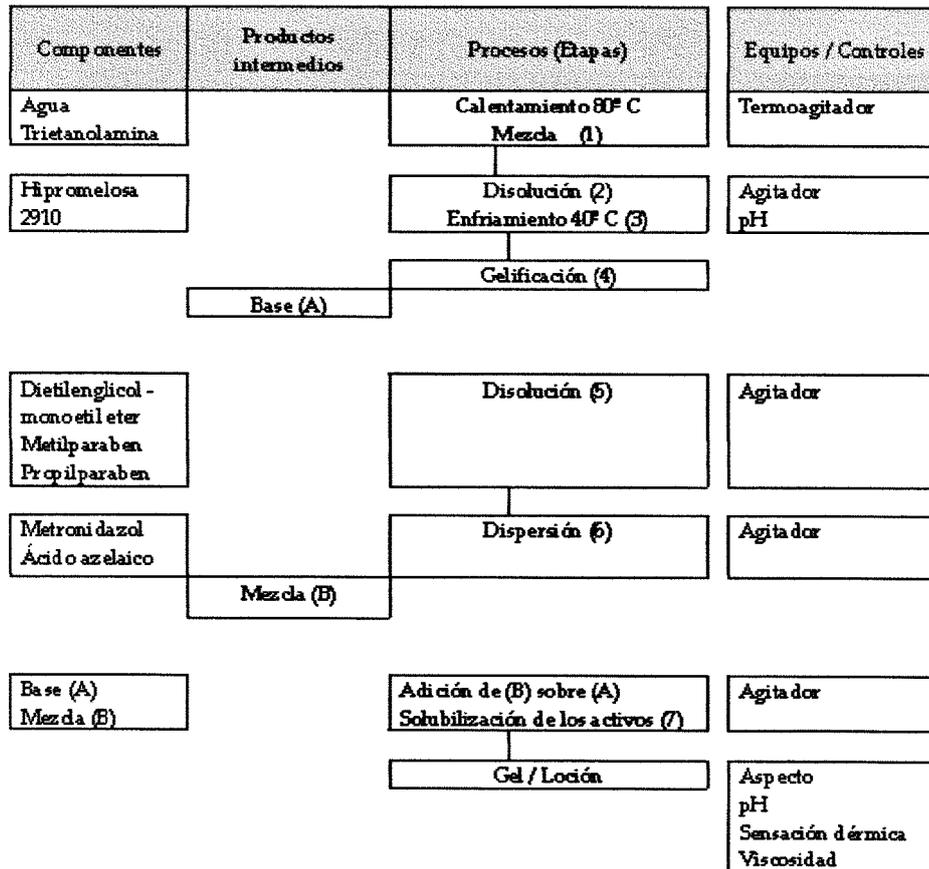


Figura 3



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 316 308

② Nº de solicitud: 200801259

③ Fecha de presentación de la solicitud: 30.04.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2004022046 A1 (BABAPOUR REZA) 18.03.2004, reivindicaciones 5-8,11-14,19,20; página 12, línea 3 - página 16, línea 17.	1-12
X	WO 2006032759 A1 (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.) 30.03.2006, página 10, línea 1 - página 17; reivindicaciones.	1-16
X	CN 1393221 A (JIANG TAO) 29.01.2003, resumen. Recuperado de: EPO EPODOC Database.	1-12
X	BONI ELEWSKI y col. A comparison of 15% Azelaic acid gel and 0,75% Metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea. Archives of Dermatology. 2003, Vol. 139, Nº 11, páginas 1444-1450.	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

13.02.2009

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)